

Die Immunantwort bei SARS-CoV-2 und ihre Folgen*

Vorbemerkungen

Heute liegt der Fokus auf dem Gebiet der Immunologie bei den Infektionen mit SARS-CoV-2. Bei dem hervorgerufenen Krankheitsspektrum spielt das Immunsystem, also die Abwehr-Reaktionen des Körpers gegen das Coronavirus, eine sehr große Rolle. Die komplexe Immunantwort bei SARS-CoV-2, die immer noch nicht ganz klar ist, wird besprochen. Selbst Experten für Immunologie können kaum noch vollumfänglich alle Neuerungen verfolgen. Abzuhandeln sind neben den Mechanismen die Folgen dieser Immunantwort, die positiven und die negativen Folgen, und damit auch die Möglichkeiten der Beeinflussung, insbesondere durch Impfungen.

Der Anfang von SARS-CoV-2, von COVID-19, zu Beginn des Jahres 2020 beziehungsweise am Ende des vorherigen Jahres 2019 in China ist bekannt. Es gab Meldungen im März und April 2020 durch das Robert Koch-Institut (RKI), die neue Virus-Epidemie sei die größte gesundheitliche Bedrohung, die kommen könnte.¹ Dieses Virus wurde vermutlich auf einem Wildtier-Markt in Wuhan über Pangoline primär auf Menschen übertragen.² Pangoline sind gepanzerte Gürteltiere, einzigartige Säugetiere in Asien. Und bald gab es auch die Krankheits-Manifestationen normaler Erkältungssymptome. Später traten in Deutschland die ersten Lungenentzündungen bis hin zur Sepsis (Blutvergiftung)

* Das Video zum Vortrag, der am 3.12.2020 im Rahmen der digitalen Ringvorlesung *Die Coronavirus-Pandemie und ihre Folgen* der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gehalten wurde, ist einsehbar unter: <https://doi.org/10.5446/57169>.

1 Siehe z. B. die *Lageberichte* des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) aus dieser Phase: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Archiv_2020_tab.html (letzter Zugriff: 25.3.2022).

2 Siehe zu diesem Thema auch die Beiträge *Wohin führt uns die Coronavirus-Pandemie?* von Helmut Fickenscher (<https://dx.doi.org/10.38072/978-3-928794-82-4/p2>) und *Daten, Informationen, Wissen* von Michael Krawczak (<http://dx.doi.org/10.38072/978-3-928794-82-4/p9>) im vorliegenden Band.

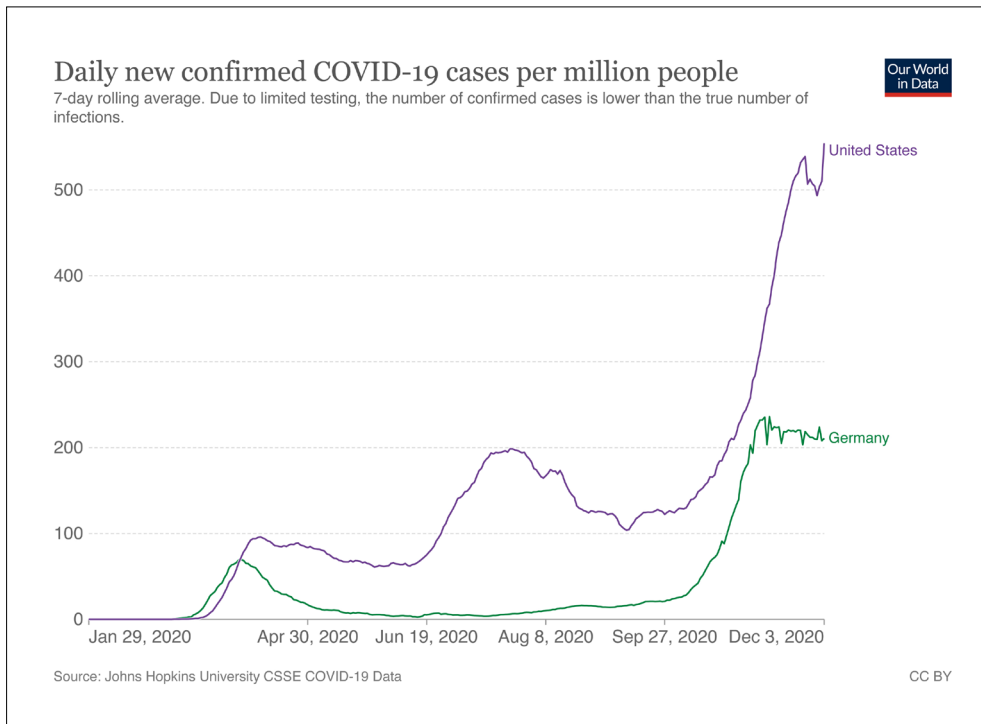


Abb. 1: Täglich bestätigte COVID-19-Fälle pro eine Million Menschen. 7-Tage-Durchschnitt (Januar bis Dezember 2020). Wegen des begrenzten Testens liegt die Zahl der bestätigten Fälle niedriger als die Zahl der tatsächlichen Infektionen. Grafik veröffentlicht unter der Lizenz [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Quelle: [Our World in Data](https://ourworldindata.org/).

auf, das akute respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS), und – was wir auf der Infektionsstation bei allen Patienten gesehen haben – Lymphopenien (Mangel an Lymphozyten (Immunzellen) im Blut).

Zur aktuellen Situation der Meldungen der Krankheitsfälle (Abb. 1): Wenn wir die Infektionszahlen zwischen Europa und den USA vergleichen, kann man erkennen, dass sich die Verlaufskurven gar nicht wesentlich unterscheiden.

Freund oder Feind? Die Rolle des Immunsystems

Kommen wir zum Immunsystem und seiner Rolle. Das Immunsystem schützt uns im Allgemeinen vor Infektionen. Wann kann jedoch das Immunsystem mit seinen Reaktionen gefährlich sein und wann ist das SARS-Virus gefährlich? Bekanntlich spielen die Komorbiditäten (Begleiterkrankungen) eine große Rolle, die somit letztlich auch die Risikogruppen definieren. Risikofaktoren sind a) das Alter (über 65 Jahre), b) das Geschlecht (männliche Erkrankte haben in der Regel schwerere Verläufe als weibliche), c) chronische

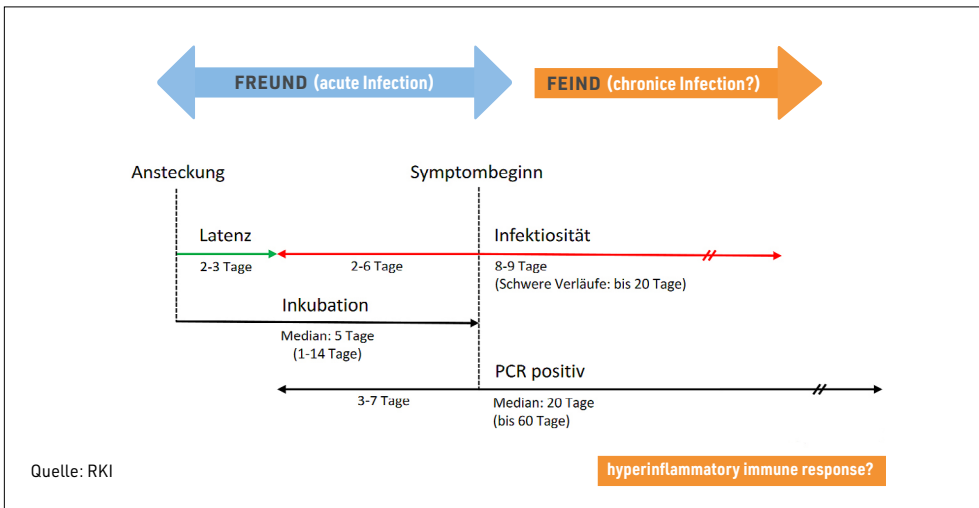


Abb. 2: Zeitlinie der Inkubation und Symptome einer COVID-19-Erkrankung. Vereinfachte Darstellung auf der Grundlage einer Grafik vom Robert Koch-Institut, veröffentlicht unter der Lizenz [CC BY-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/). Mit eigenen Ergänzungen. Quelle: Albert Magellan, [Wikimedia Commons](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Timeline_of_COVID-19_infection).

kardiovaskuläre (Herzkreislauf-)Erkrankungen, meist assoziiert mit dem metabolischen Syndrom (Übergewicht, Typ-2-Diabetes) einschließlich Hypertonus (Bluthochdruck), und d) besonders Immunsuppressionen (Immunschwäche), z.B. nach Tumortherapien, Autoimmuntherapien oder durch angeborene Störungen des Immunsystems (Immundefekte). Erst langsam und zunehmend werden die Probleme verstanden, die SARS am kardiovaskulären System, in der Gerinnung, am Nervensystem, am Immunsystem und an der Psyche hervorruft, und auch wie es zum Multiorganversagen kommt. Dabei spielt das Immunsystem eine große Rolle: Das Immunsystem ist schwer verständlich für viele Menschen, weil es ein komplexes Netzwerk ist mit vielen verschiedenen Zellen und löslichen Faktoren (Botenstoffe wie sogenannte Interleukine), die auch bei Stress und körperlichen Verletzungen aktiviert werden. Ob das nun die dendritischen Zellen sind, die Antikörper-produzierenden B-Zellen, die T-Zellen als spezifische Abwehrzellen oder die Makrophagen, die für das angeborene oder für das adaptive (sich an Umgebungserreger anpassende) Immunsystem wichtig sind. Die Vielfalt dieser Faktoren und Rezeptoren des Immunsystems schreckt die meisten Menschen ab, nicht nur Laien, die heute stark mit dem Thema konfrontiert werden. Immunologie ist selbst für Fachleute wie Ärzte oft sehr kompliziert. Die Entwicklung der Erkenntnisse ist äußerst dynamisch; die Immunologie hat die Medizin in den letzten Jahrzehnten erheblich beeinflusst – sowohl im Bereich der Diagnostik als auch in der Entwicklung innovativer Therapien.

Das Immunsystem kann man einerseits im positiven Sinne als Freund, andererseits im negativen Sinne als Feind betrachten, der für die Erkrankung COVID-19 und ihren Verlauf verantwortlich sein kann und ist. Eine kurze Inkubationszeit ist für SARS-CoV-2 charakteristisch. Typisch für alle Viren ist die Reaktion, die vom Immunsystem erfolgt;

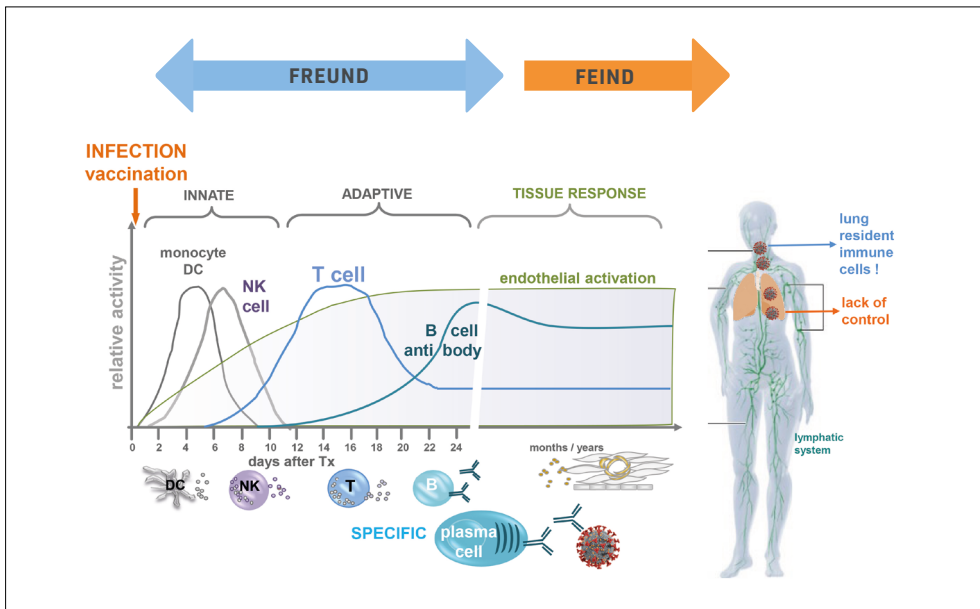


Abb. 3: Immunantwort gegen Viren – eine Sequenz von Ereignissen in Zeit und Raum (Lymphknoten und Geweben).

sie wird klinisch sichtbar durch Fieber, Husten, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit, Muskelschmerzen und Durchfall. Bei diesen Reaktionen gibt es im Infektionsfall einen Zeitraum, in dem die sogenannte PCR-Testung (Polymerase-Kettenreaktion, ein Virus-Genest) positiv ausfällt (Abb. 2). Hingegen ist die Sensitivität der sogenannten Antigen-Tests niedriger, es werden also einige infizierte Personen durch sie nicht entdeckt. Dies ist wichtig für die aktuellen öffentlichen Diskussionen. Wenn die Erkrankung dann fortschreitet und auf die Risikogruppe trifft, sehen wir bei etwa fünf Prozent der infizierten Menschen, dass sie dyspnoisch werden (Atemnot bekommen), und wir sehen ggf. einen kritischen Verlauf auf der Intensivstation, z.T. mit lebensbedrohlichen Symptomen. Letztlich ist die Letalität aber relativ gering, sie liegt bei 0,2 bis 0,5 Prozent, zumindest bei guter Intensivbehandlung.

Worauf führt man den Krankheitsverlauf zurück? Im Wesentlichen auf eine hyperinflammatorische Immunantwort, also auf eine negative Folge einer überschießenden Immunantwort. Bei HIV und vielen anderen Viruserkrankungen kennen wir ähnliche, wenn auch nicht so schwer verlaufende Reaktionen.

Wie läuft eine Immunantwort gegen Viren normalerweise ab? Es ist eine Abfolge von Ereignissen über die Zeit, auch in verschiedenen Geweben, also in den Lymphknoten, in der Haut, in den Schleimhäuten (Abb. 3). Wenn es zu einer Virusinfektion kommt (oder auch zu einer Impfung, ich spreche aber erstmal nur von Infektionen), trifft sie auf das ›innate‹ (angeborene) Immunsystem. Dort befinden sich die sogenannten dendritischen Zellen und die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Und die reagieren darauf mit Abtöten (killing), mit Fressen von infizierten Zellen. Sie stellen also die erste Barriere in den ersten

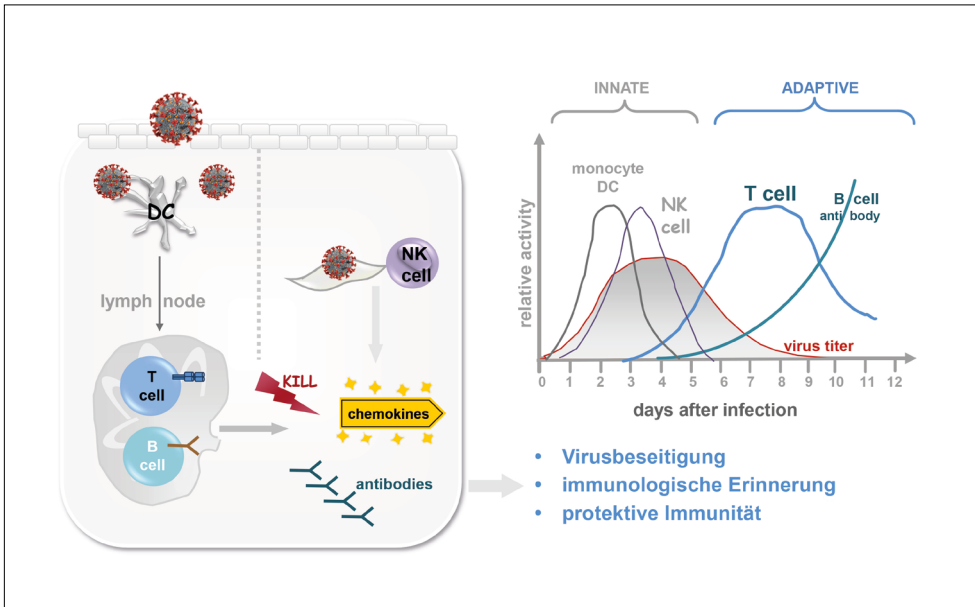


Abb. 4: Das Immunsystem – eine Kaskade von Interaktionen zum Aufbau spezifischer Immunität.

zehn, vierzehn Tagen gegen solch eine Infektion dar. Bis dahin gibt es normalerweise noch keine spezifische B- oder T-Zellantwort. Die kommt erst später, wenn die Virus-Antigene (sogenannte Peptide) von den dendritischen Zellen gegenüber den spezifischen Zellen des Immunsystems, nämlich den T-Zellen und B-Zellen, präsentiert werden, wodurch es zu einer Anpassung des Immunsystems kommt (Aktivierung des »adaptiven« oder spezifischen Immunsystems). Im adaptiven Immunsystem entwickeln sich spezifische Helfer- und zytotoxische T-Zellen gegen virale Peptide sowie Antikörper gegen das Virus, welche von den B-Zellen. bzw. den reifen Plasmazellen gebildet werden. Es handelt sich um sogenannte »neutralisierende Antikörper«. Diese Antikörper sorgen für eine Elimination des Virus. Und es gibt überdies eine Reaktion anderer Körpergewebe, zum Beispiel über das sogenannte NOD-System (nucleotide oligomerisation domain), in den inneren (Endothel-)Zellen, die das Gefäßsystem/die Gefäße auskleiden, oder auch in den Alveolen-Epithelien in der Lunge. Dieses NOD-System spielt gerade bei SARS eine ganz große Rolle. Wir haben eine Reaktion aber auch der Immunzellen, die in den Lungen und in den Alveolen sitzen.

Das ist normalerweise alles erstmal positiv, kann jedoch auch umschlagen in eine sogenannte »hyperinflammatorische Reaktion«. Dann hat das Immunsystem praktisch keine Kontrolle mehr über das Virus und auch über den Zytokinsturm, der durch Ausschüttung von zu großen Mengen an proinflammatorischen (entzündlichen) Botenstoffen entsteht. Die Entstehung der spezifischen Immunität beruht mithin auf einer zeitlich koordinierten Kaskade von Interaktionen verschiedener Zellen (Abb. 4).

Das Virus dringt in die Epithelien, in die Schleimhaut ein. Dort trifft es auf dendritische Zellen oder NK-Zellen. Diese geben ihre Signale oder wandern sogar bis in den

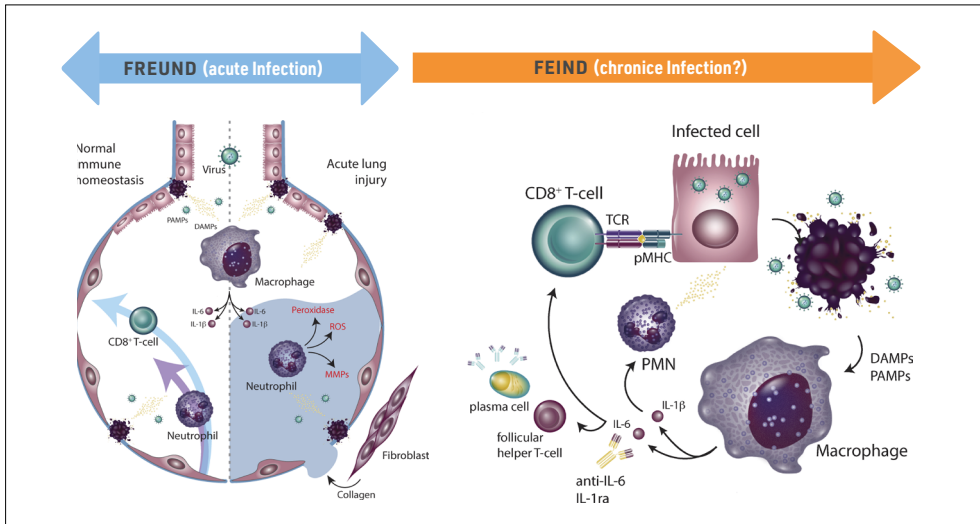


Abb. 5: Das Immunsystem – eine Kaskade von Interaktionen zum Aufbau spezifischer Immunität am Beispiel der Lunge. Zur Darstellung verwendete Abbildungen veröffentlicht unter der Lizenz [CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Quelle: Santosha A. Vardhana, Jedd D. Wolchok: The many faces of the anti-COVID immune response, in: *J Exp Med* 217,6 (2020), e20200678. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.

Lymphknoten im lymphatischen Gewebe. Sie erzielen die Aktivierung von T-Zellen und von B-Zellen. Und jene erzeugen danach die spezifische Antwort durch Killerzellen oder antikörperproduzierende Zellen. Das Killen von virusinfizierten Zellen erfolgt durch NK-Zellen sowie spezifische CD8-positive T-Killerzellen. Gleichzeitig werden auch von diesen Zellen Botenstoffe (Chemokine, Interleukine) produziert sowie von den Plasmazellen und B-Zellen die Antikörper zur Elimination des Virus.

Wichtig ist bei alledem, dass bei einer Infektion, auch bei der Vakzinierung, eine immunologische Erinnerung zustande kommt – nämlich dann, wenn ein Virus ein zweites Mal kommt oder nach einer Impfung in den Körper gelangt und es somit eine sehr schnelle Reaktion des Immunsystems gibt. Wir haben also ein sogenanntes Gedächtnis (Memory) im Immunsystem, das zu einer schützenden (protektiven) Immunität führt.

Das Ganze sei nochmals am Beispiel der Lunge klargemacht (Abb. 5): Das Virus kommt in die Alveole (Luftbläschen der Lunge) hinein. Einerseits gibt es den Fall einer normalen Homöostase, einer normalen Abwehr – die Reaktion der angeborenen Immunität und später der spezifischen Immunität über die T-Zellen, über alveolare Makrophagen und auch über die Helferzellen des Immunsystems. Helferzellen geben ›Hilfe‹ an die B-Zellen zur Antikörper-Produktion weiter und verstärken die Immunantwort. Andererseits gibt es zugleich die Möglichkeit einer negativen Reaktion, wenn nämlich das Gewebe durchlässig wird, viele Enzyme und auch Zytokine produziert werden und es zu einer überschießenden Reaktion kommt, möglicherweise auch des angeborenen Immunsystems. Doch zurück zum Ausgang: Das Virus kommt in die Zellen hinein, vermehrt sich, trifft auf die Makrophagen, löst eine Erstreaktion bei den Makrophagen aus. Dann kommt

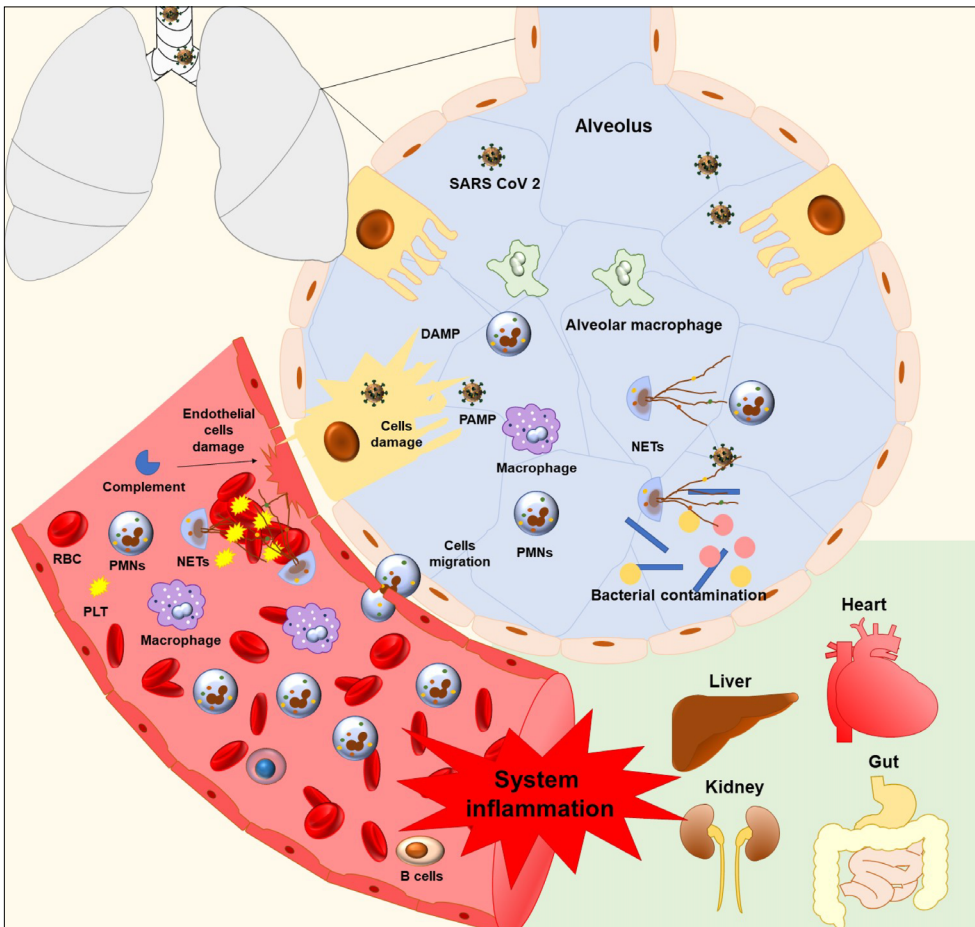


Abb. 6: Kollateralschaden am endothelialen System: Thrombose, Neoangiogene, neurologische Symptome? Abbildung veröffentlicht unter der Lizenz CC BY 4.0. Quelle: Valeria Iliadi et al.: The Emerging Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Thrombosis in COVID-19, in: *Int. J. Mol. Sci.* 22,10 (2021), 5368 (Fig. 1). <https://doi.org/10.3390/ijms22105368>.

die spezifische Immunantwort in dem Epithel. Sie regelt die Abwehr. Das heißt also, die Antikörper zusammen mit alveolaren Makrophagen sind in der Lage, das Virus zu neutralisieren. Wenn neutralisierende Antikörper von den B-Zellen bzw. den Plasmazellen produziert wurden und es CD8-positive T-Killerzellen gibt, ist die gesunde Immunantwort fähig, den Körper von den eingedrungenen Viren zu befreien.³ Und das ist bei der großen Mehrzahl der betroffenen SARS-Infizierten der Fall, insbesondere bei Kindern, die verschiedene SARS-Reaktionen durchgemacht haben. Wir wissen, Coronaviren sind

3 Zur Illustration der Ausführungen siehe Abbildung 1 in Matthew Zirui Ty et al.: The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention, in: *Nature Reviews Immunology* 20 (2020), S. 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.

durchaus häufige Erkältungsviren und Infektionen verlaufen nicht immer so schwer, wie wir es beim ersten SARS-Virus kennengelernt haben.

Wenn diese normale Immunreaktion überschießend und dysfunktional wird, wird das Gewebe durchlässig. Es bilden sich Ödeme, es tritt Blut aus den Kapillaren aus. Wir sprechen vom ›Leakage‹, einer Zunahme der vaskulären Durchlässigkeit (Abb. 6). Das bewirkt einen sogenannten Zytokinsturm. Verschiedenste Zytokine, also Hormone des Immunsystems (Interleukin-6, Interferon-gamma, Wachstumsfaktoren IL-2 oder IL-10 und Granulozytenwachstumsfaktor), werden ausgeschüttet und bewirken schwerste Entzündungsreaktionen mit Ödemen, Lungenentzündungen und Multiorganversagen.⁴

Deutlich wird dies in realen Bildern einer Publikation aus Hannover im *New England Journal of Medicine*.⁵ Man sieht dort die Lunge eines verstorbenen und obduzierten Patienten. Die Lunge sieht nicht mehr wie eine Lunge aus, sie hat keine einzelnen Bronchiolen (kleine luftführende Atemwege) mehr und keine erkennbaren Alveolen. Man erkennt nur noch eine fleischige Struktur. Unter dem Mikroskop sieht man eine starke zelluläre Infiltration, nicht nur in den Alveolen, sondern auch im sogenannten interstitiellen Gewebe. Wichtig sind die Thrombosen in den Kapillaren, die die Gefäße verschließen. Bei noch höherer Vergrößerung erkennt man Wasserflüssigkeit und Zellen, die in die Alveolen austreten und so die klinischen Symptome in Form der Dyspnoe (Atemnot) hervorrufen; man kennt sie von den schwer verlaufenden Fällen.

In den ernsthaften Krankheitsfällen gibt es eine Hyperinflammation mit der inkompletten Immunkontrolle, mit der Dysregulation des Endothels und mit Thrombosen, die Sepsis und Multiorganversagen zur Folge haben. Die Thrombosen laufen mit der üblichen Gerinnungskaskade ab, die komplex und den meisten Medizinern bekannt ist. Sie wird durch den Zytokinsturm mit vielen Hormonen ausgelöst; durch diesen entstehen offenbar auch Langzeitschäden in anderen Organen.

Und wie wird das ganze vermittelt? Dazu muss man wissen, dass der ACE-Rezeptor (Angiotensin Converting Enzyme) die Bindungsstelle für das SARS-CoV-2-Virus ist (Abb. 7). Dieser Rezeptor, der uns eher von der Blutdruckbehandlung (Hypertonus-Behandlung) bekannt ist, wird in den Organen verschieden exprimiert. Und je nachdem wie stark er exprimiert wird (hoch, mittelgradig oder gar nicht), ist der Befall der Organe durch das Virus. Wenn es die Chance hat, sich im Körper zu verbreiten, also die erste Immunbarriere mehr oder weniger überwunden hat, sehen wir, dass es das Gehirn weniger betrifft, umso mehr dafür aber die Lungen mit ihren vielen ACE-Rezeptoren sowie andere Organe wie Nieren, Gefäßsystem, Herz und Leber. Sogar die Gonaden (Geschlechtsorgane) kann es betreffen. Kurzum: Schwere Erkrankungen sehen wir in der Lunge mit Dyspnoe und Lungenversagen, auch am Herz können Thrombosen in den Kapillaren

4 Siehe ergänzend zu Abbildung 6 auch die Illustration in Catherine Maticic: Blood vessel injury may spur disease's fatal second phase, in: *Science* 368, 6495 (2020), S. 1039-1040. <https://doi.org/10.1126/science.368.6495.1039>.

5 Maximilian Ackermann et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19, in: *New England Journal of Medicine* 383 (2020), S. 120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

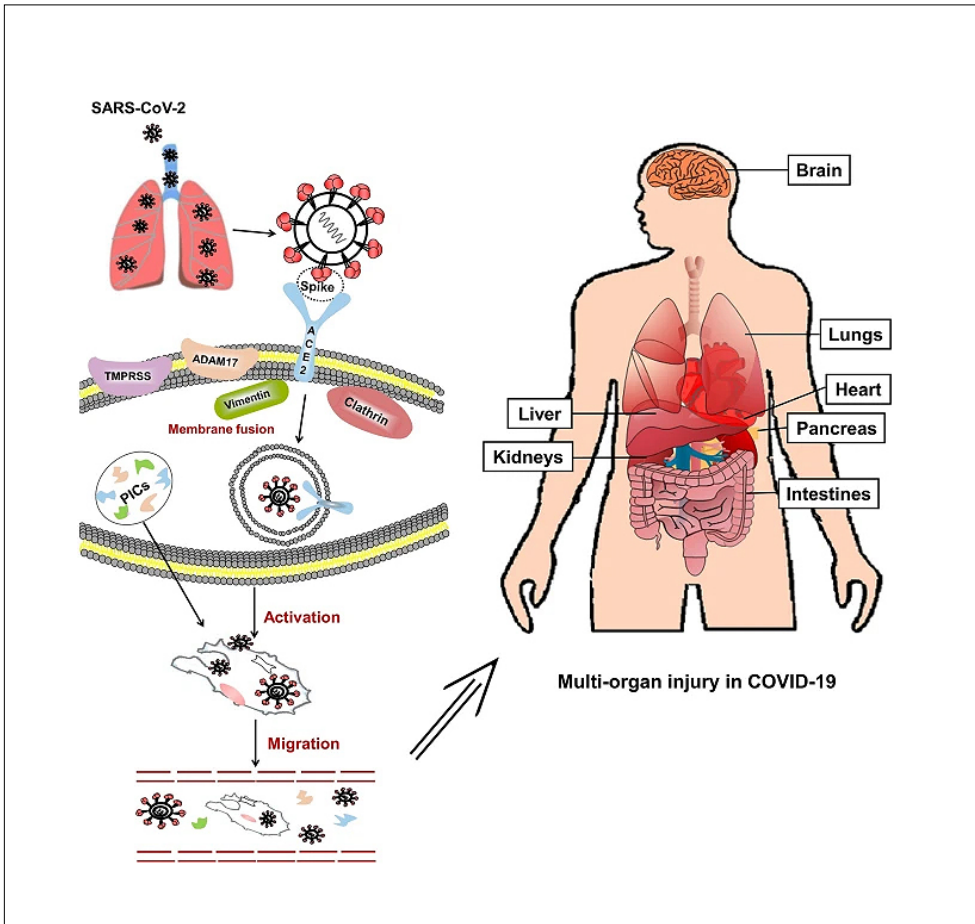


Abb. 7: SARS-CoV-2 dringt über den ACE2-Rezeptor in Lungenzellen ein. Das zellfreie und von Makrophagen phagozytierte Virus kann sich auf andere Organe ausbreiten und ACE2-exprimierende Zellen an lokalen Stellen infizieren, was zu Multiorganschäden führt. Abbildung veröffentlicht unter der Lizenz [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Quelle: Wentao Ni et al.: Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19, in: *Critical Care* 24 (2020), 422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>.

auftreten; Endothelzellen sind dort stark betroffen. Genauso sehen wir Veränderungen an den Augen, in der Nase und den übrigen bereits erwähnten Organen.⁶

6 Zur ergänzenden Illustration siehe Nicolas Vabre: Immunology of COVID-19: Current State of the Science, in: *Immunity* 52,6 (2020), S. 910-941, Fig. 5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>, u. Meredith Wadman et al.: How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes, in: *Science* (Juni 2020). <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes> (letzter Zugriff: 29.3.2022).

Antikörper

Was sind die besten Strategien gegen diesen hyperinflammatorischen Prozess und seine Konsequenzen? Hier sind in erster Linie Antikörper zu nennen. Normalerweise verstärken Antikörper die Immunreaktion von Makrophagen, den Fresszellen. Sie eliminieren Viren, wenn es sich um neutralisierende Antikörper handelt. Antikörper werden vielfach therapeutisch eingesetzt, weil sie Rezeptoren blockieren. Es gibt ferner Antikörper, die eine hemmende Wirkung auf Rezeptoren haben, was oft erwünscht ist. Antikörper können aber auch negative Folgen haben. Das hat man in der ersten, der früheren SARS-CoV-1-Entwicklung beobachtet. Damals hat man die Impfantwicklung gestoppt, weil es einen sogenannten antikörperverstärkenden Effekt bei den Impfstoffen gab. Dies führt heute zu besonderer Vorsicht bei der Entwicklung der RNA-Impfstoffe; denn die maximale Aktivierung mit nachfolgendem Zytokinsturm könnte durch Antikörper verstärkt werden, weswegen dieser Mechanismus als ein wichtiger Baustein im Rahmen der Pathogenese angesehen wird.⁷

Im Folgenden seien ein paar Antikörperstudien genannt: Die erste stammt aus der Arbeitsgruppe von Andreas Radbruch, dem wissenschaftlichen Direktor des Deutschen Rheumaforschungszentrums in Berlin.⁸ Sie zeigt, dass Antikörper durchaus die Schwere der Erkrankung reflektieren können. Untersucht wurden Intensivpatienten mit COVID-19. Durch Einzelzellanalyse konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die Plasmazellen im Blut Schwererkrankter stark vermehrt sind, was man mithilfe der Durchflusszytometrie nachweisen kann. Plasmazellen sind normalerweise kaum im Blut vorhanden. Entsprechend hoch sind auch die Antikörpertiter. Bei den Antikörpern unterscheiden wir zwischen den frühen Antikörpern, den ›jungen‹ IgM-Antikörpern, und den später gebildeten ›reifen‹ IgG-Antikörpern, die langanhaltende schützende Wirkung haben (Immunglobuline M und G). Die Immunglobuline der Schleimhaut bestehen wiederum aus IgA-Antikörpern. Und diese sind in der Regel spezifisch für das SARS-CoV-2-Protein. Das Spike-Protein ist dasjenige, das an den erwähnten ACE-Rezeptor bindet. Das IgA ist nicht spezifisch für das S1-Spike-Protein, wie die Untersuchungen ergaben. Die Kollegen aus der Berliner Arbeitsgruppe publizierten in hochkarätigen Fachzeitschriften, dass es bei SARS-CoV-2-Intensivpatienten zu einer chronischen TGF- β (transforming growth factor- β) dominierten Immunreaktion kommt, bei der nicht alle Antikörper gegen SARS-CoV-2, insbesondere von IgA, gerichtet sind.

7 Zur Illustration siehe Yajing Fu et al.: Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools, in: *Virology* 35,3 (2020), S. 266–271, Fig. 2. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.

8 Marta Ferreira-Gomes et al.: SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself, in: *Nature Communications* 12,1961 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22210-3>.

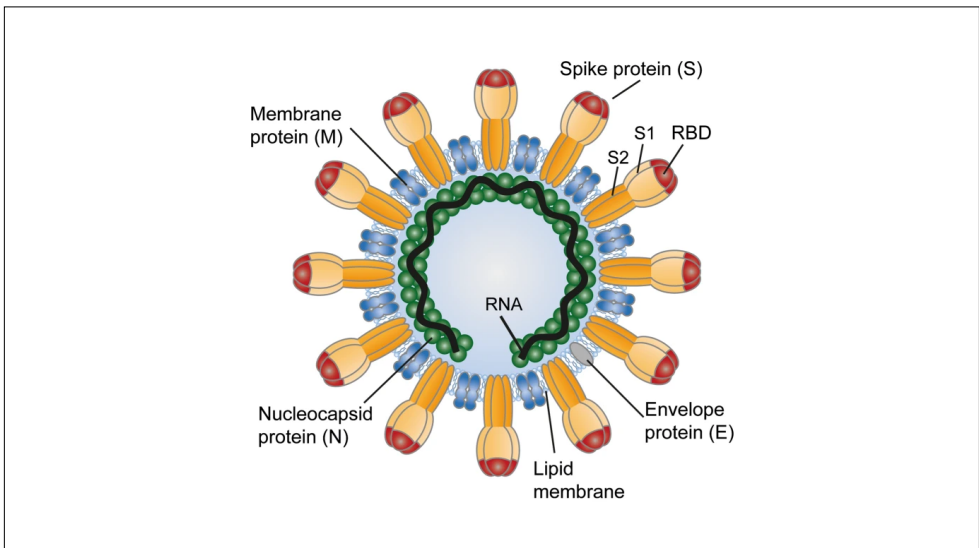


Abb. 8: SARS-CoV-2 mit Spike-Protein (S). Illustration von Franz X. Heinz and Karin Stiasny, veröffentlicht unter der Lizenz CC BY 4.0. Quelle: [Wikimedia Commons](#).

Eine zweite Studie kommt aus dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).⁹ Die hier betrachteten Daten stammen von Christine Falk, Immunologin aus Hannover,¹⁰ die das Forschungsnetzwerk mit betreut. Die Arbeitsgruppe hat ebenfalls die Antikörper-, aber auch die Zytokin- und Chemokinantwort untersucht. Anhand des in Abbildung 8 schematisch gezeigten Virus sieht man die Verortung der verschiedenen Proteine auf dem Virus.

Es gibt das Spike-Protein S, ein Membran-Protein sowie ein Nucleocapsid- und ein Envelope-Protein, darstellbar unter anderem bei Röntgen-Kristall-Untersuchungen der Proteine. Dadurch konnte die Beweglichkeit der Bindungsdomäne bestimmt werden. Auch wurde untersucht, wie die Antikörperantwort bei Gesunden, bei akut Erkrankten und bei Genesenen aussieht. Bei den Rekonvaleszenten nimmt die IgM-Konzentration schnell ab, die IgG-Spiegel bleiben noch länger erhalten. Das gilt für Antikörper gegen das S1-Protein. Ein ähnliches Bild sehen wir aber für Antikörper gegen die Rezeptor-verbundene Domäne oder auch für die Antikörper gegen andere Domänen.

Damit stellt sich das, was zuvor modellhaft gezeigt wurde, in der Realität wie folgt dar: Die Viruslast steigt zu Beginn der Krankheit deutlich an, fällt dann wieder ab. Dann erscheint IgM, das primär gebildet wird. Das reifere Immunglobulin, also IgG, hält dann lange an, durchaus über 60 Tage, wie auch nach der Impfung. Aus vielen Studien wissen wir, dass die neutralisierenden IgG-Antikörper mindestens sechs Monate anhalten, dass

⁹ Webseite des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung: <https://www.dzif.de/de> (letzter Zugriff: 25.3.2022).

¹⁰ Louisa Ruhl et al.: Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks, in: *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6, 418 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00819-6>.

also Langzeiteffekte der (messbaren) Immunantwort vorhanden sind. Meist spricht man über die Antikörper. Bei den T-Zellen wird das aber ähnlich sein, wurde jedoch nicht so häufig untersucht. Es gibt dann reifere Antikörper nach einem ›Klassenwechsel‹ vom IgA zum IgG oder vom IgM zum IgG.

Nun abschließend noch zu den verschiedenen löslichen Botenstoffen wie den Chemokinen und Zytokinen: Mehrere solcher Faktoren wurden ebenfalls bei Normalpersonen, Rekonvaleszenten und Intensivstationspatienten (ICU, intensive care unit) mit Schwerverläufen untersucht. Auch hier unterscheiden sich die drei Gruppen deutlich. Das korreliert mit der Schwere der Erkrankung. Ebenso wird es erkennbar bei der Fokussierung auf Interleukin-6 (IL-6) und seinen Rezeptor. Ein blockierender Antikörper gegen Interleukin-6 bzw. gegen den IL-6-Rezeptor wurde deshalb für die Therapie, auch bei Schwerverkrankten, bei Intensivpatienten, eingesetzt. Und genauso trifft das für die Chemokine oder das Interleukin-8 zu, das wesentlich zu dem Chemokin- und Zytokinsturm bei den schweren Verläufen beiträgt.

Interventionen: Plasmatherapie, Antikörper, Impfstoffe

Bleibt die Frage, welche Möglichkeiten der Intervention es bei SARS-CoV-2-Infektionen gibt.¹¹ Zunächst ist es das Wichtigste, dass man bereits vor einer Infektion Antikörper generiert hat, neutralisierende Antikörper, wie bei normalen Infektionen auch. Diese Antikörper sollen das Virus eliminieren, bevor es größeren Schaden anrichtet. Das lässt sich nur durch Impfung erreichen. Man könnte auch Antikörper ›passiv‹ transferieren, was mit Plasmatherapie und monoklonalen Antikörpern durchaus versucht wird. Diese letzteren Methoden sind indes eher theoretischer Natur. Man könnte außerdem die zu viel gebildeten Zytokine mit Plasmatherapien aus dem Blut herausholen, was bei Intensivpatienten zum Teil bereits gemacht wird. Antivirale Chemotherapie hat sich dagegen bisher als nicht erfolgreich erwiesen.

Zu Remdesivir: Inzwischen gibt es gute Studien,¹² die zeigen, dass Remdesivir keine oder nur eine schwache Wirkung hat, obwohl es zunächst empfohlen wurde. Noch weniger validiert, obwohl von prominenten Persönlichkeiten bisweilen empfohlen, ist die Behandlung mit Anti-Malaria-Mitteln wie Chloroquin, die sogar eher kontraproduktive Wirkung haben.¹³

11 Zur Illustration siehe Abbildung 3 in Zirui Ty et al.: The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention, in: *Nature Reviews Immunology* 20 (2020), S. 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.

12 Owen Dyer: Covid-19: Remdesivir has little or no impact on survival, WHO trial shows, in: *British Medical Journal* 371 (2020), 4057. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4057>.

13 Eric A. Meyerowitz et al.: Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19, in: *FASEB Journal* 34, 5 (2020), S. 6027–6037. <https://doi.org/10.1096/fj.202000919>.

Die wichtigste Methode des Schutzes vor COVID ist die Impfung, bei der spezifische Antikörper und auch spezifische T-Zellen entstehen, die die Krankheit beherrschen bzw. zurückdrängen. Auf die Impfstoffe soll hier, neben der Plasmatherapie und neben den zu Therapie und Prophylaxe eingesetzten Antikörpern, genauer eingegangen werden. Es gibt viele Plasmatherapiestudien. In Deutschland laufen sechs. Ziel einer Plasmatherapie ist der Transfer von schützenden Antikörpern aus dem Serum von Rekonvaleszenten. Eine ganz wesentliche Studie kam am 24. November 2020 heraus,¹⁴ obwohl es bereits eine Zulassung, genauer eine Notzulassung (!) für Plasmatherapie der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) gibt. Es ist eine große Studie mit 450 in Frage kommenden Patienten. Es waren nach der Randomisierung 228 mit Plasma und in der Kontrollgruppe 106 mit Placebo behandelt worden. Das Ergebnis der Wahrscheinlichkeit zu versterben lag bei Placebo- und Therapiegruppe gleich hoch. Es gab auch keine Unterschiede in Bezug auf die klinische Verbesserung nach dieser Intervention. Und wenn man bedenkt, dass eine Plasmatherapie auch immer erhebliche Risiken beinhaltet, kann man, obwohl noch viele Studien laufen, auf der Basis langjähriger Erfahrungen für Plasma- und Antikörpertherapien nur sagen, dass eine Plasmatherapie heute nicht gerechtfertigt ist, auch wenn man unterschiedliche (sieben, 14 oder 30) Tage nach der Gabe untersucht.

Kommen wir zu spezifischen Antikörpertherapien: Wie oben beschrieben, blockieren Anti-Interleukin-6-Antikörper das IL-6. Diese Antikörper sind im Handel, werden auch schon eingesetzt und es laufen Studien dazu. Es werden aber auch neue Antikörper produziert, und zwar sogenannte monoklonale Antikörper und Hyperimmunglobulin-Seren, in denen gegen das Virus gerichtete Antikörper angereichert sind.

Zu einem monoklonalen Antikörper der Firma Regeneron: das ist ein monoklonaler Antikörper direkt gegen das S1-Protein vom SARS-CoV-2. Dieser Antikörper wird in Studien untersucht und eine Zulassung ist beantragt. Er könnte in der Prophylaxe eingesetzt werden. Es ist aber schwierig, in der Frühphase von Erkrankungen zu therapieren, nämlich zu entscheiden, für wen diese teuren Medikamente und in welcher Situation verabreicht werden sollten.

Damit zu Impfstoffen als – wie erwähnt – wichtigster Intervention im Pandemie-Geschehen¹⁵: Verschiedene Virologen und Fachleute des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), das in Deutschland für die Impfstoffzulassung zuständig ist, haben dazu im *Deutschen Ärzteblatt* im September 2020 eine Veröffentlichung herausgebracht.¹⁶ Gemäß PEI sollen sicher und schnell Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zugelassen werden, ohne es an der Prüfung

14 Ventura A. Simonovich et al: A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia, in: *New England Journal of Medicine* 384 (2020), S. 619-629. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>.

15 Zur Illustration siehe Ewen Callaway: The race for coronavirus vaccines: a graphical guide, in: *Nature* 580 (2020), S. 576-577. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>.

16 Ralf Wagner et al: COVID-19-Impfstoffentwicklung: Schneller, aber sicher, in: *Deutsches Ärzteblatt* 117,39 (2020), S. A1810-A1813. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/215884/COVID-19-Impfstoffentwicklung-Schneller-aber-sicher> (letzter Zugriff: 25.3.2022).

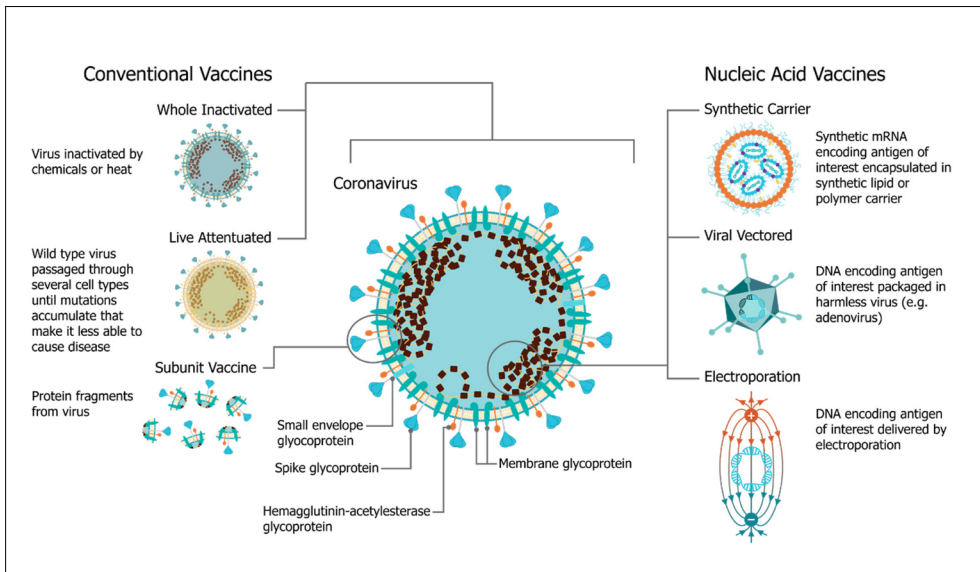


Abb. 9: Vergleich von Impfstoffplattformen, darunter Impfstoffe, die aus dem Virus selbst abgeleitet sind, und Nucleinsäureimpfstoffe, die aus der Kenntnis des viralen Genoms abgeleitet sind, wobei Glykoproteine in Nucleinsäuren kodiert und entweder mit einem synthetischen Träger wie einem Lipid-Nanopartikel oder einem inerten viralen Trägersystem wie Adenoviren verabreicht werden. Grafik veröffentlicht unter der Lizenz [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Quelle: Anna K. Blakney et al.: An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development, in: *Vaccines* 9,2 (2021), 97. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020097>.

der Sicherheit mangeln zu lassen. Eingeführt wurde dazu ein spezielles Verfahren, nämlich ein sogenannter »Rolling-Review«, bei dem die Behörde kontinuierlich Daten aus den klinischen Phase-3-Studien erhält. Sobald ausreichend Sicherheit besteht und eine Zulassung beantragt wurde, können Impfstoffe auf dieser Grundlage zugelassen werden.

Nochmals vorab zur Erinnerung: Coronaviren treten in der Normalsituation über den ACE-Rezeptor in die Zellen ein, werden in Vesikeln zerteilt in Peptide, die von den dendritischen Zellen präsentiert werden. Über die T-Zellen werden schließlich spezifische Killer-T-Zellen und von B-Zellen neutralisierende Antikörper gebildet, die entweder infizierte Zellen – das machen die T-Zellen – oder das Virus selbst eliminieren. Genau auf diesem Weg arbeiten auch Impfstoffe, wobei es neue Prinzipien in den aktuellen Entwicklungen gibt. Erstmals nämlich werden auf Nucleinsäuren, d.h. auf genetischem Material basierende Impfstoffe verwendet (Abb. 9). Von BioNTech in der letzten Dekade für Tumorstoffe entwickelt, konnten sie leicht auf ihrer Plattform umgeschaltet werden auf virale Erreger. Und wir haben es mit einer mRNA (messenger ribonucleic acid) zu tun, also mit einer Botenstoff-Nucleinsäure, die nur das S1-Protein (Spike-Protein des Virus) kodiert. Insofern wird auch nicht in das genetische Material menschlicher Zellkerne eingeschleust, sondern der Prozess läuft rein über ein Vesikel (Lipidvesikel) ab, in das die RNA verpackt ist. Das Spike-Protein wird in den Zellen des Impfgewebes – besonders Antigen-präsentierende oder andere Zellen – produziert; diese Proteine werden dann T- und B-Zellen präsentiert. Daraus entsteht die entsprechende Immunantwort.

Daneben gibt es andere Virusvakzine mit abgeschwächten Viren (traditionelles Verfahren) oder inaktivierten Viren. Der von der Universität Oxford zusammen mit AstraZeneca entwickelte Impfstoff verwendet als Überträger des Virusmaterials einen Vektor, hier ein Adenovirus, der das Virusmaterial schneller in die Zelle bringt und somit zu einer Immunantwort verhilft, – ein ganz anderes Prinzip. Des Weiteren gibt es noch die klassischen Impfstoffe, bei denen das Spike-Protein zur Immunisierung eingesetzt wird oder sogar Virus-like-Partikel, also virusähnliche Partikel, die ohne genetisches Material eingeschleust werden. Es gibt somit verschiedene Impf-Prinzipien. Neu sind die RNA-Impfstoffe.

Wogegen sind diese Impfstoffe nun aber gerichtet? Die Virus-Struktur enthält das Spike-Protein mit seiner rezeptorbindenden Domäne (Oberfläche; RBD). Die Impfstoffe sind fast ausschließlich gegen diese S1 oder spezifischer sogar gegen die RBD-Domäne gerichtet.

Die gegenwärtige Landschaft an Impfstoffen, die als aussichtsreiche Kandidaten für die Anwendung gegen SARS-CoV-2 gehandelt werden, ist sehr groß.¹⁷ Es sind zurzeit (Stand: Spätherbst 2020) über 200 Impfstoffe in der Entwicklung, etwa 40, 50 sind laut Paul-Ehrlich-Institut derzeit in klinischer Prüfung – ich bin dort Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates. Deutschland steht ganz gut da mit dem RNA-Impfstoff von BioNTech (zusammen mit Pfizer entwickelt), bei dem wir eine Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) noch im Dezember erwarten. Eine weitere Zulassung eines RNA-Impfstoffs von Moderna ist bereits beantragt. Beim Adenovirus-Vektorimpfstoff gab es noch einige Unregelmäßigkeiten in klinischen Studien, sodass nicht sehr wahrscheinlich ist, dass er sehr schnell zugelassen wird.

Und noch ein paar wenige Details aus dem klinischen Prüfverfahren des BioNTech-Impfstoffes (Nr. 162 B2). Dieses Impfmittel wurde ebenso wie die Dosierung (zweimal im Abstand von 14 Tagen) ausgewählt im Rahmen der Phase-2-Studien. Die Impfantwort des Körpers besteht in der Produktion von neutralisierenden Antikörpern, deren Konzentration (im Blut der Geimpften) in sogenannten Titern angegeben werden. Am Tag 21, also nach der ersten Dosis, gibt es noch einen relativ niedrigen Titer. Nach der zweiten Dosis sind die Titerwerte der neutralisierenden Antikörper, die auch länger anhalten (zumindest sechs Monate) enorm angestiegen. Der Verlauf der Impfstudie geht noch gar nicht länger, man kann also noch keine bessere Aussage dazu treffen.

Insgesamt machen die Daten aus der Impfstoffentwicklung aber erhebliche Hoffnungen: In Kürze werden wir einen sicheren Impfstoff haben – und dies ist sehr schnell, wenn man bedenkt, dass die Impfstoffentwicklung früher mindestens 10 Jahre gedauert hat. Das Leben in den Post-Corona-Zeiten wird dann wieder ganz anders sein und Vorträge wieder in Präsenz gehalten werden können.

17 Siehe World Health Organization (WHO): DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines - 15 October 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/novel-coronavirus-landscape-covid-19cf1952c105464714aa-af8c7cd5c5cc8b.pdf> (letzter Zugriff: 29.3.2022). Aktuelle Daten unter: <https://covid-nma.com/vaccines/mapping> (letzter Zugriff: 29.3.2022).

Danksagung

Ich möchte nicht schließen, ohne meinen Mit- und Zuarbeitern zu danken, nämlich Andreas Radbruch, dem Direktor des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin, Eberhard Hildt, der als Virologe zuständig für die Impfstoffprüfung am Paul-Ehrlich-Institut ist, und Christine Falk, der Leiterin des Instituts für Transplantationsimmunologie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Diskussion

Frage: Vielen Dank, lieber Herr Schmidt. Sie haben sehr verständlich dargestellt, wie die verschiedenen immunologischen Reaktionssysteme des Körpers als Freund und als Feind agieren, was die Impfungen mit sich bringen werden und was das Neue an bestimmten Impfungen ist. Wie ich verstanden habe, werden zwei Impfdosen gegeben werden müssen. Und wie ich es verstanden habe, wird Messenger RNA (mRNA) von einem Virus-Bestandteil als Impfdosis gespritzt. Es kann mit dieser Impfung nicht dazu kommen, dass der Körper ein ganzes, gefährliches Coronavirus produziert – nur ein gefährliches Protein, das für das Virus zentral ist, wird vom Körper produziert, damit der Körper selbst mit seinem Immunsystem dagegen Antikörper bildet.

Antwort: Es braucht dazu bei uns spezifische B-Zellen. Deswegen besteht keine Gefahr, wie von vielen Leuten besorgt geäußert wird, dass doch vielleicht genetisches Material in den Körper eindringt und ihn schädigen könnte. Das ist nicht der Fall. Und die Virus-mRNA wird auch verpackt appliziert, also in Vesikeln, sodass es spezifisch von Fresszellen (Makrophagen) aufgenommen wird.

Frage: Sind Kinder resistenter als Erwachsener gegen SARS-CoV-2-Viren? Es gibt immer wieder große Diskussionen zur Frage von Schulschließungen. Konkret: Sind Schülerinnen und Schüler unter zehn Jahren weniger häufig ›Spreader‹ als ältere? Was kann uns die Immunologie dazu sagen?

Antwort: Ja, dazu gibt es sehr schöne Untersuchungen inzwischen, und zwar von Andreas Thiel, der in Berlin an der Charité tätig ist.¹⁸ Sie zeigen, dass Kinder häufig grippale Infekte, Virusinfekte, durchmachen, und zwar auch mit Coronaviren (drei bis vier Coronavirus-Infektionen im Jahr). Wir Erwachsenen machen höchstens eine dieser Infektionen alle zwei oder drei Jahre durch. Und diese Kinder, das konnte die Untersuchung sehr schön zeigen, haben Antikörper und T-Zellen, sogar Memory-T-Zellen – also T-Zellen, die Erinnerung haben für SARS, also für Corona, besser gesagt für COVID. Und in-

18 Julian Braun et al.: SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19, in: Nature 587 (2020), S. 270-274. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>.

sofern gehen wir davon aus, dass diese T-Zellen und die Antikörper helfen, das Virus in einer Art Kreuzreaktion abzuräumen. Deswegen verläuft die COVID- bzw. SARS-CoV-2-Reaktion bei denen viel harmloser. Und die Kinder sind viel mehr geschützt. Wir sehen Ähnliches in Afrika, wo die Menschen sehr viele virale Infektionen durchmachen. Dort ist die Bevölkerung auch bei COVID-Verläufen viel weniger intensiv betroffen. Die haben wahrscheinlich ebenfalls eine kreuzreaktive Immunantwort, die hilft, mit dem Virus einfacher fertig zu werden.

Frage: Wir verstehen zum Beispiel bisher nicht, warum einzelne Familienmitglieder, die am gleichen Abendbrottisch essen, unterschiedlich infiziert bzw. eben nicht infiziert werden. Manche bleiben verschont. Das ist für einige Menschen eine unerklärte Ausbreitungs-Epidemiologie.

Antwort: Hier spielt sicher die vorherige Immunantwort und Auseinandersetzung des Immunsystems mit Pathogenen eine große Rolle sowie die Zeitdauer, wie lange diese zurückliegt. Es gibt eine gerade erschienene niederländische Studie, die zeigt, dass die vor kurzem gegen Grippe geimpften Menschen nur zu ca. 40 Prozent gegenüber Nicht-geimpften an COVID erkranken - ein sehr interessantes Ergebnis. Das Immunsystem wird offenbar trainiert und kann nach einer Grippeimpfung dann besser reagieren, weswegen wir auch generell die Grippeimpfung und Impfungen überhaupt nicht nur zum eigenen Schutz, sondern auch zum Schutz der Mitmenschen empfehlen. Dazu: Die Immunantwort spielt eine Rolle. Sie ist nicht nur bestimmt von der vorherigen Auseinandersetzung mit anderen Viren. Sie ist auch genetisch bestimmt. Jeder von uns hat eine etwas andere genetische Ausstattung. Diese Ausstattung sehen wir am eindrucksvollsten bei den angeborenen Immundefekten. Jeder hat eine etwas andere Immunantwort. Und wir werden in wenigen Jahren sehr genau Bescheid wissen, wie individualisiert die Immunantwort ist.

Frage: Ein offensichtlich sehr kundiger Mensch aus dem Auditorium fragt, ob es Zufall ist, dass ACE2-Rezeptoren die Andockstationen für SARS-CoV-2 sind? Woran binden andere Coronaviren?

Antwort: Meiner Meinung nach ist das Zufall. Das Virus hat sich evolutionär so entwickelt, dass es gut daran passt - vermutlich über den Weg der Mutationen. Ich weiß nicht mal, ob in Tieren, also in diesen Pangolinen oder in anderen Tieren, z.B. Fledermäusen, dieselben Rezeptoren eine Rolle spielen oder vorhanden sind. Andere Viren binden oft an andere Oberflächenrezeptoren. Aus der Immunologie kennen wir sehr viele, die Leukozyten-Funktion-Antigene oder B-Zellen-Antigene nutzen. Solche Bindungsaffinitäten entwickeln sich über die Zeit, wenn ein Virus im Körper ist. Es passt sich an.

Frage: Viele unserer Zuschauerinnen und Zuschauer beschäftigt auch die Frage nach den Langzeitfolgen einer Coronavirus-Erkrankung. Können Sie etwas zum Phänomen »Long COVID«, also zu prolongierten Verläufen der Coronavirus-Krankheit (etwa

zu den Symptomen körperlicher und geistiger Abgeschlagenheit) sagen? Haben diese Symptome auch eine immunologische Komponente? Dass manche Menschen nach ›Corona‹ über mehrere, z.T. viele Monate unter Fatigue (Müdigkeit, Abgeschlagenheit) als alltagshemmendem Symptom oder unter anderen neurologischen Schwierigkeiten leiden, hat das etwas mit der Immunantwort zu tun?

Antwort: Vermutlich schon, da das Virus offenbar nicht selbst oder kaum ins Gehirn geht, weil es dort keine ACE-Rezeptoren gibt. Der Zytokinsturm, die Immunreaktion, hat bestimmt auch einen Effekt im Gehirn. Wir kennen das auch von einzelnen anderen viralen Erkrankungen, zum Beispiel nach Pfeifferschem Drüsenfieber, das vom Epstein-Barr-Virus hervorgerufen wird. Wir verstehen nicht, warum manche Betroffenen tatsächlich ein halbes bis manchmal ein ganzes Jahr lang müde und abgeschlagen sind. Wie gesagt, das kennen wir noch von einigen anderen Viren. Dabei spielt auch die Psyche eine Rolle, die in dem Fall durchaus stark beeinflusst ist. Solche Zusammenhänge werden derzeit intensiv untersucht. Aber bisher kann niemand den pathogenetischen Mechanismus über die Immunantwort erklären.

Frage: Wie spezifisch gelangt der liposomale RNA-Komplex in antigenpräsentierende Zellen? Wie soll geimpft werden, subkutan oder intramuskulär? Was passiert, wenn intramuskulär geimpft wird?

Antwort: Das ist genau genommen keine spezifische Aufnahme. Die antigenpräsentierenden Zellen sind solche, wie die hier beschriebenen Makrophagen oder die dendritischen Zellen. Die sind standardmäßig dafür ausgerüstet, einfache Peptid-Vesikel, die im Körper schwimmen, aufzunehmen, zum Beispiel auch Bakterien. Und dadurch, dass sie diese aufnehmen, zerkleinern sie sie in ihren Zellkörpern, sie verdauen sie und machen Peptide daraus. Das ist keine spezifische Reaktion. Andere Zellen, die nicht fressen, die B-Lymphozyten oder die roten Blutkörperchen, Epithelien, die nehmen diese Partikel nicht auf. Wir kennen das auch lange aus der Tumorthherapie. Wir setzen dort Chemotherapeutika ein, die wir in solche Vesikel hineingeben, um sie bei bestimmten Tumorerkrankungen gezielt an diese Tumore zu bringen.

Frage: Kann man zweimal infiziert werden durch SARS-CoV-2? Jemand berichtet von einer durchgemachten und nachgewiesenen COVID-Erkrankung. Kann man als Genesener mit Antikörpern ein zweites Mal an COVID erkranken?

Antwort: Diese Frage ist sehr wichtig und wird auch in den Medien abgehandelt. Ich persönlich glaube es nicht. Denn wenn es nach einer Infektion zu einer normalen Immunantwort kommt, kann man zwar nochmals infiziert werden, aber die Infektion wird normalerweise blande, also leicht und sehr kontrolliert ablaufen. Bei den so weitgehend und spektakulär publizierten einzelnen Fällen muss man auch berücksichtigen, wie unsicher oft die Diagnostik noch ist. Die Frage ist, wie lange ein Virus oder nur RNA noch nachweisbar sind, oder ob die frühere Diagnose sicher war. Es gibt mithin viele offene Fragen dabei, ob die einzelnen publizierten oder bekannt gemachten Fälle wirklich ge-

sichert sind. Also: Zweitinfektionen kann es geben, schwere Erkrankung eher nicht. Das ist das Prinzip der Impfung, das ganze Prinzip der Heilung des Immunsystems.

Frage: Sie sagten vorhin, dass das Virus nicht ins Gehirn eindringt beziehungsweise im Gehirn keinen Andockpunkt findet, weil es dort keine ACE-Rezeptoren gibt. Was ist mit den Riechstörungen und dem Riechnerv? Etwa 40 Prozent der Infizierten berichten von einem Verlust des Geruchssinns und davon, dass es bei der Erholung des Riechvermögens noch Parosmien, also Fehlgeruchswahrnehmungen gebe, z.T. über sehr lange Zeit. Coronaviren können wohl auch vom Riechepithel aufgenommen werden, sodass es vermutlich nicht eine vaskuläre, also gefäßbedingte, durch die Gefäßzellen selbst bedingte Störung ist, sondern eine direkte Infektion der sogenannten »Riechkolben«.

Antwort: Ja, das ist zurzeit die Hypothese, dass die Geruchsstörungen direkt über den Befall der Geruchsepithelien entstehen, weil die Infektion im Nasen- und Rachenraum eintritt, wo das Geruchsepithel anatomisch sitzt. Eine vaskuläre (also Blutgefäß-vermittelte) Aufnahme kann man vielleicht noch diskutieren im Rahmen der Gesamtentzündung. Wahrscheinlicher aber ist die Direktaufnahme, weil offenbar auch andere Epithelien das Virus aufnehmen.

Frage: Nochmals zu den Kindern: Sie berichteten von Studienergebnissen, wonach vielfach geimpfte Kinder vielleicht auch eine bessere Immunantwort haben sollen. Bedeutet das, dass Menschen, die viel Kontakt mit Krankheitserregern, also Viren und Bakterien haben, wahrscheinlich auch ein besser trainiertes Immunsystem besitzen? In die andere Richtung argumentiert: Ist es vielleicht unsere Lebensweise mit unserer Beachtung von Hygiene, die unser Immunsystem schwächt? Wie würden Sie diese zwei Punkte werten? Und dazu die ergänzende Frage aus dem Auditorium, die in Bezug auf die Kinder nochmals hinterfragt, ob der milde Verlauf bei Kindern wirklich nur durch Kreuzreaktionen mit anderen Coronaviren, mit denen sich die Kinder auseinandergesetzt haben, bedingt ist. Denn auch Kinder unter einem Jahr ohne Kontakt zu Coronaviren erkranken offenkundig nicht schwer. Welcher Mechanismus könnte also noch eine Rolle spielen?

Antwort: Also zunächst mal zur Frage, ob eine häufige Auseinandersetzung mit (pathogenen) Viren einen besseren Schutz vor schweren Verläufen bedingt. Deswegen sei hier auf die Situation in Afrika hingewiesen. Klar ist: Je mehr sich die Menschen schützen, je mehr Auseinandersetzung mit Viren vermieden werden, desto schwächer wird das Immunsystem dieser Personen. Deswegen setzt man auf Impfungen, die auch in der Kindheit bei Neugeborenen, bei Säuglingen, durchgeführt werden, z.B. die üblichen von der STIKO (Ständigen Impfkommision) empfohlenen Impfungen. Das sind echte Trainings für das Immunsystem. Und nicht nur die direkten Impfungen sind Trainings für das Immunsystem, sondern sogar die Impfungen der Mütter. Denn T-Zellen und Antikörper werden durch sie an die Feten und Neugeborenen übertragen. So kann man auch die Situation mit den Säuglingen erklären. Die haben noch keine eigene Ausein-

dersetzung, ihren Schutz erhalten sie über den Transfer von Antikörpern von der Mutter (während der Schwangerschaft über die Plazenta (Mutterkuchen) und nach der Geburt über die Muttermilch); das ist die plausibelste Erklärung.

Jetzt noch einmal zur Maske: So wichtig die Maske heute auch ist, angesprochen ist auch die Kehrseite mit der Frage, wieviel uns die Auseinandersetzung mit anderen Viren für den weiteren Schutz hilft. So wie die Maske zu tragen ist, entwickeln sich kaum virale Infektionen, die sind deutlich zurückgegangen. Es gibt gute Krankenkassenuntersuchungen dafür, dass Pneumonien und Infekte des Ohren- und Atemwegstrakts um bis 50 Prozent in diesem Herbst zurückgegangen sind. Das heißt auch, dass das Training des Immunsystems entsprechend zurückgegangen ist. Das ist ganz klar die Kehrseite der Masken. Dies ist kein Plädoyer gegen das Maskentragen. Das Maskentragen selbst aber hat seine Pros und Contras.

Frage: Hier nochmal ein Kommentar, der vielleicht dem ethischen Bereich zuzuordnen ist. Vielleicht kann man daraus eine Frage ableiten. Die Frage aus dem Auditorium versucht, Infektions- gegen Impfschäden in einen Vergleich zu bringen. Zur Abwägung des Nutzens einer bevölkerungsweiten Impfung müsse die Wahrscheinlichkeit des infektionsbedingten Auftretens von schweren Krankheiten und von Todesfällen zusammengefasst als Gruppe gegen die zu erwartende Wahrscheinlichkeit des Auftretens schwerer Impfschäden abgewogen werden. Inwiefern ist mit solchen Impfschäden überhaupt zu rechnen? Gibt es dazu Angaben?

Antwort: Nach Auswertung der klinischen Phase-3-Studien weiß man, dass keine schweren Impfschäden auftreten. Nach einer Impfung gibt es vielleicht am Tag eine lokale Schmerzreaktion beziehungsweise auch kurzzeitig Fieber. Lokale Reaktionen und leichte Systemreaktionen kann es geben. Das ist ein sogenanntes ›Adverse-Event‹. Andere Impfschäden sind bisher (Stand: Dezember 2020) nicht beobachtet worden. Schwere Impfnebenwirkungen sind bisher überhaupt nicht beobachtet worden. Und das, was aus dem Auditorium angesprochen wurde, die Überwachung der Impfsicherheit, ist die Hauptaufgabe der Arzneimittelzulassungsbehörden. Bevor ein solcher Impfstoff überhaupt zugelassen wird, bewertet man genau diese Frage, allerdings nur für die Zeit, wo man es beobachten konnte, also für die sechs Monate, neun Monate, in denen man den Impfstoff in diesen Studien beurteilen kann. Man muss auch festhalten, dass derzeit große Vorsorge getroffen wird, dass das Paul-Ehrlich-Institut mit dem Bundesgesundheitsministerium eine intensive Nachverfolgung der Impfungen plant – die denken u.a. an eine App –, sodass sozusagen gleich erfasst wird, wenn irgendwelche Nebenwirkungen auftreten sollten; das wird sehr genau und sehr verantwortungsvoll weiter überwacht. Die hier zuständige Arzneimittelbehörde in Deutschland, das Paul-Ehrlich-Institut, ist extrem penibel und sehr genau. Ergänzend sei betont, besonders für Außenstehende: Alles, was innerhalb der Studie passiert, also wenn jemand vom Auto überfahren wird zum Beispiel und am Tag oder drei Wochen zuvor geimpft wurde, gilt erst einmal als schweres ›Adverse-Event‹, als schwere Nebenwirkung der Impfung.

Erst im Anschluss wird untersucht und entschieden, ob es sich um eine Nebenwirkung des Impfstoffes oder nicht handelt. Und das wird oft verwechselt. Viele Erkrankungen, die im Rahmen von Studien oder auch nach einer Impfung auftreten, haben am Ende gar nichts mit der Impfung zu tun. ›Adverse-Events‹ werden immer sehr genau untersucht, sehr genau abgewogen. Und damit es nicht passiert, dass generelle Nebenwirkungen nicht so häufig von Ärzten gemeldet werden, weil es sich um komplexe Prozesse handelt, denkt man an neue Methoden, um dies genauer zu überwachen. Also, die Impfungen werden sehr sicher sein.

Frage: Vielleicht in dem Zusammenhang die Frage, wie groß die Gefahr ist, dass es zu Immunprozessen (also Autoimmunerkrankungen wie Rheuma und Asthma) kommt? Nach welcher Zeit wäre damit zu rechnen? Würde das auch in den ›Adverse-Event‹-Katalog aufgenommen werden?

Antwort: Diese Thematik wird immer wieder diskutiert und es gibt dazu viele Gerichtsprozesse, in denen diese Frage behandelt wurde. In den meisten bekannten Fällen ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Autoimmunprozesses unabhängig von der Impfung genauso groß wie mit der Impfung. Statistisch war kein Unterschied erkennbar, sonst dürfte ein Impfstoff auch gar nicht zugelassen bzw. weiter zugelassen werden. Langfristig auftretende Nebenwirkungen kann man im Moment mit den vorhandenen klinischen Studien noch nicht beurteilen.

Frage: Messenger-RNA-Impfungen sind länger von den Firmen CureVac und Moderna (seit 2013) erprobt worden zum Influenza- und Zytomegalie-Virus. Bedeutet das, die mRNA-Impfung ist gar keine so neue Art von Impfung?

Antwort: Das stimmt, im Vortrag wurde hinsichtlich von BioNTech darauf hingewiesen und CureVac hat das genauso gemacht, nach gegenwärtigem Kenntnisstand. Bisher war von BioNTech eine Impfstoffentwicklung gegen Viren nicht bekannt, zumindest nicht für Menschen. BioNTech hat seit ca. 15 bis 20 Jahren verschiedene Impfstoffe gegen Tumore entwickelt; und das ist auch die Basis all dessen, was für SARS-CoV-2 entwickelt wurde.

Frage: Weiß man etwas über die Infektiosität von Geimpften?

Antwort: Geimpfte können nicht sehr infektiös sein, weil sie das Virus mit ihrer Immunantwort gleich kontrollieren. Man weiß aus den jetzigen Studien noch nicht, ob es eine richtig protektive Impfung ist, man also sozusagen gar nicht mehr infiziert werden kann, oder ob nur die Krankheit einfach fast unmerklich, also asymptomatisch verläuft, wie bei den meisten Menschen heute und besonders den Kindern. Das kann man aus den jetzigen Studien, den Analysewerten, soweit wir sie kennen, noch nicht schließen.

Frage: Eine ganz spezifische Frage fokussiert auf die rheumatoide Arthritis. Gibt es spezifische Probleme, die bei der Impfung mit Messenger-RNA-Impfstoffen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zu beobachten sind? Nun sind Sie Rheumatologe, neben vielen anderen Funktionen und Expertisen. Würden Sie auch Rheumapatienten den Impfstoff empfehlen?

Antwort: Diese Frage soll hier gerne beantwortet werden: In früheren Zeiten wurde bei Immunsupprimierten und allen, die irgendwas mit ›Immun‹ hatten, nicht geimpft oder die Ärzteschaft sagte, dass sie Menschen mit immunologischen Problemen nicht impft. Deswegen wurden viele Leute nicht geimpft. Heute ist das Gegenteil das Credo: Alle Immunsupprimierten sollten möglichst vor der Immunsuppression geimpft werden, z.B. vor einer Therapie mit Cortison, Methotrexat oder monoklonalen Antikörpern. Und das gilt genauso für einen RNA-Impfstoff. Diese Patienten sollten vorrangig geimpft werden, sie gehören zur Risikogruppe. Der Standardsatz dazu lautet: Jede Impfung ist viel besser als die Erkrankung. Die Erkrankung kann die Krankheit anstoßen, auslösen. Das sehen wir bei vielen Autoimmunerkrankungen, die von Erkrankungen, nicht durch Impfungen ausgelöst werden.

Frage: Solche Diskussionen gibt es im Zusammenhang mit Impfungen auch, z.B. in der Kinderneurologie. Oft hat sich dann herausgestellt, dass es doch Gendefekte waren, die beispielsweise zu der Epilepsie geführt haben, und nicht die Impfung. Und dass vielleicht die Impfung ein Anstoß war, nicht aber der Grund; dass im Rahmen der fieberhaften Reaktionen ein erster Fieberkrampf aufgetreten ist, der sowieso aufgetreten wäre beim nächsten Infekt. Etwas anderes: Eine hochrangig publizierte Arbeit über Blutgruppen und Infektiosität (mit Kieler Beteiligung) stellte fest, dass der Krankheitsverlauf bei Menschen mit der Blutgruppe 0 weniger schwer ist als bei anderen Blutgruppen (z.B. Blutgruppe A).¹⁹ Gibt es eine Erklärung dafür und ist das schon mal bestätigt worden?

Antwort: Nein, bisher gibt es keine bestätigende oder falsifizierende Veröffentlichung. Schließen kann man aus der Publikation, dass vermutlich dieser Locus oder der chromosomale Ort, wo die Blutgruppen kodiert werden, sehr eng mit einem Locus zusammenhängt, der die Immunantwort kodiert. So wird es sein. Wir kennen wahrscheinlich noch nicht die wirklichen Interaktionen zwischen diesen Genen und die Zusammenhänge.

Frage: Im Vortrag wurde sehr eindrücklich auf die Schäden hingewiesen, die in der Lunge durch SARS-CoV-2 entstehen können. Hierzu wird gefragt, ob vergleichbare Schäden auch bei milden Verläufen oder quasi unerkannt verlaufender Erkrankung auftreten können. Ist dazu etwas bekannt?

¹⁹ The Severe Covid-19 GWAS Group: Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure, in: N Engl J Med 383 (2020), S. 1522–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>.

Antwort: Bei allen mildereren/leichteren Verläufen wird das Virus letztlich in einer früheren Phase abgeräumt. Insofern kommt es nicht zu schweren Organschäden. Wenn die Lunge zum Beispiel betroffen ist bei Intensivpatienten, die überleben, haben diese auch Langzeitfolgen, sei es allein durch die Beatmung oder durch die Vernarbungen, die an der Lunge übrigbleiben. Bei leichten Verläufen ist davon nicht auszugehen.

Frage: Von welchen Körperzellen wird das Spike-Protein nach einer Impfung mit Messenger-RNA-Impfstoffen hergestellt? Das sind wahrscheinlich nicht die B-Zellen, oder?

Antwort: Es sind die antigenpräsentierenden Zellen, also Makrophagen, die dendritischen Zellen. Die nehmen die RNA auf, verarbeiten sie und produzieren das Peptid. Und das Peptid geht zu den T-Zellen und von dort zu den B-Zellen, damit sie ihre spezifischen reaktiven Zellen oder Antikörper bilden. Das Peptid wird also spezifisch hergestellt in den Zellen, die die RNA aufnehmen und sie ablesen und das RNA-Produkt gewissermaßen den T- und B-Zellen hinhalten.

Frage: Sie sind auch Experte für das HI-Virus: Bei den Coronapandemie-Diskussionen gab es als Schreckensgespenst die Möglichkeit, dass eine Impfstoffherstellung eventuell nicht gelingen könne; es gäbe ja mit dem HI-Virus das Beispiel eines nach Jahrzehnten noch nicht mit Impfungen bekämpfbaren Virus. Sehen Sie bei dieser neuen Technologie Möglichkeiten für eine Impfstoffentwicklung auch gegen das HI-Virus?

Antwort: Darüber wird zurzeit spekuliert. Wir treten gegenwärtig mit dieser rapiden Entwicklung in eine neue Ära der Impfstoffentwicklung ein. Und wir sehen im Moment erst die Anfänge davon. Aus Nukleinsäuren können sehr unterschiedliche Impfstoffe produziert werden. Direkt sehe ich es noch nicht, weil wir es beim HI-Virus doch mit einem ganz anderen Problem zu tun haben: Das HI-Virus baut sich in das genetische Material der menschlichen Zellen ein. Das ist das Hauptproblem, selbst wenn wir alles andere Virusmaterial im Körper eliminieren, z.B. Viren, die im Blutkreislauf herumschwimmen oder sich in infizierten Zellen befinden. Denn tatsächlich ›schläft‹ das Virus, es ›schläft‹ die Virus-DNA. Und damit wird das HI-Virus, wenn es sich nicht repliziert, nicht erkannt, weil es nicht die Peptide auf der Zell-Oberfläche exprimiert. Dann können die T-Zellen, auch wenn sie dafür noch so spezifisch sind, und die Antikörper dieses Virus nicht finden. Das ist das große Problem dabei. Man müsste einen entsprechenden Impfstoff einbauen können in eine RNA. Bei der Gentherapie mittels CRISPR/Cas besteht wahrscheinlich die Möglichkeit zur HI-Virus-DNA-Elimination. Das wird in Zukunft vielleicht eine neue Therapiemöglichkeit sein, aktuell aber noch nicht.

Frage: Zur Möglichkeit der Zweitinfektion kommt folgende Frage aus dem Auditorium: Es gibt mehrere durch PCR-Testung gesicherte Reinfektionen mit einem schweren zweiten Verlauf. Könnten ADE-Faktoren (Antibody-dependent Enhancement) hierbei eine Rolle spielen?

Antwort: Die fragende Person hat die Publikationen sehr gut gelesen. Ich kann es nicht sagen, ob das der Fall ist und ob das mit welcher Methodik im Einzelfall untersucht ist. Theoretisch ist dies wegen der Erfahrungen im SARS-CoV-1 immer noch etwas, auf das wir im Moment besonders achten.

Frage: Es gab hier viele Fragen über die unterschiedlichsten immunologischen Themen der Conoavirus-Pandemie. Sie haben benannt: Kleinkinder und Säuglinge haben viele Coronavirus-Infektionen *a priori* durchgemacht, also auch vor unserer jetzigen Pandemie-Zeit. Sehen Sie es ähnlich wie bei der Grippeimpfung, dass wir fast jedes Jahr eine neue Coronavirus-Impfung brauchen werden, weil die Viren mutieren und über Zwischenträger, vielleicht nicht immer auf chinesischen Wildtiermärkten, auch neue Viren, mutierte Viren, veränderte Viren hinzukommen, die die Welt bedrohen werden?

Antwort: Die Wahrscheinlichkeit für viele Coronavirus-Mutationen ist wohl nicht sehr groß. Denn das Influenza-Virus hat eine ganz andere Zusammensetzung mit dem ›Re-assortment‹ seiner verschiedenen Bestandteile. Ein Immunologe ist kein Virologe, aber nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand (Dezember 2020) ist die Mutationsrate nicht sehr groß. Deswegen muss die Impfung wohl nicht jährlich wiederholt werden, aber die Daten dafür fehlen. Wir benötigen eine langanhaltende Wirkung der Impfung, wie lang, das vermag man im Moment nicht zu beurteilen.

Frage: Warum ist die Wahrscheinlichkeit des Impferfolges mit 90 bis 95 Prozent so viel größer als bei einer Influenza-Impfung?

Antwort: Der Impfstoff ist einfach besser. Und wir haben diese Daten nur über die RNA- und die Virusvektorimpfstoffe. Ob das auch bei den Peptid-Impfstoffen so ist, wissen wir noch gar nicht. Also: Wir haben ganz unterschiedliche Impfstoffe. Und es ist auch die Frage, wogegen sich Antikörper und Zellen richten. Der Erfolg ist auch deswegen so groß, weil wir reine Eiweiß-Moleküle haben, gegen die sich die Immunantwort richtet. Bei Grippe haben wir auch immer eine Zuckerkomponente dabei, die Mucopolysaccharide zum Beispiel. Das ist ein wichtiger Bestandteil in der Antigenität. Im Impfstoff gegen Grippe sind Zucker, gegen Zucker werden bekannterweise nicht so gute Immunantworten gebildet. Peptid-Impfstoffe sind immunogener.

Frage: Welchen Impfstoff würden Sie persönlich für sich bevorzugen: mRNA, Vektor, eine Kombination oder den Totimpfstoff?

Antwort: Ich würde den nächsten nehmen, der kommt, nämlich den mRNA-Impfstoff. Ich gehe davon aus, dass das medizinische Personal oder die Polizei und Lehrer sowie Bevölkerungsgruppen mit besonderen Risikofaktoren in einer Frühphase geimpft werden.

Update Frühjahr 2022

Dieter Kabelitz

Unser Wissen zu Epidemiologie, Virologie und Immunologie der SARS-CoV-2-Infektion und der COVID-19-Erkrankung hat seit dem Stand des Vortrags (3.12.2020) dynamisch und fast exponentiell zugenommen. Insbesondere die Zulassung von unterschiedlichen Impfstoffen (mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Moderna, Vektorimpfstoffe (AstraZeneca), seit kurzem Peptidimpfstoffe (Novaxovid)), hat dramatische Auswirkungen auf die Eindämmung der Pandemie. Gleichzeitig wurde offenkundig, dass Mehrfachimpfungen erforderlich sind, um einen ausreichenden Immunschutz gegen SARS-CoV-2 aufzubauen. Mit dem Auftreten neuer Varianten wie Omikron haben sich zusätzliche Fragen ergeben: Sind die verfügbaren Impfstoffe auch wirksam gegen und gegen welche Virus-Mutanten? Wie oft wird man sich künftig impfen lassen müssen? Die Infektiosität der Omikron-Mutante ist offensichtlich deutlich höher und hat zu drastisch höheren Inzidenzen geführt, allerdings bei glücklicherweise im Durchschnitt leichterem klinischen Verlauf. Auch Mehrfach-Geimpfte können mit Corona infiziert werden, aber die Erkrankung verläuft dann in der Regel sehr mild. Es ist somit offenkundig, dass das Virus nicht kurzfristig wieder ›verschwinden‹ wird, wir uns vielmehr auf eine langfristige Koexistenz einstellen müssen – mit allen Konsequenzen, wie wir als Gesellschaft damit umgehen. Gleichzeitig haben wir durch die Coronapandemie in kürzester Zeit unglaublich viele neue Einblicke in unser Immunsystem erhalten. Besonders spannend sind Beobachtungen, wonach es bei einem erheblichen Anteil von Probanden, die bisher nie mit dem SARS-CoV-2-Virus in Berührung gekommen sind, eine bestehende Virus-spezifische Immunantwort gibt.

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass es zu einigen im Vortrag angesprochenen Themenbereichen aktuelle Weiterentwicklungen gibt: Neben der erwähnten Zulassung eines Peptidimpfstoffs (Novaxovid) sind monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein zugelassen worden (Casirivimab/Imdevimab). Ferner wurden kürzlich oral wirksame antivirale Medikamente zur Therapie im Frühstadium der Infektion zugelassen (Molnupiravir (Lagevrio®)). Überdies gibt es neue Studien zur Wirksamkeit der Plasmatherapie²⁰ und zur Bedeutung von Blutgruppen für die Infektion mit SARS-CoV-2, welche den schützenden Einfluss von Blutgruppe 0 und den infektionsfördernden Einfluss von Blutgruppe A unterstreichen.²¹

20 Katharine J. Bar et al. in: The Journal of Clinical Investigation 131,24 (2021). <https://doi.org/10.1172/JCI155114>.


21 Pourya Shokri et al: The relationship between blood groups and risk of infection with SARS-CoV-2 or development of severe outcomes: A review, in: Reviews in Medical Virology 32,1 (2022) [Erstveröffentlichung: 14.5.2021]. <https://doi.org/10.1002/rmv.2247>.

Autor

Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

Ehemaliger Seniorprofessor, Medizinische Hochschule Hannover

Reinhold Schmidt war Mediziner und Immunologe. Er studierte in Bonn und wurde nach Etappen in London und Boston 1985 an die Medizinische Hochschule Hannover berufen, wo er ab 2007 die Klinik für Immunologie und Rheumatologie leitete. Reinhold Schmidt war ein ausgewiesener Experte für die Pathogenese und Therapie von rheumatischen und von anderen Immunerkrankungen. Ferner beschäftigte er sich intensiv mit dem HI-Virus und der Aids-Erkrankung, wofür er viele Preise erhielt. Schmidt war Mitglied in verschiedenen Gremien und wissenschaftlichen Vereinigungen, unter anderem in der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina. 2017 wurde er Präsident des Stiftungsrates des Deutschen Rheumaforschungszentrums in Berlin. Seit 2007 war er außerdem Vorsitzender des gemeinsamen wissenschaftlichen Beirats der Institute des Bundesministeriums für Gesundheit.

Reinhold Ernst Schmidt ist im Januar 2022 verstorben. Das transkribierte Manuskript hat dankenswerterweise **Prof. Dr. Dieter Kabelitz** , ehemaliger Direktor des Instituts für Immunologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Kiel), überarbeitet.

Open Access

Der Beitrag ist unter der Creative-Commons-Lizenz Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 International veröffentlicht. Den Vertragstext finden Sie unter: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.de>. Bitte beachten Sie, dass einzelne, entsprechend gekennzeichnete Teile des Beitrags von der genannten Lizenz ausgenommen sein bzw. anderen urheberrechtlichen Bedingungen unterliegen können.