ANNUAL REVIEWS

Dieses Journal wurde von SVLW maschinell übersetzt. Bei Unklarheiten gilt die englische Version.

Jahresrückblick Virologie

Saisonalität von Virusinfektionen der Atemwege

Miyu Moriyama,[1] Walter J. Hugentobler,[2] und Akiko Iwasaki1[,3,4]

[1] Abteilung für Immunobiologie, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520, USA; E-Mail: akiko.iwasaki@yale.edu

[2] Institut für Primärversorgung, Universität Zürich und Universitätsspital, Zürich, Schweiz CH-8091

[3] Abteilung für Molekular-, Zell- und Entwicklungsbiologie, Yale University, New Haven, Connecticut 06512, USA

[4] Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland 20815, USA

Annu. Pfarrer Virol. 2020. 7:2.1–2.19

Der *Jahresbericht der Virologie* ist online unter virology.annualreviews.org

https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445

Copyright © 2020 nach Jahresberichten. Alle Rechte vorbehalten.

Schlüsselwörter

Atemwegsinfektion, antivirale Immunreaktionen, Temperatur, Feuchtigkeit, Saisonalität, Raumklima, Aussenklima

Abstrakt

Der jahreszeitliche Zyklus von Viruserkrankungen der Atemwege ist seit Tausenden von Jahren weithin anerkannt, da die jährlichen Epidemien der Erkältung und der Grippe die menschliche Bevölkerung wie ein Uhrwerk im winterlichen Meer - in gemässigten Regionen - treffen. Darüber hinaus treten in den Wintermonaten Epidemien auf, die durch Viren wie das schwere akute Atemwegssyndrom Coronavirus (SARS-CoV) und das neu aufkommende SARS-CoV-2 verursacht werden. Die Mechanismen, die dem saisonalen Charakter von Virusinfektionen der Atemwege zugrunde liegen, sind seit vielen Jahren bekannt und werden diskutiert. Die beiden Hauptfaktoren sind die Veränderungen der Umweltparameter und des menschlichen Verhaltens. Studien haben den Einfluss von Temperatur und Luftfeuchtigkeit auf die Stabilität und die Übertragungsraten des Atemwegsvirus aufgezeigt. Neuere Forschungen unterstreichen die Bedeutung der Umweltfaktoren, insbesondere Temperatur und Feuchtigkeit, für die modulierende intrinsische, angeborene und adaptive Immunantwort des Wirts auf Virusinfektionen der Atemwege. Hier werden die Beweise für den Zusammenhang zwischen dem Aussen- und Innenklima und der Saisonalität von viralen Atemwegsinfektionen untersucht. Wir erörtern ferner die Determinanten der Wirtsreaktion auf die Saisonalität von Atemwegsviren, indem wir auf neuere Studien in diesem Bereich hinweisen.

1. EINLEITUNG

Atmungstrakt: Durchgang, der von Mund, Nase, Rachen, Kehlkopf und Luftröhre gebildet wird, einschliesslich der leitenden und atmenden Bronchien, Bronchiolen und Lungenbläschen

Absolute Feuchtigkeit (AH): beschreibt den Wassergehalt der Luft und ändert sich nicht, wenn die Luft erwärmt oder gekühlt wird.

Lebensfähigkeit von Atemwegsviren: Fähigkeit, eine Wirtszelle in vitro zu infizieren

Thermische Komfortzone: Betriebstemperaturbereich von etwa 20 bis 24°C, abhängig von Aktivität, Kleidung, Zugluft, Strahlungsasymmetrie und individuellen Eigenschaften

Relative Feuchtigkeit (RH): Wassergehalt der Luft, bezogen auf die maximale Kapazität der Luft, Wasserdampf zu halten; wird durch Erhitzen oder Abkühlen verändert

Einer der frühesten Berichte über die Winterepidemie von Atemwegsinfektionen ist zu finden im "Buch der Epidemien", einer altgriechischen Aufzeichnung von Hippokrates um 400 v. Chr. (1). Seitdem wurden viele Atemwegsviren als die ätiologischen Erreger solcher Epi- demikern identifiziert. Bemerkenswerte Fortschritte in der Virologie und Immunologie haben die zugrunde liegende Ursache solcher saisonalen Infektionen aufgeklärt. Trotz grosser Anstrengungen im Bereich der öffentlichen Gesundheit sind Epidemien viraler Atemwegsinfektionen unter gesunden Menschen nach wie vor weit verbreitet und können bei anfälligen Personen zu tödlichen Folgen führen. Die geschätzten Kosten in den Vereinigten Staaten für die Erkältung betragen 40 Milliarden Dollar pro Jahr (2) und über 87 Milliarden Dollar pro Jahr für die Grippe (3). Darüber hinaus treten in den Wintermonaten (4-7) neu auftretende Virusepidemien wie das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus (SARS-CoV) von 2002-2003 und das kürzlich aufgetretene SARS-CoV-2 auf, was darauf hindeutet, dass die winterliche Umgebung die Verbreitung einer Vielzahl von Atemwegsvirusinfektionen fördert. Die sich häufenden Studien weisen auf mögliche saisonale Determinanten der Epidemien von Atemwegsviren sowie auf Wirtsfaktoren hin, die von diesen beitragenden Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehören jahreszeitliche Veränderungen der Temperatur, der absoluten Luftfeuchtigkeit (AH), des Sonnenlichts, des Vitaminstatus und des Wirtsverhaltens (8-16). Diese vorgeschlagenen Faktoren können als jahreszeitliche Veränderungen der Umwelt, der menschlichen Verhaltensmuster und der viralen Faktoren klassifiziert werden (**Abbildung 1**). Umweltfaktoren beeinflussen die Anfälligkeit des Wirts durch Modulation der Abwehrmechanismen der Atemwege und beeinflussen die Lebensfähigkeit und Übertragung von Atemwegsviren. Menschliche Verhaltensmuster beeinflussen die Kontaktraten zwischen infizierten und empfänglichen Individuen. Unter den potenziellen Treibern der Saisonalität wurden Temperatur- und AH-Schwankungen während des Jahres als kritischer Faktor für den saisonalen Anstieg von Atemwegsvirusinfektionen vorgeschlagen, insbesondere im Zusammenhang mit den Epidemien in der Wintersaison (12, 15-18). Dieser Überblick konzentriert sich darauf, wie saisonale Umweltfaktoren im Freien und in Innenräumen die Übertragung und die Reaktion der Atemwege des Wirts auf Viren beeinflussen und wie solche Veränderungen in der Abwehr des Wirts letztlich dazu führen, dass die die saisonale Zirkulation der Atemwegsviren.

2. EINFLUSs DES SAISONALEN AUSSENKLIMAS AUF DAS RAUMKLIMA

Der Begriff der saisonalen Infektion assoziiert eine spezifische Infektion mit einer bestimmten Jahreszeit. Folglich wird die wahrgenommene Beziehung zwischen Infektionen und saisonalem Klima als kausal betrachtet. Dies war bis zu einem gewissen Grad zutreffend, wenn Menschen im Freien lebten und arbeiteten, die selbst vor den strengsten klimatischen Bedingungen geschützt waren. Die industriellen Revolutionen änderten all dies. Landwirtschaftliche Arbeitsplätze im Freien wurden in Fabriken und Büros verlagert, wodurch sich der menschliche Lebensstil von der Natur und dem Aussenklima entfernte. Mit der weit verbreiteten Einführung von Zentralheizungen und zunehmend luftdicht isolierten Gebäudehüllen konnte eine gleichmässige thermische Komfortzone in den Innenräumen aufrechterhalten werden, was zu einer noch stärkeren Abkopplung von den täglichen und jahreszeitlichen Schwankungen des Aussenklimas führte. Diese Abkoppelung ist besonders im Winter offensichtlich, wenn die Heizung in den Innenräumen eine grosse Abweichung der Innen- und Aussentemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit (RH) verursacht, aber keine AH-Schwankungen aufweist. Messungen der Innenluftfeuchtigkeiten in 40 Wohnungen in New York (19) und in 6 hochwertigen Geschäftsgebäuden im Mittleren Westen (20) ergaben im Winter einen Dampfdruck von unter 10 mb oder eine Innenluftfeuchtigkeit von unter 24%. Somit bedeutet niedrige AH im Winter im Freien eine niedrige Innen-RH innerhalb des Komfort-Temperaturbereichs von 20 bis 24°C.

Die Zahl der persönlichen Kontakte nimmt an Arbeitstagen deutlich zu im Vergleich zu Wochenenden, während die lokalen Wetterbedingungen wie Regen, Sonnenschein und Kälte nur geringe Auswirkungen auf die Kontakte haben (21). Diese Ergebnisse widersprechen der häufig geäusserten Vorstellung, dass das Sammeln in geschlossenen Räumen aufgrund unangenehmer Wetterbedingungen einen relevanten Einfluss auf die Saisonalität von Infektionen hat. In der industrialisierten Welt interagieren die meisten Menschen, arbeiten, schlafen, pendeln und verbringen 90% ihres Lebens

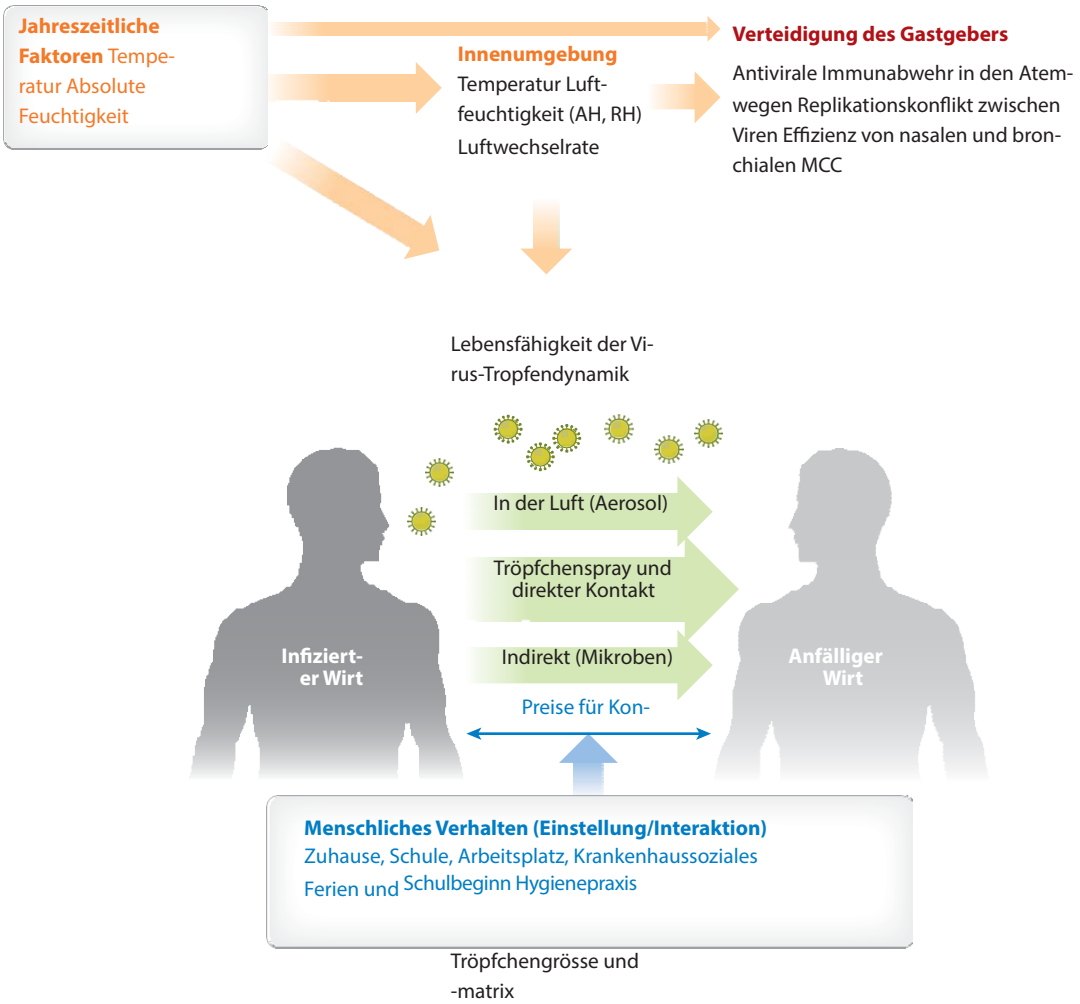

Abbildung 1

Faktoren, die die Übertragung von Atemwegsviren beeinflussen. Saisonale Umweltfaktoren modulieren die Immunreaktionen der Wirtsluftwege und beeinflussen die Lebensfähigkeit und die Übertragungswege von Atemwegsviren. Das menschliche Verhalten beeinflusst die Kontaktraten zwischen infizierten und anfälligen Personen. Abkürzungen: AH, absolute Feuchtigkeit; MCC, mukoziliäre Clearance; RH, relative Feuchtigkeit.

in geschlossenen Räumen, wo sie sich eine begrenzte Menge an Atemluft teilen (22, 23). Dies bedeutet, dass die überwiegende Mehrheit der Übertragungen von Mensch zu Mensch in geschlossenen Räumen stattfindet. Die korolare Implikation ist, dass das Raumklima und die Luftwechselraten, die durch die jahreszeitlichen Bedingungen im Freien moduliert werden, die Hauptantriebskräfte der jahreszeitlichen Muster in der Epidemiologie sind. Darüber hinaus trägt die Exposition gegenüber Aussenbedingungen (wenn auch nur 10% der Lebenszeit) zu einer Veränderung der Atemwegsabwehr beim bestehenden Virom (24) bei. Die in **Abbildung 1** beschriebenen vielfältigen Faktoren modulieren den raum-zeitlichen Beginn und die Progression saisonaler respiratorischer Virusinfektionen. Vor diesem Hintergrund und mit Schwerpunkt auf gemässigten Regionen diskutieren wir die Bedeutung von Umweltfaktoren für die Übertragung von respiratorischen Infektionen Viren und die Immunantwort des Wirts.

Virome: die Sammlung eukaryotischer und prokaryotischer Viren, die bei Tieren einschliesslich des Menschen gefunden werden

3. SAISONALITÄT DER ATEMWEGSVIREN IN DER MENSCHLICHEN BEVÖLKERUNG

Bis heute wurden mindestens neun verschiedene Viren als häufige Erreger von Atemwegsinfektionen identifiziert (25, 26). Den epidemiologischen Studien in gemässigten Regionen zufolge schwanken die Ausbrüche der meisten Atemwegsviren jahreszeitlich bedingt (**Abbildung 2**). Influenza

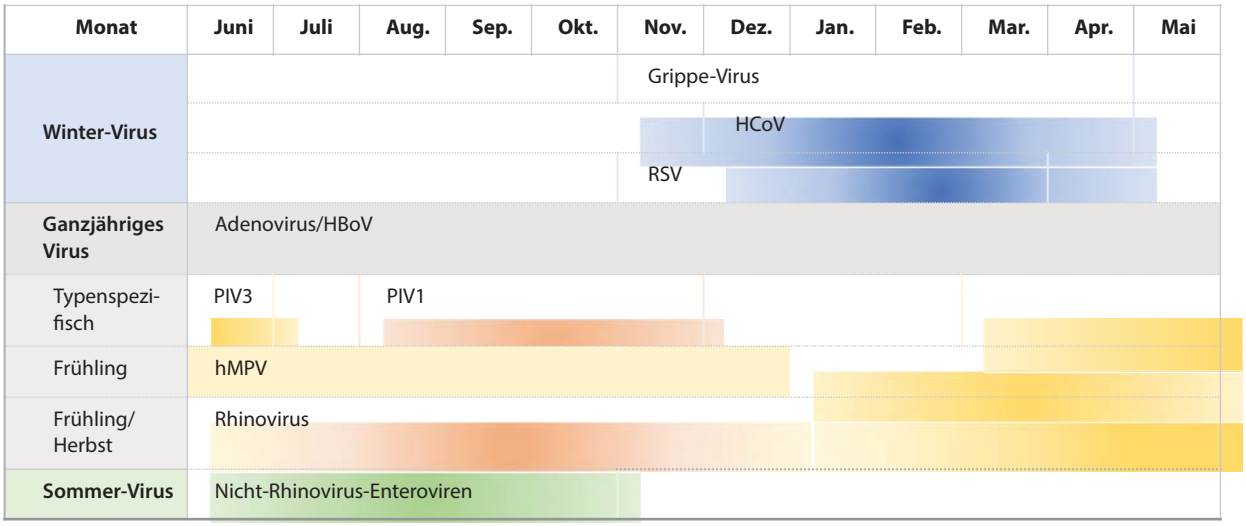

Abbildung 2
Schema der Saisonalität der Atemwegsvirusinfektion in gemässigten Regionen. Atemwegsviren werden entsprechend ihrer saisonalen Epidemien in drei Gruppen eingeteilt. Das Influenzavirus, das humane Coronavirus (HCoV) (wie die Stämme OC43, HKU1, 229E und NL63) und das humane respiratorische Syncytialvirus (RSV) zeigen im Winter Spitzenwerte (Winterviren). Adenovirus, humanes Bocavirus (HBoV), Parainfluenzavirus (PIV), humanes Metapneumovirus (hMPV) und Rhinovirus können das ganze Jahr über nachgewiesen werden (Ganzjahresviren). Die saisonalen Muster von PIV sind typspezifisch. Die Epidemien von PIV Typ 1 (PIV1) und PIV Typ 3 (PIV3) erreichen ihren Höhepunkt im Herbst bzw. im Frühjahr/Sommer. Die Prävalenz einiger Nicht-Rhinovirus-Enteroviren nimmt im Sommer zu (Sommerviren).

Wintervirus: Bezeichnung für ein Atemwegsvirus, das im Wintertrimester eine deutliche Zunahme der Fälle und der Entdeckungshäufigkeit aufweist

Ganzjahresvirus: Bezeichnung für ein Atemwegsvirus, das Infektionen verursacht und das ganze Jahr über nachgewiesen werden kann.

Sommervirus: Bezeichnung für ein Atemwegsvirus, das im Sommertrimester eine deutliche Zunahme der Fälle und der Entdeckungshäufigkeit aufweist

Tröpfchenspray: Partikel mit einem breiten Grössenspektrum (bis zu Millimeter), die durch Niesen, Husten oder Sprechen erzeugt werden

Virus, humanes Coronavirus und humanes Respiratorisches Syncytialvirus (RSV) zeigen deutlich den Spitzenwert der Incidenzen in den Wintermonaten (was dazu führt, dass sie manchmal als Winterviren bezeichnet werden) (14, 27-31). Umgekehrt können Adenoviren, humane Bocaviren, humane Metapneumoviren (hMPV) und Rhinoviren das ganze Jahr über nachgewiesen werden (Ganzjahresviren) (30-32). Bei einigen Enteroviren steigen die Erkennungshäufigkeit und die Fallzahlen im Sommer an (Sommerviren) (33, 34). Obwohl die Infektionsraten im Frühjahr und Herbst ihren Höhepunkt erreichen, nimmt die durch Rhinovirusinfektion verursachte Krankheitsschwere im Winter zu (35, 36). Darüber hinaus zeigt das Parainfluenzavirus (PIV) ein typspezifisches Muster der saisonalen Zirkulation (37) (**Abbildung 2**).

Replikationskonflikte zwischen diesen Atemwegsviren können dazu beitragen, dass sich die Spitzeninzidenz nicht überschneidet. Die Interferenz zwischen den Atemwegsviren wurde durch die epidemiologische Beobachtung rekognosziert, dass Influenzaviren und RSV keine gemeinsamen Spitzenwerte im gleichen Zeitraum haben, obwohl beide im Winter vorherrschend sind (38). Während der Influenzapandemie 2009 wurde die Rhinovirus-Prävalenz als eine Verzögerung der Einführung der Influenzapandemie in Europa angesehen (39, 40). Unter Verwendung statistischer Ansätze zeigt eine kürzlich durchgeführte Studie eine starke negative Wechselwirkung zwischen dem saisonalen Influenza-A-Virus und dem Rhinovirus sowohl auf der Ebene der Bevölkerung als auch auf individueller Ebene (41). Es wurden mehrere mögliche Mechanismen der Interferenz vorgeschlagen, darunter die Störung des viralen Rezeptors an der Zelloberfläche, der Zelltod oder die Reaktionen des Wirts-Interferons (IFN) (41-43). Protektive antikörpergesteuerte Interferenzen wurden auch für den Konflikt mit genetisch nahen Viren wie PIV, hMPV und RSV vorgeschlagen (44).

4. EINFLUSs VON UMWELTFAKTOREN AUF DIE STABILITÄT UND DIE ÜBERTRAGUNG VON ATEMWEGSVIREN

Eine Atemwegsvirusinfektion kann durch (*a*) direkten/indirekten Kontakt, (*b*) Tröpfchenspray bei Kurzstreckenübertragung oder (*c*) Aerosol bei Fernübertragung (Luftübertragung) auftreten (45). Die luftgetragene Übertragung erfolgt als Tröpfchenspray mit überwiegend grossen Tröpfchen bis zu Mil

Tabelle 1 Tröpfchenübertragung unter verschiedenen relativen Feuchtigkeitsbedingungen

Klima/Saison	Im Freien absolute Feuchtigkeit	Relative Raumluftfeuchtigkeit (%)	Respiratorisch Virus-Stabilität	Anteil von Tröpfchenkernen	Lebensfähigkeit von Atemwegsviren	Überwiegende Übertragung
Tropisch	Hoch	60–100	Hoch	Niedrig	Hoch	Befürworter, direkt und indirekter Kontakt
Gemässigt: Frühling, Herbst	Mittelstufe	40–60	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Alle Übertragungen mögliche Wege
Gemässigt: Winter	Niedrig	10–40	Hoch	Hoch	Hoch	Überwiegend in der Luft

limetern, die sich direkt oder durch indirekten Kontakt auf Schleimhäuten oder durch Einatmen von entweder grossen Atemtröpfchen (> *10* µm im Durchmesser) oder kleinen luftgetragenen Tröpfchenkernen (< 5 *µm* im Durchmesser) absetzen. Die relative Bedeutung dieser Modi für die Übertragung des Influenzavirus wurde überprüft (46, 47). Die Effizienz der Virusübertragung über alle Wege wird durch innere und äussere meereskundliche Umweltfaktoren beeinflusst (**Abbildung 2**). In diesem Abschnitt konzentrieren wir uns auf die Auswirkungen von Umweltfaktoren auf die Eigenschaften des Viruspartikels innerhalb der Tröpfchenmatrix, insbesondere auf die Stabilität und Übertragbarkeit von Atemwegsviren.

4.1. Stabilität von Atemwegsviren

In der aktuellen Literatur gibt es zahlreiche Befunde, die die Lebensfähigkeit des in der Tröpfchenmatrix suspendierten Influenzavirus mit dem Grad der Tröpfchenverdunstung und der damit verbundenen Übersättigung der eingeschlossenen Inhaltsstoffe korrelieren (48-51). Der Zustand des Dampfgleichgewichts in der Raumluft, ausgedrückt als Sättigungsverhältnis oder RH, wirkt sich auf alle infektiösen Tröpfchen mit Atemwegsviren aus, und zwar in Abhängigkeit von ihrer Quelle (Atemwege oder aerosoliert aus jeder Flüssigkeit) und ihrem Ort (in der Luft oder auf Oberflächen). RH wirkt sich daher auf alle Übertragungswege aus, hat aber die stärkste Wirkung auf die Übertragung über die Luft. **Tierische Übertragungsstudien mit Meerschweinchen und Frettchen haben gezeigt, dass der Gleichgewichtszustand bei hoher RH (> *60%)* und niedriger RH (< *40%) die* Lebensfähigkeit von Influenzaviren in Tröpfchen zu ermöglichen scheint, während bei mittlerer RH (40% bis 60%) die Viren inaktiviert werden** (47, 49, 52-54) (Tabelle **1).**

Es wird angenommen, dass Temperatur und Feuchtigkeit die Lebensfähigkeit von Viren modulieren, indem sie die Eigenschaften der viralen Oberflächenproteine und der Lipidmembran beeinflussen (12, 55). Viabilitätsexperimente mit verschiedenen aerosolisierten Atemwegsviren wurden in Aerosolkammern mit kontrollierter Temperatur und Luftfeuchtigkeit durchgeführt (56-61) (**Ergänzungstabelle 1**). Bekannte Mengen von Viren wurden aus gelösten Salzen und Proteinen vernebelt, und die Zerfallsraten der Viren wurden durch virale Plaque-Tests gemessen. Die Ergebnisse weisen auf eine auffällige Korrelation der Stabilität von Winterviren bei niedriger relativer Feuchte (20-50%) hin, während die Stabilität von Sommer- oder Ganzjahresviren bei höherer relativer Feuchte (80%) zunahm (**Ergänzungstabelle 1**). Frühere Studien untersuchten die aerosolisierte Influenzavirus-Vitalität unter verschiedenen Temperaturen und/oder relativer Luftfeuchtigkeit (57, 62). Diese Studien ergaben, dass die Temperaturen in der thermischen Komfortzone und bei niedriger relativer Luftfeuchtigkeit, typische Merkmale des Innenwinters in gemässigten Klimazonen, das Grippevirus langsam inaktivieren. In jüngerer Zeit zeigte ein chemisch-analytischer Ansatz, dass die Tieftemperaturbedingungen die Ordnung der Lipide auf der Virusmembran fördern und zur Stabilität des Influenzaviruspartikels beitragen (63).

4.2. Übertragung von Atemwegsviren

Influenzavirus-Übertragungsmodelle wurden bei Mäusen, Frettchen und Meerschweinchen etabliert (54, 64-68). Die frühen Studien mit spezialisierten Apparaturen für die Virusübertragung zwischen

Atmungstropfen: Aerosoltröpfchen mit einer grossen Bandbreite an Grössen von Mikrometern bis zu Millimetern, die durch eine Vielzahl von aerosol erzeugenden Prozessen erzeugt werden.

Tröpfchenkerne: Tröpfchen < *5* µm nach Anpassung an die Umgebungsbedingungen - (getrocknete Rückstände); kann tief in die unteren Atemwege eingeatmet werden

Tröpfchenmatrix: alle Bestandteile eines Flüssigkeitstropfens einschliesslich des Wassers mit Ausnahme der Mikrobe; auch Tröpfchenmedium genannt

Luftfeuchtigkeit: die Menge an Wasserdampf in der Luft

Aerosol: Suspension feiner fester oder flüssiger Partikel in Luft oder einem anderen Gas, einschliesslich der Gasphase selbst

Atemwegsinfektion: Infektion durch Erreger, die auf die Atemwege als Replikationsort abzielen

Mäusen zeigte die Möglichkeit auf, dass trockene und unbelüftete Luft die Chancen auf eine Ausbreitung der Grippevirusinfektion im Winter erhöhen kann (69). Die Übertragungsrate zwischen infizierten und nicht infizierten Mäusen, die im selben Käfig gehalten wurden, war unter 47% RH im Vergleich zu 70% RH sowie unter weniger belüfteten Bedingungen erhöht. Da die Übertragung von Influenza zwischen infizierten und naiven Mäusen, die sich einfach in demselben Käfig befanden, nicht ohne weiteres möglich ist (67), wurden in Mäuse-Experimenten an Mäuse angepasste Influenzaviren verwendet (64, 65, 70).

Im Gegensatz zu Mäusen erlauben Meerschweinchen die Übertragung humanpathogener Influenzaviren und haben einige menschenähnliche Eigenschaften, wie die Existenz eines funktionalen antiviralen Mx GTPase-Gens und eines Sialinsäure-Rezeptors vom menschlichen Typ (α2-6) in den Epithelien der oberen Atemwege (68, 71). Aufgrund dieser Vorteile wurde der Einfluss von Temperatur und Feuchtigkeit auf die Übertragung des Influenzavirus an Meerschweinchen untersucht (52, 53, 72). Vier Paare von infizierten und nicht infizierten Meerschweinchen wurden in Klimakammern so platziert, dass der Luftstrom von den infizierten zu den nicht infizierten Meerschweinchen geleitet wurde. Die Übertragungseffizienz wurde durch die Virusabgabe in der Nasenspülung von exponierten naiven Tiere bewertet. Bei 20°C wurde die Übertragung des Influenzavirus bei hoher relativer Luftfeuchtigkeit (80%) nicht beobachtet. Im Gegensatz dazu war die Übertragung bei niedriger relativer Luftfeuchtigkeit (~20-35%) bei 20°C sehr effizient. Die Übertragung des Virus war im Allgemeinen bei 5°C effizienter als bei 20°C. Bemerkenswert ist, dass eine Umgebungstemperatur von 5°C eine 50%ige Übertragung auch bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 80% zuliess. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die verringerte mukoziliäre Clearance (MCC) und die erhöhte Stabilität der bei 5°C auf der oberen Atemschleimhaut verbleibenden Viren sein (52). Eine andere mögliche Erklärung ist, dass die AH bei 5°C (~5.5 g/m3) viel geringer ist als bei 20°C (~14 g/m3), obwohl die RH gleich ist (80%). Im Gegensatz zu den gemässigten Regionen weisen Atemwegsinfektionen in tropischen Regionen nur eine geringe Saisonalität auf. Eine Studie, die sich auf diesen Aspekt konzentrierte, zeigte, dass bei 30°C bei keiner Feuchtigkeit eine Aerosolübertragung beobachtet wurde, obwohl die Kontaktübertragung bei 30 und 20°C vergleichbar ist (53). Daher negiert eine hohe Umgebungstemperatur wahrscheinlich den Einfluss der Feuchtigkeit auf die Influenzaübertragung in tropischen Gebieten. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sagen Lowen & Palese (47) voraus dass die Aerosolübertragung während der Wintersaison **in gemässigten Regionen vorherrscht (weil das trockene und warme Raumklima die Stabilität der Influenzaviren in ausgetrockneten Tröpfchenkernen ermöglicht,** die über längere Zeit in der Luft bleiben), während in den Tropen der Kontakt die wichtigste Verbreitungsart ist (weil in warmen und feuchten Klimazonen die Tröpfchen weniger Wasser verdunsten und sich leicht auf Oberflächen absetzen). Diese Hypothese wird in **Tabelle 1** veranschaulicht und hat beträchtliche Auswirkungen auf angemessene Vorsichtsmassnahmen und Massnahmen der öffentlichen Gesundheit gegen Atemwegsvirusinfektionen in verschiedenen Teilen der Welt und zu verschiedenen Jahreszeiten.

In jüngerer Zeit wurden Frettchen zur Bewertung des Beitrags der Umweltbedingungen zur Übertragung des Grippevirus eingesetzt (54). In Übereinstimmung mit den in früheren Studien mit Mäusen und Meerschweinchen erzielten Ergebnissen wurde die Effizienz der Übertragung von Atmungströpfchen zwischen Frettchen unter 23°C/30% r.F. als am effizientesten und bei 23°C/50% r.F. und 5°C/70% r.F. als am wenigsten effizient eingestuft.

Zusätzlich zu der Feststellung, dass eine niedrige relative Feuchte die Übertragung von Influenza-Aerosolen verstärkt, gibt es eine weitere Gemeinsamkeit, die sich in den verschiedenen Tiermodellen findet: die Tatsache, dass die virale Infektionsrate in Aerosolform unter einer mittleren Feuchte-Atmosphäre abnimmt. Lowen et al. (52) stellten fest, dass die Übertragung zwischen Meerschweinchen bei 50% rF ineffizient und bei 20°C sowohl bei niedriger (20-35%) als auch bei hoher (65%) rF effizienter war. In ähnlicher Weise war die Übertragungsrate zwischen Frettchen bei 30% und 70% r.F. höher als die von 50% r.F. bei 20°C (54). Dieses Phänomen steht im Einklang mit den Ergebnissen, die im Maus-Aerosol-Infektionsmodell dämonisiert wurden (70). In dieser Studie wurde die Morbidität von Mäusen, die virushaltige Atmosphäre unter verschiedenen RHs bei ~22-24°C untersucht. Bei mittlerer relativer Luftfeuchtigkeit (~40-60%) überlebten 77,5% der untersuchten Mäuse, obwohl sie bei 23% r.F. einer atomisierten Virussuspension ausgesetzt waren, die ausreicht, um alle untersuchten Mäuse zu töten. Daher scheint eine ideale Luftfeuchtigkeit für die Vorbelüftung der Virusübertragung über die Atemwege bei Raumtemperatur zwischen 40% und 60% r.F. zu liegen.

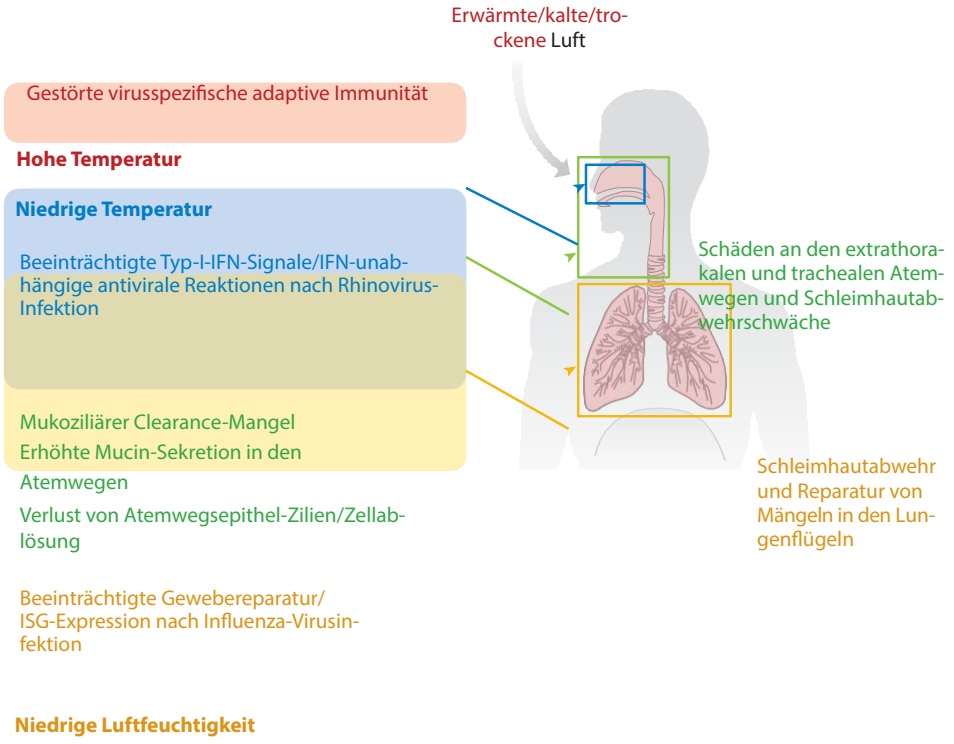

Abbildung 3
Einfluss von Umweltfaktoren auf die Abwehrmechanismen der Atemwege des Wirts. Die extrathorakale und tracheale Schleimhautoberflächenabwehr wird direkt von den jahreszeitlichen Veränderungen der Temperatur und des Wassergehalts der eingeatmeten Luft sowohl bei infizierten als auch bei anfälligen Wirten beeinflusst. Der immunologische Teil dieser Wirkung erstreckt sich aus unbekannter Ursache in die Lungenperipherie und das Lungengewebe. Abkürzungen: IFN, Interferon; ISG, Interferon-stimuliertes Gen.

5. EINFLUSs VON UMWELTFAKTOREN AUF DIE ANTIVIRALE ABWEHR DER ATEMWEGE DES WIRTS

Die Schleimhautoberfläche der Atemwege ist ständig eingeatmeter Umgebungsluft ausgesetzt, die flüchtige und nichtflüchtige Schadstoffe und möglicherweise verschiedene Krankheitserreger enthält. Mehrstufige Abwehrsysteme der Wirtsluftwege verhindern eine Infektion durch eindringende Atemwegsviren (73). Es hat sich gezeigt, dass saisonale Schwankungen von Temperatur und Feuchtigkeit der eingeatmeten Luft die Abwehr der Atemwegsschleimhaut auf mehreren Ebenen direkt beeinflussen (**Abbildung 3**). In diesem Abschnitt konzentrieren wir uns auf den Einfluss von Umweltfaktoren auf die antivirale Abwehr der Atemwege des Wirts.

5.1. Intrinsische Barrieren

Die intrinsische Barriere stellt die erste Verteidigungslinie gegen Atemwegsviren auf der Schleimhautoberfläche des Atmungsepithels dar. Die unterschiedliche Zusammensetzung des Atemwegsepithels in den verschiedenen Teilen des Atmungstrakts bildet die vom Durchmesser der Atemwege abhängige Barriereabwehr (73). Die Epithelzellen, die die Oberfläche der Atemwege auskleiden, bilden eine wirksame mechanische Barriere und bilden gleichzeitig die MCC. Darüber hinaus bildet der Schleim, der von den Becherzellen und submukösen Drüsen in den grösseren leitenden Atemwegen abgesondert wird, chemische Barrieren an der Schleimhautoberfläche (74).

Schleim: viskoelastisches, adhäsives Sekret, das Wasser, Kohlenhydrate, Proteine und Lipide enthält und von sekretorischen Zellen und den submukösen Drüsen produziert wird.

Leitende Atemwege: Schleimgefüllte obere Atemwege (erste bis sechzehnte Generation der Bronchien beim Menschen)

5.1.1. Schleimproduktion. Ein ankommendes Virus muss zunächst Epithelzellen finden, um in den Wirt einzudringen. Schleimschichten können das Virus wirksam einfangen, bevor es in die Wirtszellen eindringen kann (**Abbildung 4**). Schleim, der von den submukösen Drüsen innerhalb der Lamina propria abgesondert wird, dient durch seine antimikrobiellen Eigenschaften als mechanische Barriere und als chemische Barriere (74, 75). Bestandteile des Schleims sind 93- 97% w/w Wasser, 3-7% w/w Feststoffe, 1-3% w/w Glykoproteine, 1% w/w Proteine, 0,5-1% w/w Lipide und 0,70-1,4% w/w Mineralien (76). Die wichtigsten Glykoproteine im Schleim der Atemwege sind die sekretorischen Mucin-Proteine MUC5AC und MUC5B (77). Kalte Umgebungen wurden mit

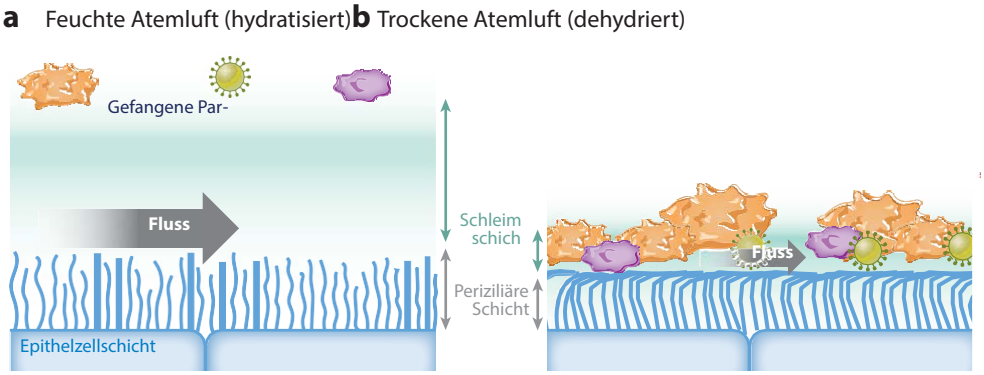

Abbildung 4
Auswirkung von trockener Luft auf die mukoziliäre Clearance. (*a*) Für den effizienten Schleimtransport ist eine korrekte Schleimhydratation erforderlich. (*b*) Dehydrierung durch trockene Atemluft führt zu einer erhöhten Viskoelastizität der Schleimschicht und immobilisiert die Zilien, die durch die verringerte Höhe der dehydrierten Perikiliarschicht nach unten gedrückt werden.

zu Exazerbationen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die sich in einer chronischen Luftstromobstruktion, Entzündung und Übersekretion von Atemschleim manifestiert (78, 79). In den normalen menschlichen Bronchialepithelzellen (NHBE), die von COPD-Patienten isoliert wurden, ist der Expressionsgrad des Transientenrezeptorpotentials Melastatin 8 (TRPM8), das der Kälterezeptor ist, der durch Temperaturen unter 27°C oder durch Kühlmittel einschliesslich Menthol aktiviert wird (80, 81), hochreguliert (82). Darüber hinaus erhöht die Kälteexposition (18°C) oder Mentholbehandlung kultivierter NHBE-Zellen die MUC5AC-Sekretion in einer TRPM8-abhängigen Weise (82, 83). Eine andere Studie untersuchte die Wirkung von Temperatur, Feuchtigkeit und Luftstrom, die die Atmung nachahmen, auf die Mucin-Sekretion aus menschlichen Nasenepithelzellen unter Verwendung einer Klimakammer für die Zellkultur (84). Die Muzinproduktion stieg unter 25°C, 40% r.F., im Vergleich zu 37°C, 80% r.F. Der Luftstrom erhöhte die Mucin-Produktion unter 25°C, 40% r.F., aber nicht bei 37°C, 80% r.F. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Beeinträchtigung von MCC bei niedriger Temperatur und niedriger Luftfeuchtigkeit eine Hypersekretion von Mucin einschliesst.

5.1.2. Epitheliale Integrität der Atemwege. Die Atemwege haben eine Schleimhautoberfläche vom Typ I, die von einer einschichtigen Epithelauskleidung bedeckt ist, um die Atmungsfunktionen zu erfüllen (85). Die Epithelschicht der Atemwege dient als zweite Verteidigungslinie nach der Schleimschicht, um eine physische Barriere innerhalb der Atemwege zu bilden. Die sofortige Reparatur der Atemwegsepithelien ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Integrität der Atemwege. Eine Studie an Meerschweinchen zeigt, dass die experimentell verletzte Atemwegsepitheloberfläche innerhalb von 8-15 h wieder hergestellt wird (86). Die Epithelzellen am Rand des dampfgealterten Bereichs wandern schnell und flach, um die geschädigte Zone abzudecken, gefolgt von einer Reepithelisierung (86). Das Einatmen trockener Luft führt bei Meerschweinchen zu einem sofortigen Verlust der Epithelzellen in den Atemwegen, zur Ablösung der Epithelzellen und zu einer Entzündung der Luftröhre (87). Darüber hinaus beeinträchtigt die Exposition von Mäusen in trockener Luft die Epithelzellreparatur in der Lunge nach einer Influenza-Virusinfektion (88). Eine Störung der Epithelintegrität der Atemwege durch Einatmen trockener Luft könnte bei den Winterepidemien bestimmter Arten von Atemwegsvirusinfektionen eine Rolle spielen.

5.1.3. Mukoziliäre Freigabe. MCC dient als Schlüsselmechanismus zur Eliminierung der eingeatmeten Krankheitserreger und Reizstoffe von der Oberfläche des Atmungsepithels (75). Die doppelte Schleimschicht mit unterschiedlichen Viskositäten ermöglicht eine effiziente MCC (**Abbildung 4**). Die viskose Schleimschicht, die dem Luftweg-Hohlraum zugewandt ist, fängt Mikropartikel und Mikroorganismen ein, und die wässrige untere Schleimschicht, die an den Luftweg-Hohlraum angrenzt

auf die Epithelien (Perikiliarschicht) überträgt die Kraft der Flimmerzellen, Mikroorganismen und partikelhaltigen Schleim zur Aussenseite der Nase bei Mäusen und zum Kehlkopf beim Menschen zu bewegen, wo Schleim und eingeschlossene Partikel und Mikroben verschluckt oder ausgespuckt werden (75). Das Einatmen von kalter Luft, die aufgrund der begrenzten Wasserspeicherkapazität der kalten Luft immer trocken ist, führt zu einer Beeinträchtigung der MCC. Eine Studie über den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Ziliarschlagfrequenz der nasalen und trachealen Ziliarzellen, die von menschlichen Versuchspersonen isoliert wurden, zeigte, dass die mukoziliären Schläge mit dem Absinken der Temperatur unter 20°C zu sinken beginnen und bei 5°C nicht mehr beobachtet werden (89). Eine andere Studie, die sich auf die MCC unter verschiedenen physiologischen Bedingungen konzentrierte, zeigte, dass das Einatmen kalter Luft die MCC-Raten bei lebenden Hühnern verlangsamt (83). Eine neuere Studie zeigte, dass die Vorinkubation von Mäusen in einer Umgebung mit niedriger relativer Feuchte (10% r.F.) die MCC im Vergleich zu 50% r.F. verringert, was zu einer Beeinträchtigung der viralen Clearance nach einer Influenza-Virusinfektion führt (88). Da die MCC von der Aufrechterhaltung doppelter Schleimschichten mit zwei unterschiedlichen Viskositäten und einem empfindlichen osmotischen Gleichgewicht abhängt, ist eine angemessene Schleimhydratation für einen effizienten Schleimtransport erforderlich. Eine Überprüfung der Beziehung zwischen Temperatur und Feuchtigkeit der eingeatmeten Luft und den Eigenschaften der Atemwegsschleimhaut ergab, dass 100% RH bei Kerntemperatur die optimale Bedingung für die effizienten Schleimhautfunktionen und die Atemwegsabwehr beim Menschen ist (90). Schleimdehydratation, die durch Atemluft mit niedriger Luftfeuchtigkeit verursacht wird, führt zu verminderter MCC. Der Wasserverlust der Schleimschicht überträgt sich auf die Perikiliarschicht, verringert ihre Höhe und immobilisiert die niedergedrückten Zilien (75) (**Abbildung 4**). Die Wirkung von Feuchtigkeit auf nasale, tracheale und bronchiale MCC ist bei Tieren gut untersucht worden (88, 90, 91).

Nasenzyklus: unbewusste, abwechselnd partielle Verstopfung und Entstauung der Nasenhöhlen zur Optimierung der Klimaanlage und Filterung und zur Vermeidung von Schleimhautaustrocknung

Beim Menschen wurde nasale MCC untersucht (92-94). Diese Studien zeigten, dass nasale MCC wurde bei jungen gesunden Personen nicht durch trockene Atemluft beeinträchtigt (92), aber die mukoziliäre Geschwindigkeit nahm bei 174 Testpersonen (unterschiedlichen Alters und Geschlechts) progressiv ab, als die relative Feuchte der Atemluft von 70% auf 20% reduziert wurde (93). Eine Studie zeigte, dass die mukoziliäre Geschwindigkeit durch eine einseitige alternative Stauung und Entstauung der Nasenhöhlen, die durch den Nasenzyklus induziert wird, beeinflusst wird (94). Die Beatmung von anästhesierten Patienten mit nicht erwärmten (< *37°C)* und nicht wassergesättigten Anästhesiegasen führt zu einer verminderten Ziliaraktivität, Zellschädigung und schliesslich zum Zelltod der Bronchialepithelien (95, 96).

5.2. Induzierbare antivirale angeborene Immunität

Angeborene Immunreaktionen, die als Reaktion auf eine Virusinfektion ausgelöst werden, verleihen einen kritischen Schutz innerhalb der Atemschleimhaut. Mehrere Klassen von Sensoren des angeborenen Immunsystems erkennen virenassoziierte molekulare Muster, um die stromabwärts gerichtete antivirale Signalgebung zu initiieren, einschliesslich der Produktion von IFNs vom Typ I und III (97). Diese IFNs sind wichtige Effektorzytokine, die über ihre kognitiven Rezeptoren auf benachbarten Zellen die Expression von Hunderten IFN-stimulierter Gene (ISGs) auslösen. Diese ISGs wirken auf verschiedene Stadien des viralen Replikationszyklus ein, um einen antiviralen Zustand zu induzieren (98). Ob Umweltfaktoren die antivirale angeborene Immunität des Wirts beeinflussen, war bisher nicht bekannt. Neuere Studien zeigen, dass jahreszeitlich bedingte Umweltfaktoren wie Temperatur und Feuchtigkeit die angeborene antivirale Immunität des Wirts gegen Infektionen mit dem Atemwegsvirus beeinflussen können (88, 99-101).

Menschliche Rhinoviren, eine Hauptursache für die Erkältung, verursachen Krankheiten vor allem im Winter. In der tis-sue-Kultur ist bekannt, dass sich Rhinoviren bei 33°C, die die kühlere Temperatur der Nasenhöhle nachahmen, viel besser vermehren als bei der Körperkerntemperatur, die in den unteren Atemwegen herrscht (37°C). Was macht dieses Virus so geschickt bei der Replikation bei niedriger Temperatur? Eine Studie, die sich auf den Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Wirtszellen konzentrierte, zeigte, dass die bevorzugte Replikation von Rhinoviren bei 33°C mit der ineffizienten antiviralen Reaktion des Wirts bei dieser Temperatur zu tun hat (99). Bei 33°C lösten Rhinoviren nur geringe Mengen an Typ-I-IFN-Produktion aus infizierten Atemwegsepheliien aus. Darüber hinaus war die Ausschaltung eines wichtigen angeborenen viralen Sensorsignalmoleküls, MAVS, erforderlich

zur Herstellung von Typ-I-IFN aus Wirtszellen, die bei 37°C die begrenzte Rhinovirus-Replikation gerettet haben. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine robuste antivirale Reaktion des Wirts bei der Körperkerntemperatur die Ausbreitung des Rhi-Novirus in den unteren Atemwegen aufgrund einer robusten IFN-Reaktion des Wirts blockieren könnte. Ferner impliziert die Studie, dass die Exposition der Nase an kühlerer Luft während des Winters eine robuste Rhinovirus-Replikation ermöglichen könnte. Zusätzlich zur IFN-Produktion ergab eine Folgestudie, dass sowohl Apoptose als auch eine Anti-Vi-Ral-Ribonuklease RNase L bei der wärmeren Temperatur eine temperaturabhängige antivirale Resistenz gegen das Rhinovirus verleihen (100). Diese Studien deuten gemeinsam darauf hin, dass die effektive Rhinovirus-Replikation bei niedrigerer Temperatur in der Nasenhöhle beim Einatmen kalter Luft im Winter zum Teil durch eine gestörte angeborene Immunantwort des Wirts angetrieben wird. Umgekehrt könnte das Warmhalten der Nase während des Winters die antivirale angeborene Resistenz gegen das Schnupfenvirus verstärken.

Eine der bekanntesten Verbindungen zwischen einem Umweltfaktor und einer Grippeerkrankung ist der Rückgang von AH. Saisonalen Epidemien mit einer durch das Influenzavirus bedingten Sterblichkeit geht in den Vereinigten Staaten ein Rückgang der AH-Werte während der Wintersaison voraus (18). Wie wirkt sich niedriges AH im Freien auf saisonale Grippeepidemien aus? Wie oben erläutert, führt ein niedriges AH im Freien zu einer niedrigen relativen Luftfeuchtigkeit in Innenräumen. Ein Hinweis auf diese Frage stammt aus einer kürzlich durchgeführten Studie an Mäusen, die Mäuse einer niedrigen relativen Luftfeuchtigkeit von 10-20% ausgesetzt waren. Unter Verwendung von Mäusen, die ein funktionelles Myxovirus-Resistenzprotein 1 (Mx1)-Gen tragen, ein Schlüssel-ISG, das die Replikation des Influenzavirus einschränkt und bei den meisten Inzucht-Mausstämmen fehlt (102), ergab die Studie, dass Mx1-Mäuse, die bei 10-20% rF untergebracht waren, schneller einer Influenzavirusinfektion erlagen als Mäuse, die bei 50% rF untergebracht waren. Die Studie fand mindestens drei separate Mechanismen, die zur Anfälligkeit von Mäusen bei niedriger Luftfeuchtigkeit beitragen können. Erstens war MCC, wie oben diskutiert, bei niedriger Luftfeuchtigkeit stark beeinträchtigt (88). Zweitens beeinträchtigte die Exposition bei niedriger Luftfeuchtigkeit die Reparaturmechanismen des Atemwegsgewebes. Drittens zeigte eine Einzelzell-RNA-Sequenzanalyse des Lungengewebes von Mx1-Mäusen, dass die Exposition gegenüber trockener Luft die globalen ISG-Expressionen nach einer intranasalen Influenza-Virusinfektion beeinträchtigt (88). Auffallend ist, dass die ISG-Expression nicht nur in den Epithelzellen der Atemwege, sondern auch in den Zelltypen, die in der gesamten Lunge vorkommen, beeinträchtigt ist. Wie genau trockene Luft die IFN-Reaktion in den Atemwegen beeinflusst, ist derzeit nicht bekannt.

5.3. Andere angeborene Abwehrmechanismen

Die direkte Erreger-Clearance durch Phagozytose oder die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) spielt als unspezifische Immunantwort eine wichtige Rolle. Die jahreszeitliche Schwankung der Tageslichtperiode moduliert die physiologische Aktivität der Säugetierspezies durch den Milchmelatonin-Puls (9). Die Exposition von Sibirischen Hamstern bei der kurzen Tageslichtperiode (8 h) verminderte die phagozytotische Aktivität und die ROS-Produktion von Granulozyten und Monozyten im Vergleich zur langen Tageslichtperiode (16 h) (103). Im Gegensatz dazu erhöhte die kurze Tageslichtperiode die natürliche Killerzellen-Zytotoxizität. Auch die Vitamin-D-Biosynthese wird durch Sonnenlicht moduliert. Während der Wintersaison ist ein Vitamin-D-Mangel vermutlich aufgrund unzureichender Sonneneinstrahlung weit verbreitet (10). In-vitro-Kulturen von Knochenmark-Makrophagen, die aus Vitamin-D-defizienten Mäusen isoliert wurden, beeinträchtigen die Makrophagen-Matu- ration, die Produktion von Oberflächenantigen sowie lysosomale Enzyme und die H2O2-Produktion (104). Zusammengenommen deuten diese Daten auf kurzes Tageslicht als einen Faktor hin, der zur Beeinträchtigung der angeborenen Immunreaktionen im Winter beiträgt.

5.4. Virus-spezifische adaptive Immunität

Die adaptive Immunität bietet einen hochspezifischen und langlebigen Schutz gegen Infektionserreger. Die Initiierung der adaptiven Immunität beginnt, wenn antigenpräsentierende Zellen naive, virusspezifische T-Zellen dazu anregen, aktiviert zu werden, sich auszudehnen und zu Effektor-T-Zellen zu differenzieren, die antivirale Reaktionen am Ort der Infektion vermitteln können (105). T-Follikel-Helferzellen sind auch entscheidend für die Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen, um antivirale Antikörperreaktionen hervorzurufen (106).

Abgesehen von den Infektionen mit Atemwegsviren wurden im Zusammenhang mit der Antitumor-Immunität (107, 108) sowie der Graft-versus-Host-Disease (GVHD) (109) verbesserte Effektor-T-Zell-vermittelte Reaktionen bei Mäusen beschrieben, die bei einer höheren Temperatur gehalten wurden. Die Unterbringung von Mäusen bei einer höheren Temperatur (30°C), einer thermoneutralen Temperatur für Mäuse, unterdrückte das Tumorwachstum im Vergleich zur typischen Gehäusetemperatur bei 22°C, indem die Anzahl der antigenspezifischen CD8+ T-Zellen erhöht wurde (107). Folglich war die Sensitivität gegenüber der Pankreaskrebstherapie bei Mäusen, die bei 30°C gehalten wurden, höher als bei 22°C (108). In ähnlicher Weise induziert die Transplantation von Knochenmarkzellen mit einem grossen Histokompatibilitätskomplex, die nicht zusammenpassen, bei Mäusen, die bei 30°C gehalten werden, eine schwere GVHD, während die bei 22°C gehaltenen Mäuse bei der gegebenen Behandlung gegen den Ausbruch einer GVHD resistent sind (109). Diese Burschen legen nahe, dass die Gehäusetemperatur des Wirts die adaptiven Immunantworten im Allgemeinen beeinflussen kann und implizieren, dass Impfstoffe bei einer optimalen Temperatur verabreicht werden sollten, um eine maximale Immunität zu induzieren.

Im Zusammenhang mit der Infektion mit Atemwegsviren deutete eine kürzlich durchgeführte Studie darauf hin, dass eine hohe Umgebungstemperatur, die eine sommerliche Hitzewelle imitiert, die virusspezifische adaptive Immunität nach einer Grippevirusinfektion bei Mäusen schwächt (101). Die Studie zeigte, dass die Hitzeexposition von Mäusen (36°C) die virusspezifische CD8+ T-Zellreaktion und die Antikörperproduktion nach einer intranasalen Influenzavirusinfektion beeinträchtigt (101). - fektion. Diese beeinträchtigten antiviralen Immunantworten in hitze-exponierten Mäusen wurden teil weise durch Glukose- oder kurzkettige Fettsäure-Supplementierung wiederhergestellt, was auf eine Rolle für die Ernährung und das Mikrobiom bei der hitzevermittelten Immunschädigung hindeutet. Nach dem Bericht der Centers for Disease Control and Preven- tion Surveillance, der von den Centers for Disease Control and Preven- tion erstellt wurde, waren alle sechs jüngsten Grippepandemien, die zwischen 1957 und 2009 auf der nördlichen Hemisphäre auftraten, vom Frühjahr bis zum Sommer zu verzeichnen (110). Die Rolle anormaler Temperaturschwankungen bei Grippepandemien wird mit den zunehmenden Auswirkungen der globalen Erwärmung und des Klimawandels noch wichtiger werden.

6. EINFLUSs VON UMWELTFAKTOREN AUF DIE KRANKHEITSTOLERANZ GEGENÜBER ATEMWEGSVIREN

Krankheitstoleranz ist ein Mechanismus zur Bewältigung von Infektionen, der die schädliche Wirkung von Gewebeschäden durch Krankheitserreger oder Immunreaktionen des Wirts verringert, ohne die Belastung durch Krankheitserreger direkt zu beeinflussen (111). So wurden beispielsweise die tödlichen und pathologischen Folgen einer Influenza-Infektion bei TLR7- und MAVS-defizienten kongenischen Mx1-Mäusen in Abwesenheit von Caspase-1/11 ohne Beeinträchtigung der Viruslast toleriert (102). Diese Studie zeigte, dass die Letalität einer Influenza-Infektion bei fehlender angeborener Resistenz durch die Aktivierung der inflammasomvermittelten Neutrophilenaktivierung vermittelt wird. Eine niedrige Feuchtigkeitsexposition kongenialer Mx1-Mäuse erhöht nachweislich die Mortalität, den Gewichtsverlust und die pulmonale Viruslast nach einer Influenza-Virusinfektion (88). Darüber hinaus wurde im Lungengewebe trockener, luftexponierter Mäuse ein schwerer Gewebeschaden nach einer Influenza-Virusinfektion beobachtet. Bemerkenswert ist, dass der Caspase-1/11-Mangel die Krankheit und Letalität, die bei trockener, luftexponierten infizierten Mäusen auftritt, gerettet hat. Diese Studien legen nahe, dass Mäuse, die niedrigen Feuchtigkeitsbedingungen ausgesetzt sind, die die globalen ISG-Ausdrücke dämpfen und die antivirale Resistenz beeinträchtigen, die Infektion tolerieren können, wenn ihnen die inflammasomischen Caspasen fehlen. Dieses Konzept kann auf andere Umgebungen ausgedehnt werden, in denen die antivirale angeborene Resistenz beeinträchtigt ist, wie z.B. bei älteren Erwachsenen (112). Daher könnte die Beeinträchtigung der Inflammasom-Caspasen ein therapeutisches Fenster bieten, um den schädlichen Folgen der durch Grippe vermittelten Krankheiten durch Verbesserung der Krankheitstoleranz.

7. SCHLUSsBEMERKUNGEN UND ZUKÜNFTIGE RICHTUNGEN

Durch die Exposition gegenüber der Umgebungsluft durch die Atmung wird die Nasen- und Luftröhrenschleimhautoberfläche der Atemwege durch die Umgebungstemperatur und den Wassergehalt der eingeatmeten Luft beeinflusst.

Luft (74). Das Einatmen trockener Luft verursacht Epithelschäden, MCC-Schäden und eine erhöhte Mucin-Produktion (84, 87, 88). Eine Beeinträchtigung der ISG-Expression und der Gewebereparatur sowie eine erhöhte Viruslast und Sterblichkeit nach einer Influenza-Virusinfektion wurden bei Mäusen nachgewiesen, die 7 Tage lang einer niedrigen relativen Luftfeuchtigkeit von 10-20% ausgesetzt waren (88). Ein verheerender Krankheitsverlauf nach Exposition in trockener Luft wird durch die Aktivierung der inflammasomischen Caspase vermittelt. In ähnlicher Weise beeinträchtigt das Einatmen kalter Umgebungsluft die MCC und erhöht die Muzinproduktion (82, 83, 89). Eine niedrigere Temperatur beeinträchtigt IFN-vermittelte und IFN-unabhängige antivirale Abwehrmechanismen vom Typ I nach einer Rhinovirus-Infektion (99, 100). Im Gegensatz dazu dämpft die Exposition von Mäusen bei hohen Temperaturen auf Hitzewellenniveau die virusspezifische adaptive Immunantwort nach einer Infektion mit dem Grippevirus (101). Die Tierversuche zeigen eine dramatische Auswirkung der Umweltbedingungen auf jeden Aspekt der Wirtsreaktion auf Atemwegsinfektionen und -erkrankungen. Die Interventionsstudien an Schul- und Kindergartenkindern, Büroangestellten und Armee-Rekruten haben gezeigt, dass eine Erhöhung der Luftfeuchtigkeit von einem niedrigen auf einen mittleren Bereich die Infektionsrate der Atemwege und die Fehlzeiten reduziert (113). Die Übertragung von SARS-CoV-2 von Mensch zu Mensch in Wuhan, China, begann im Dezember 2019 (4, 5). SARS-CoV-2 ist ein naher Verwandter von SARS-CoV (114), das sich im Winter 2002-2003 ausbreitete (6, 7). Da die Expression des Rezeptors für SARS-CoV-2 und SARS-CoV, des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (114, 115), in einer kleinen Population von Alveolarzellen des Typs II konzentriert zu sein scheint (116), spekulieren wir, dass die niedrige Luftfeuchtigkeit und die niedrige Temperatur die Lebensfähigkeit von SARS-CoV-2 in den Tröpfchen und die beeinträchtigte Ziliar-Clearance und die angeborene Immunabwehr fördern würden, um einen robusten Zugang zum tiefen Lungengewebe und eine schnelle Übertragung zwischen den infizierten Personen zu ermöglichen. Da die Atemwege, in denen sich die Alveolarzellen vom Typ I und II befinden, für Atemtröpfchen mit einem Durchmesser von mehr als 5 Mikrometern (45, 46) nicht erreichbar sind, erscheint es wahrscheinlich, dass zumindest die schweren Fälle von COVID-19 mit viraler Pneumonie auf luftübertragene Übertragungsereignisse zurückzuführen sind. Eine kürzlich durchgeführte Studie, die die Variabilität der grundlegenden Reproduktionszahlen von COVID-19 in China auf Provinzebene untersuchte, ergab, dass nicht nur trockene und kalte Orte eine hohe Virusausbreitung aufweisen, sondern dass bestimmte Orte mit hohem AH-Wert auch eine höhere Virusübertragung innerhalb der Bevölkerung aufweisen (117). Die genaue Beziehung zwischen Temperatur, Feuchtigkeit und COVID-19
wird deutlicher werden, wenn die nördliche Hemisphäre die Sommermonate erreicht.

Saisonale Veränderungen der Umweltfaktoren können nicht nur lokale Abwehrmechanismen, sondern auch systemische physiologische Veränderungen beeinflussen. Die thermoneutrale Temperaturhaltung potenziert die Anti-Tumor-Immunität und den GVHD-Beginn bei Mäusen (107-109). Darüber hinaus beeinträchtigen eine kurze Tageslichtperiode und ein daraus resultierender Mangel an Vitamin D unspezifische Immunreaktionen (103, 104). Daraus folgt, dass die Kombination von niedriger Luftfeuchtigkeit, Temperatur und Sonnenlicht eine Beeinträchtigung der lokalen und systemischen antiviralen Abwehrmechanismen auslösen kann, was zu einer erhöhten Wirtsanfälligkeit für die Atemwegsviren im Winter führt (**Abbildung 5**).

Eine Reihe von Studien zeigen die Wirkung der Umweltfaktoren auf die Stabilität und die Übertragungsraten des Atemwegsvirus. Darüber hinaus zeigen nun mehrere Studien die Auswirkungen von Umweltfaktoren auf die Wirtsabwehr gegen die Atemwegsvirusinfektion und die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen. Gemeinsam können wir damit beginnen, die Faktoren zusammenzutragen, die die Virusausbreitung und die Krankheit in den Wintermonaten für Kälte- und Grippeviren fördern. Andere Infektionen mit Atemwegsviren erreichen ihren Höhepunkt jedoch im Frühjahr oder Sommer. Eine der möglichen Erklärungen ist der Replikationskonflikt zwischen den Atemwegsviren. Die Koinfektion von Winter- und Frühjahrs-Atmungsviren im Tiermodell kann Einblicke in die unbekannten Mechanismen der Frühlings- bis Sommer-Epi-Demenz geben. Eine weitere ungelöste Frage ist die Beobachtung, dass selbst in der hochgradig kontrollierten Umgebung der Tierhaltung (22,2°C, 50% r.F., kontrollierter Hell-Dunkel-Zyklus) bei Verwendung desselben Virusbestands die Übertragungsrate des Influenzavirus bei Durchführung der Experimente im Winter (November bis April, 58,2%) höher war als im Sommer (Mai bis Oktober, 34,1%) (65). In Abhängigkeit von Temperatur, Beleuchtung und Luftfeuchtigkeit kann es also andere, durch die Jahreszeiten gesteuerte Umweltfaktoren geben, die zu höheren Influenzavirusinfektionen in den Wintermonaten beitragen.

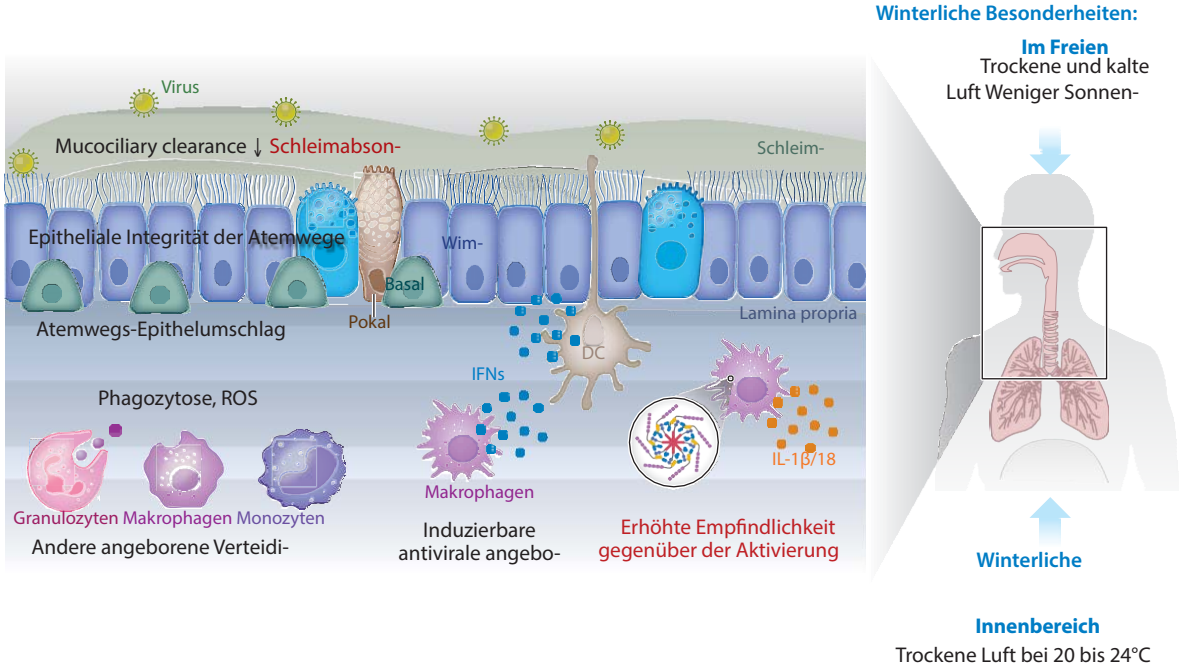

Abbildung 5
Mögliche Mechanismen einer erhöhten Wirtsanfälligkeit für Atemwegsvirusinfektionen im Winter. Das Einatmen von kalter, trockener Luft wirkt sich direkt auf die Schleimhaut der oberen Atemwege aus, beeinträchtigt die mukoziliäre Clearance und erhöht die Muzinproduktion. Darüber hinaus verursacht das Einatmen trockener Luft per se Epithelschäden. Eine kurze Tageslichtperiode und ein daraus resultierender Mangel an Vitamin D beeinträchtigt die direkte Erreger-Clearance. Kalte und trockene Luft beeinträchtigt die lokalen antiviralen angeborenen Immunreaktionen nach einer Virusinfektion. Abkürzungen: DC, dendritische Zelle; IFN, Interferon; ROS, reaktive Sauerstoffspezies.

Wie könnten wir diese Erkenntnisse nutzen, um Atemwegsinfektionen und Krankheiten in den Wintermonaten zu verhindern? Neben Impfstoffen und antiviralen Medikamenten gewinnen nicht-pharmazeutische Interventionen zur Verhinderung von Atemwegsinfektionen an Aufmerksamkeit. Es ist bekannt, dass der Lebensstil (gesunde Ernährung, mehr als 7 Stunden Schlaf pro Tag) und Hygienepraktiken (Händewaschen, Tragen von Gesichtsmasken) die Resistenz gegen antimikrobielle Mittel erhöhen bzw. die Übertragung verhindern (118-121). Zusätzlich zu diesen Massnahmen könnten wir die Kontrolle des Innenraumklimas in Betracht ziehen, um Atemwegsinfektionen zu bekämpfen. Solche Interaktionen mit Luftbefeuchtern wurden seit den 1960er Jahren mit viel versprechenden Ergebnissen realisiert (122-127). In jüngerer Zeit ergab eine Studie in Minnesota, dass die Befeuchtung von Vorschulklassenräumen von Januar bis März auf ~45% r.F. zu einer signifikanten Verringerung der Gesamtzahl der in der Luft und auf Gegenständen gefundenen Kopien des Influenzavirus und des viralen Genoms im Vergleich zu Kontrollklassenräumen führt (128). Solche nicht-pharmazeutischen Interventionen können mit Impfstrategien kombiniert werden, um eine bessere Prävention von Virusinfektionen der Atemwege zu erreichen (**Tabelle 2**).

Tabelle 2 Tipps zur Begrenzung der Übertragung von Atemwegsviren im Winter

Tipps	Verwandte Referenz(en)
Befeuchtung der Raumluft, um die Feuchtigkeit auf 40-60% relative Feuchtigkeit bei Raumtemperatur zu halten	47, 49, 52, 70, 113, 128
Belüftung der Raumluft	69
Tragen einer Gesichtsmaske, um die Nase warm und feucht zu halten	88, 90, 93, 99, 100
Vitamin-D-Ergänzung zum Ausgleich des kurzen tageslichtbedingten Vitamin-D-Mangels	103, 104, 118, 120
Schlafen mehr als 7 h/Tag	119
Hände waschen, um eine indirekte Kontaktübertragung zu verhindern	120, 121

OFFENLEGUNGSERKLÄRUNG

W.J.H. ist ein medizinischer Berater der Condair AG. Das Iwasaki-Laboratorium erhielt ein Geschenk der Condair AG.

DANKSAGUNGEN

Wir danken den derzeitigen und früheren Mitgliedern des Labors, insbesondere Laura Yockey, Eriko Kudo, Eric Song, Tasfia Rakib, Melissa Linehan, Huiping Dong, Patrick Wong, Ellen Foxman und unseren Mitarbeitern Robert Homer, Anna Pyle und Paul Turner für ihre Entdeckungen und Beiträge in diesem Forschungsbereich. Diese Arbeit wurde zum Teil vom Howard Hughes Medical Institute, der Japanischen Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaft, der Naito Foundation und dem National Institute of Health unterstützt. Die Abbildungen wurden mit BioRender.com erstellt. Wir danken Adriano Aguzzi und Stephanie Taylor für die wissenschaftliche Beratung.

ZITIERTE LITERATUR

1. Pappas G, Kiriaze IJ, Falagas ME. 2008. Einblicke in die Infektionskrankheiten in der Ära des Hippokrates. *Int. J. Anstecken. Dis.* 12:347–50
2. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. 2003. Die wirtschaftliche Belastung durch nicht grippebedingte virale Atemwegsinfektionen in den Vereinigten Staaten. *Arch. Intern. Med.* 163:487–94
3. Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, et al. 2007. Die jährlichen Auswirkungen der saisonalen Grippe in den USA: Messung der Krankheitslast und -kosten. *Impfstoff* 25:5086-96
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. 2020. Frühe Übertragungsdynamik in Wuhan, China, bei neuartiger Coronavirus-infizierter Lungenentzündung. *N. Engl. J. Med*. In der Presse. **https://doi.org/10.1056/ NEJMoa2001316**
5. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. 2020. Coronavirus-Infektionen - mehr als nur die Erkältung. *JAMA* In der Presse. **https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757**
6. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, et al. 2003. Neu entdeckte Coronavirus als Hauptursache für das schwere akute Atemwegssyndrom. *Lanzette* 362:263-70
7. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, et al. 2003. Coronavirus als mögliche Ursache eines schweren akuten respiratorischen Syndroms. *Lanzette* 361:1319-25
8. Fisman D. 2012. Saisonalität von Virusinfektionen: Mechanismen und Unbekannte. *Klin. Mikrobiol. Infizieren.* 18:946–54
9. Dübel SF. 2001. Saisonale Schwankungen in der Wirtsanfälligkeit und den Zyklen bestimmter Infektionskrankheiten. *Auftauchend. infizieren. Dis.* 7:369–74
10. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, et al. 2006. Epidemische Grippe und Vitamin D. *Epidemiol. Anstecken.* 134:1129–40
11. Sloan C, Moore ML, Hartert T. 2011. Einfluss von Umweltverschmutzung, Klima und soziodemographischen Faktoren auf die raum-zeitliche Dynamik saisonaler Atemwegsviren. *Klin. Übersetzung* 4:48-54
12. Schamane J, Kohn M. 2009. Die absolute Luftfeuchtigkeit moduliert das Überleben, die Übertragung und die Saisonalität der Grippe. *PNAS* 106:3243-48 -
13. Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, Bhuiyan MU, Mah EMS, et al. 2012. Saisonabhängigkeit, Zeit planung und Klimafaktoren für die weltweite Grippeaktivität. *J. Infizieren. Dis.* 206:838–46
14. Tamerius J, Nelson MI, Zhou SZ, Viboud C, Miller MA, Alonso WJ. 2011. Globale Influenza-Saisonalität: Versöhnung der Muster in gemässigten und tropischen Regionen. *Umwelt. Gesundheitsperspektive.* 119:439–45
15. Shoji M, Katayama K, Sano K. 2011. Absolute Feuchtigkeit als deterministischer Faktor, der die saisonalen Grippeepidemien in Japan beeinflusst. *Tohoku J. Exp. Med.* 224:251–56
16. Peci A, Winter AL, Li Y, Gnaneshan S, Liu J, et al. 2019. Auswirkungen der absoluten und relativen Luftfeuchtigkeit, der Temperatur und der Windgeschwindigkeit auf die Influenza-Aktivität in Toronto, Ontario, Kanada. *Appl. Umgebung. Mikrobiol.* 85:e02426-18

17. Mourtzoukou EG, Falagas ME. 2007. Exposition gegenüber Kälte und Atemwegsinfektionen. *Int. J. Tuberk. Lunge Dis.* 11:938–43
18. Schamanin J, Pitzer VE, Viboud C, Grenfell BT, Lipsitch M. 2010. Absolute Luftfeuchtigkeit und der saisonale Ausbruch der Grippe in den kontinentalen Vereinigten Staaten. *PLOS Biol.* 8:e1000316
19. Quinn A, Schamane J. 2017. Gesundheitssymptome in Bezug auf Temperatur, Luftfeuchtigkeit und die selbstberichtete Wahrnehmung des Klimas in der Wohnumgebung von New York City. *Int. J. Biometeorol.* 61:1209–20
20. Reynolds SJ, Black DW, Borin Ss, Breuer G, Burmeister LF, et al. 2001. Umweltqualität in sechs gewerblichen Bürogebäuden im mittleren Westen der Vereinigten Staaten. *Appl. besetzen. Umgebung. Hyg.* 16:1065–77
21. Willem L, Van Kerckhove K, Chao DL, Hens N, Beutels P. 2012. Ein schöner Tag für eine Infektion? Wetterbedingungen und soziale Kontaktmuster, die für die Influenzaübertragung relevant sind. *PLOS ONE* 7:e48695
22. Schweizer C, Edwards RD, Bayer-Oglesby L, Gauderman WJ, Ilacqua V, et al. 2007. Aktivitätsmuster der Mikroumgebung in sieben Regionen Europas in Innenräumen. *J. Expo. Wissenschaftliche Umwelt. Epidemiol.* 17:170– 81
23. Klepeis NE, Nelson WC, Ott WR, Robinson JP, Tsang AM, et al. 2001. The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): eine Ressource zur Bewertung der Exposition gegenüber Umweltschadstoffen. *J. Expo. Anal. Umwelt. Epidemiol.* 11:231–52
24. Foxman EF, Iwasaki A. 2011. Genom-Virom- Interaktionen: Untersuchung der Rolle von häufigen Virusinfektionen bei komplexen Erkrankungen. *Nat. Rev. Mikrobiol.* 9:254–64 -
25. Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M. 2008. Andere Atemwegsviren als das Grippevirus: Auswirkungen und therapeutische Fortschritte. *Klin. Mikrobiol. Pastor* 21:274-90
26. Pavia AT. 2011. Virusinfektionen der unteren Atemwege: alte Viren, neue Viren und die Rolle der Diagnose. *Klin. Anstecken. Dis.* 52(Beilage 4):S284-89
27. Midgley CM, Haynes AK, Baumgardner JL, Chommanard C, Demas SW, et al. 2017. Bestimmung der Saisonalität des respiratorischen Syncytialvirus in den Vereinigten Staaten: die Auswirkungen von verstärkten molekularen Tests. *J. Infizieren. Dis.* 216:345–55
28. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, et al. 2018. Zirkulation des menschlichen Coronavirus in den Vereinigten Staaten 2014-2017. *J. Clin. Virol.* 101:52–56
29. Monto AS. 2002. Epidemiologie der viralen Atemwegsinfektionen. *Am. J. Med.* 112(Beilage 6A):4S-12S
30. Landes MB, Neil RB, McCool Ss, Mason BP, Woron AM, et al. 2013. Die Häufigkeit und Saisonalität von Influenza und anderen Atemwegsviren in Tennessee: zwei Influenza-Saisons der Überwachungsdaten, 2010-2012. *Influenza Andere Atmungsviren. Viren* 7:1122-27
31. Morikawa S, Kohdera U, Hosaka T, Ishii K, Akagawa S, et al. 2015. Saisonale Variationen von Atemwegsviren und Ätiologie der Infektion mit dem menschlichen Rhinovirus bei Kindern. *J. Clin. Virol.* 73:14–19
32. Bastien N, Brandt K, Staub K, Station D, Li Y. 2006. Infektion mit dem menschlichen Bocavirus, Kanada. *Emerg. infizieren. Dis.* 12:848–50
33. Haynes AK, Fowlkes AL, Schneider E, Mutuc JD, Armstrong GL, Gerber SI. 2016. Menschliche Metapneumovirus-Zirkulation in den Vereinigten Staaten, 2008 bis 2014. *Pädiatrie* 137:e20152927
34. Abedi GR, Watson JT, Nix WA, Oberste MS, Gerber SI. 2018. Enterovirus- und Parechovirus-Überwachung - Vereinigte Staaten, 2014-2016. *MMWR Morb. Tödlich. Wkly. Rep.* 67:515-18
35. Lee WM, Lemanske RF Jr., Evans MD, Vang F, Pappas T, et al. 2012. Die Art des menschlichen Rhinovirus und die Jahreszeit der Infektion bestimmen den Schweregrad der Krankheit. *Am. J. Respir. Krit. Pflege Med.* 186:886–91
36. Monto AS. 2002. Die Saisonalität von Rhinovirus-Infektionen und ihre Auswirkungen auf die klinische Anerkennung. *Klin. Ther.* 24:1987–97
37. Abedi GR, Prill MM, Langley GE, Wikswo ME, Weinberg GA, et al. 2016. Schätzungen der mit dem Parainfluenzavirus verbundenen Krankenhausaufenthalte und Kosten bei Kindern unter 5 Jahren in den Vereinigten Staaten, 1998-2010. *J. Pädiater. Infizieren. Dis. Sok.* 5:7-13
38. Anestad G. 1982. Interferenz zwischen Ausbrüchen von respiratorischen Syncytialviren und Influenzaviren bei der Infektion. *Lanzette* 1:502
39. Linde A, Rotzen-Ostlund M, Zweygberg-Wirgart B, Rubinova S, Brytting M. 2009. Beeinflusst ein Virus die Ausbreitung der Grippe? *Euro. Surveill.* 14:19354

40. Casalegno JS, Ottmann M, Duchamp MB, Escuret V, Billaud G, et al. 2010. Rhinoviren verzögerten die Zirkulation des pandemischen Influenza A (H1N1)-Virus 2009 in Frankreich. *Klinik. Mikrobiol. Infizieren.* 16:326– 29
41. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, et al. 2019. Virus-Virus-Interaktionen beeinflussen die Populationsdynamik von Influenza und Erkältung. *PNAS* 116(52):27142-50
42. Gonzalez AJ, Ijezie EC, Balemba OB, Miura TA. 2018. Abschwächung des Schweregrades der Influenza-A-Viruskrankheit durch virale Koinfektion in einem Mausmodell. *J. Virol.* 92:e00881-18
43. Chan KF, Carolan LA, Korenkow D, Druce J, McCaw J, et al. 2018. Untersuchung der viralen Interferenz zwischen dem Influenza-A-Virus und dem menschlichen respiratorischen Syncytialvirus in einem Frettchenmodell der Infektion. *J. Infizieren. Dis.* 218:406–17
44. Bhattacharyya S, Gesteland PH, Korgenski K, Bjornstad ON, Adler FR. 2015. Die Kreuzimmunität zwischen Stämmen erklärt das dynamische Muster der Paramyxoviren. *PNAS* 112:13396-400
45. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. 2007. Übertragung von Influenza A beim Menschen. *Lanzetten-Infekt. Dis.* 7:257–65
46. Weber TP, Stilianakis NI. 2008. Inaktivierung von Influenza-A-Viren in der Umwelt und Übertragungswege: eine kritische Überprüfung. *J. Infizieren.* 57:361–73
47. Lowen A, Palese P. 2009. Die Übertragung des Influenzavirus erfolgt in gemässigten Zonen vorwiegend durch Aerosol, in den Tropen durch Kontakt: eine Hypothese. *PLOS-Strom*. 1:RRN1002
48. Yang W, Marr LC. 2011. Dynamik von luftübertragenen Influenza-A-Viren in Innenräumen und Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit.
PLOS ONE 6:e21481
49. Yang W, Elankumaran S, Marr LC. 2012. Zusammenhang zwischen Feuchtigkeit und Influenza A Lebensfähigkeit in Tröpfchen und Auswirkungen auf die Saisonalität der Influenza. *PLOS ONE* 7:e46789
50. Yang W, Marr LC. 2012. Mechanismen, durch die Umgebungsfeuchtigkeit Viren in Aerosolen beeinflussen kann. *Appl. Umgebung. Mikrobiol.* 78:6781–88
51. Irwin CK, Yoon KJ, Wang C, Hoff SJ, Zimmerman JJ, et al. 2011. Mit Hilfe der systematischen Übersichtsmethode - ologie zur Bewertung von Faktoren, die die Persistenz des Influenzavirus in Umweltmatrizen beeinflussen. *Appl. Umgebung. Mikrobiol.* 77:1049–60
52. Lowen AC, Mubareka S, Stahl J, Palese P. 2007. Die Übertragung von Influenzaviren ist von der relativen Luftfeuchtigkeit und der Temperatur abhängig. *PLOS-Pathog*. 3:1470–76
53. Lowen AC, Stahl J, Mubareka S, Palese P. 2008. Die hohe Temperatur (30 Grad C) blockiert das Aerosol, aber nicht die Kontaktübertragung des Influenzavirus. *J. Virol.* 82:5650–52
54. Gustin KM, Belser JA, Veguilla V, Zeng H, Katz JM, et al. 2015. Die Umweltbedingungen beeinflussen die Ex-Halation von H3N2-Saisonal- und Varianten des Influenzavirus und die Übertragung von Atmungströpfchen bei Frettchen. *PLOS ONE* 10:e0125874
55. Marr LC, Tang JW, Van Mullekom J, Lakdawala Ss. 2019. Mechanistische Einblicke in die Wirkung der HuMidität auf das Überleben, die Übertragung und die Inzidenz von luftübertragenen Influenzaviren. *J. R. Soc. Schnittstelle* 16:20180298
56. Noti JD, Blachere FM, McMillen CM, Lindsley WG, Kashon ML, et al. 2013. Hohe Luftfeuchtigkeit führt zum Verlust des infektiösen Influenzavirus durch simulierten Husten. *PLOS ONE* 8:e57485
57. Harper GJ. 1961. Luftgetragene Mikroorganismen: Überlebenstests mit vier Viren. *Epidemiol. Infizieren.* 59:479–86
58. Miller WS, Artenstein MS. 1967. Aerosolstabilität von drei akuten Atemwegsviren. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 125:222–27
59. Ijaz MK, Brunner AH, Sattar SA, Nair RC, Johnson-Lussenburg CM. 1985. Überlebenscharakteristika des luftübertragenen menschlichen Coronavirus 229E. *J. Gen. Virol.* 66(12):2743–48
60. Rechsteiner J. 1969. Inaktivierung des respiratorischen Syncytialvirus in der Luft. *Antonie Van Leeuwenhoek* 35:238
61. Karim YG, Ijaz MK, Sattar SA, Johnson-Lussenburg CM. 1985. Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf das luftbedingte Überleben des Rhinovirus-14. *Kann. J. Mikrobiol.* 31:1058–61
62. Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. 1960. Das Überleben des Virus als saisonaler Faktor bei Influenza und Poli- myeli- tis. *Natur* 188:430-31
63. Polozow IV, Bezrukow L, Gawrisch K, Zimmerberg J. 2008. Progressive Ordnung mit abnehmender Temperatur der Phospholipide des Influenzavirus. *Nat. Chem. Biol.* 4:248-55
64. Schulman JL, Kilbourne ED. 1963. Experimentelle Übertragung von Influenzavirusinfektionen bei Mäusen. I. Der Zeitraum der Übertragbarkeit. *J. Exp. Med.* 118:257–66

65. Schulman JL, Kilbourne ED. 1963. Experimentelle Übertragung von Influenzavirusinfektionen bei Mäusen. II. Einige Faktoren, die die Inzidenz der übertragenen Infektion beeinflussen. *J. Exp. Med.* 118:267–75
66. Herlocher ML, Elias S, Truscon R, Harrison S, Mindell D, et al. 2001. Frettchen als Übertragungsmodell für Influenza: Sequenzveränderungen bei HA1 des Typs A (H3N2)-Virus. *J. Infizieren. Dis.* 184:542–46
67. Lowen AC, Mubareka S, Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Palese P. 2006. Das Meerschweinchen als Übertra gungsmodell für menschliche Grippeviren. *PNAS* 103:9988-92
68. Belser JA, Katz JM, Tumpey TM. 2011. Das Frettchen als Modellorganismus zur Untersuchung der Influenza-A-Virusinfektion. *Dis. Modell. Mech.* 4:575–79
69. Schulman JL, Kilbourne ED. 1962. Luftbedingte Übertragung der Influenza-Virusinfektion bei Mäusen. *Natur* 195:1129–30
70. Lester W. Jr. 1948. Der Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf die Infektiosität des luftübertragenen Influenza-A-Virus, PR8-Stamm. *J. Exp. Med.* 88:361–68
71. Van Hoeven N, Belser JA, Szretter KJ, Zeng H, Staeheli P, et al. 2009. Pathogenese der Influenza-Pandemie von 1918 und der H5N1-Grippevirusinfektion in einem Meerschweinchenmodell: antivirales Potenzial exogener Alpha-Interferone zur Verringerung der Virusabgabe. *J. Virol.* 83:2851–61
72. Stahl J, Palese P, Lowen AC. 2011. Die Übertragung eines pandemischen Influenzavirus von 2009 zeigt eine ähnliche Empfindlichkeit gegenüber Temperatur und Feuchtigkeit wie ein saisonaler H3N2-Stamm. *J. Virol.* 85:1400–2
73. Iwasaki A, Foxman EF, Molony RD. 2017. Frühe lokale Immunabwehr in den Atemwegen. *Nat. Rev. Immunol.* 17:7–20
74. Fokkens WJ, Scheeren RA. 2000. Verteidigungsmechanismen der oberen Atemwege. *Pädiater. Atmung. Offb.* 1:336-41
75. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. 2017. Zilien und mukoziliäre Clearance. *Kalter Frühlingshort. Ausblick. Biol.* 9:a028241
76. Hamed R, Fiegel J. 2014. Synthetischer Trachealschleim mit nativen rheologischen und Oberflächenspannungseigenschaften. *J. Biomed. Mater. Res. A* 102:1788-98
77. Thornton DJ, Gray T, Nettesheim P, Howard M, Koo JS, Sheehan JK. 2000. Charakterisierung von Schleimstoffen aus kultivierten normalen menschlichen Tracheobronchialepithelzellen. *Am. J. Physiol. Lungenzelle Mol. Physiol.* 278:L1118-28
78. Tian PW, Wen FQ. 2015. Klinische Bedeutung der Atemwegsschleimübersekretion bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. *J. Übersetzt. Int. Med.* 3:89–92
79. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. 1999. Einfluss der Temperatur auf die Lungenfunktion und die Symptome bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. *Eur. Atmung. J.* 13:844–49
80. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. 2002. Die Identifizierung eines Kälterezeptors zeigt eine allgemeine Rolle für TRP-Kanäle bei der Thermosensorik. *Natur* 416:52-58
81. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, et al. 2002. Ein TRP-Kanal, der Kältereize und Menthol wahrnimmt. *Zelle* 108:705-15
82. Li M, Li Q, Yang G, Kolosov VP, Perelman JM, Zhou XD. 2011. Kälte induziert in vitro die Muzin-Hy-Sekretion von normalen menschlichen Bronchialepithelzellen durch einen transienten Rezeptorpotenzial-Melastatin 8 (TRPM8)-vermittelten Mechanismus. *J. Allergie-Klinik. Immunol.* 128:626–34
83. Baetjer AM. 1967. Einfluss von Umgebungstemperatur und Dampfdruck auf die Zilien-Schleim-Clearance-Rate. *J. Appl. physiol.* 23:498-504
84. Even-Tzur N, Zaretsky U, Grinberg O, Davidovich T, Kloog Y, et al. 2010. Klimakammer für umwelttechnisch kontrollierte Labor-Luftstromexperimente. *Technol. Gesundheitswesen* 18:157-63
85. Iwasaki A. 2007. Dendritische Schleimhautzellen. *Jahrgang. Rev. Immunol.* 25:381–418
86. Erjefalt JS, Erjefalt I, Sundler F, Persson CG. 1995. In vivo-Restitution des Atemwegsepithels. *Zellgewebe Res*. 281:305-16
87. Barbet JP, Chauveau M, Labbe S, Lockhart A. 1988. Das Einatmen trockener Luft verursacht akute Epithelschäden und eine Entzündung der Luftröhre des Meerschweinchens. *J. Appl. Physiol.* 64:1851-57
88. Kudo E, Song E, Yockey LJ, Rakib T, Wong PW, et al. 2019. Niedrige Umgebungsfeuchtigkeit beeinträchtigt die Barrierefunktion und die angeborene Resistenz gegen Influenza-Infektionen. *PNAS* 116:10905-10
89. Clary-Meinesz CF, Cosson J, Huitorel P, Blaive B. 1992. Temperatureinfluss auf die Ziliarschlagfrequenz menschlicher Nasen- und Luftröhren-Ziliarzellen. *Biol. Zelle* 76:335-38

90. Williams R, Rankin N, Smith T, Galler D, Seakins P. 1996. Beziehung zwischen der Feuchtigkeit und Temperatur des eingeatmeten Gases und der Funktion der Atemwegsschleimhaut. *Krit. Pflege Med.* 24:1920–29
91. Rogers TD, Ostrowski LE, Livraghi-Butrico A, Button B, Grubb BR. 2018. Mukoziliäre Clearance bei Mäusen, gemessen durch Verfolgung der transtrachealen Fluoreszenz nasal aerosolisierter Beads. *Sci. Rep.* 8:14744
92. Andersen I, Lundqvist GR, Jensen PL, Proctor DF. 1974. Die menschliche Reaktion auf 78-stündige Exposition gegenüber trockener Luft. *Arch. Umwelt. Gesundheit* 29:319-24
93. Ewert G. 1965. Über die Schleimflussrate in der menschlichen Nase. *Acta-Otolaryngol. Ergänz.* 200:SUPPL-200
94. Soane RJ, Carney AS, Jones NS, Frier M, Perkins AC, et al. 2001. Der Einfluss des Nasenzyklus auf die mukoziliäre Clearance. *Klin. Otolaryngol. Verbündeter Sci.* 26:9-15
95. Seo H, Kim SH, Choi JH, Hong JY, Hwang JH. 2014. Wirkung von erwärmter befeuchteter Beatmung auf die Bronchialschleim-Transportgeschwindigkeit in der Allgemeinanästhesie: eine randomisierte Studie. *J. Int. Med. Res.* 42:1222-31
96. Chalon J, Loew DA, Malebranche J. 1972. Auswirkungen von trockenen Anästhesiegasen auf das tracheobronchiale Flimmerepithel. *Anästhesiologie* 37:338-43
97. Iwasaki A, Medzhitov R. 2010. Regulierung der adaptiven Immunität durch das angeborene Immunsystem. *Wissenschaft* 327:291–95
98. Ivashkiv LB, Donlin LT. 2014. Regulierung von Typ-I-Interferon-Reaktionen. *Nat. Rev. Immunol.* 14:36–49
99. Foxman EF, Storer JA, Fitzgerald ME, Wasik BR, Hou L, et al. 2015. Die temperaturabhängige angeborene Abwehr gegen das Erkältungsvirus begrenzt die virale Replikation bei warmer Temperatur in den Atemwegszellen der Maus. *PNAS* 112:827-32
100. Foxman EF, Storer JA, Vanaja K, Levchenko A, Iwasaki A. 2016. Zwei Interferon-unabhängige, doppelsträngige RNA-induzierte Wirtsabwehrstrategien unterdrücken das Erkältungsvirus bei warmen Temperaturen. *PNAS* 113:8496-501
101. Moriyama M, Ichinohe T. 2019. Hohe Umgebungstemperatur dämpft die adaptiven Immunreaktionen auf eine Infektion mit dem Influenza-A-Virus. *PNAS* 116:3118-25
102. Pillai PS, Molony RD, Martinod K, Dong H, Pang IK, et al. 2016. Mx1 zeigt angeborene Wege zu antiviraler Resistenz und tödlicher Grippeerkrankung auf. *Wissenschaft* 352:463-66
103. Yellon SM, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL. 1999. Einfluss der Photoperiode auf Immunzellfunktionen beim männlichen Sibirischen Hamster. *Am. J. Physiol.* 276:R97-102
104. Abu-Amerika Y, Bar-Shavit Z. 1993. Beeinträchtigte Makrophagen-Differenzierung aus dem Knochenmark bei Vitamin-D-Mangel. *Zell-Immunol*. 151:356–68
105. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. 2012. Die Regulierung der adaptiven Immunantwort auf die Infektion mit dem Atemwegsvirus. *Nat. Rev. Immunol.* 12:295–305
106. Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. 2016. Follikuläre Helfer-T-Zellen. *Jahrgang. Rev. Immunol.* 34:335–68
107. Kokolus KM, Capitano ML, Lee CT, Eng JW, Waight JD, et al. 2013. Das Tumorwachstum und die Immunkontrolle bei Labormäusen werden signifikant durch die subthermoneutrale Gehäusetemperatur beeinflusst. *PNAS* 110:20176-81
108. Eng JW, Reed CB, Kokolus KM, Pitoniak R, Utley A, et al. 2015. Der durch die Gehäusetemperatur induzierte Stress treibt die Therapieresistenz in murinen Tumormodellen durch β2-adrenerge Rezeptoraktivierung an. *Nat. Kommun.* 6:6426 -
109. Leigh ND, Kokolus KM, O'Neill RE, Du W, Eng JW, et al. 2015. Der durch die Wohnraumtemperatur indu zierte Stress unterdrückt die Graft-versus-Host-Krankheit der Maus durch β2-adrenerge Rezeptor-Signalisierung. *J. Immunol.* 195:5045–54
110. Fox SJ, Miller JC, Meyers LA. 2017. Saisonalität bei der Gefahr des Auftretens einer Grippepandemie. *PLOS Comput. Biol.* 13:e1005749
111. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. 2012. Krankheitstoleranz als Verteidigungsstrategie. *Wissenschaft* 335:936- 41
112. Molony RD, Nguyen JT, Kong Y, Montgomery RR, Shaw AC, Iwasaki A. 2017. Die Alterung beeinträchtigt sowohl den primären als auch den sekundären RIG-I-Signalweg für die Interferon-Induktion in menschlichen Monozyten. *Sci. Signal.* 10:eaan2392
113. Arundel AV, Sterling EM, Biggin JH, Sterling TD. 1986. Indirekte gesundheitliche Auswirkungen der relativen Luftfeuchtigkeit in Innenräumen. *Umgebung. Gesundheitsperspektive.* 65:351–61

114. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, et al. 2020. Entdeckung eines neuartigen Coronavirus im Zusammenhang mit dem jüngsten Ausbruch von Lungenentzündung beim Menschen und seiner potenziellen Fledermausherkunft. bioRxiv 2020.01.22.914952. **https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952**

115. Letko M, Munster V. 2020. Funktionelle Bewertung des Zelleintritts und der Rezeptorverwendung für die Linie B β- Koronaviren, einschliesslich 2019-nCoV. bioRxiv 2020.01.22.915660. **https://doi.org/10.1101/2020.01. 22.915660**

116. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. 2020. Einzelzell-RNA-Expressionsprofilierung von ACE2, dem mutmasslichen Rezeptor von Wuhan 2019-nCov. bioRxiv 2020.01.26.919985. **https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985**

117. Luo W, Majumder MS, Liu D, Poirier C, Mandl KD, et al. 2020. Die Rolle der absoluten Luftfeuchtigkeit auf die Trans- missionsraten des COVID-19-Ausbruchs. medRxiv 2020.02.12.20022467. **https://doi.org/10.1101/ 2020.02.12.20022467**

118. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, et al. 2018. Selbstbehandlung bei Erkältungen: die zentrale Rolle von Vitamin D, Vitamin C, Zink und Echinacea in den drei wichtigsten interaktiven Klassen des Immunsystems (physische Barrieren, angeborene und adaptive Immunität), die während einer Erkältungsepisode involviert sind - praktische Ratschläge zu Dosierungen und zur Zeit der Einnahme dieser Nährstoffe/Botanikum, um Erkältungen vorzubeugen oder zu behandeln. *Evid. basierte Ergänzung Alternative. Med.* 2018:5813095

119. Besedovsky L, Lange T, Haack M. 2019. Das schlafimmune Übersprechen in Gesundheit und Krankheit. *Physiol. Rev.* 99:1325–80

120. Lee BY, Shah M. 2012. Prävention der Grippe bei gesunden Kindern. *Experte Rev. Anti. Infizieren. Ther.* 10:1139– 52

121. Warren-Gash C, Fragaszy E, Hayward AC. 2013. Handhygiene zur Verringerung der gemeinschaftlichen Übertragung von Influenza und akuten Atemwegsinfektionen: eine systematische Übersicht. *Influenza Andere Atmungsorgane. Viren* 7:738- 49

122. Ritzel G. 1966. Sozialmedizinische Erhebungen zur Pathogenese und Prophylaxe von Erkäl- tungskrankheiten. *Int. J. Public Health* 11:9–16

123. Verkauf CS. 1972. Befeuchtung zur Verringerung von Atemwegserkrankungen bei Kindergartenkindern. *Südliche Med. J.* 65:882–85

124. Grüne GH. 1974. Die Auswirkung der relativen Luftfeuchtigkeit in Innenräumen auf Fehlzeiten und Erkältungen in Schulen. *ASHRAE Trans.* 80:131–41 -

125. Grüne GH. 1985. Relative Luftfeuchtigkeiten in Innenräumen im Winter und die damit verbundene Abwe senheit. *ASHRAE Trans.* 91:643–56

126. Grüne GH. 1982. Die positiven und negativen Auswirkungen der Gebäudebefeuchtung. *ASHRAE Trans.* 88:1049– 61

127. Gelperin A. 1973. Befeuchtung und Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege. *Heizung, Rohrleitungen, Luftkonditionierung* 45:77-78 -

128. Reiman JM, Das B, Sindberg GM, Urban MD, Hammerlund MEM, et al. 2018. Feuchte als nicht-pharmazeu tische Intervention bei Influenza A. *PLOS ONE* 13:e0204337