

COVID-19 und Kreationismus: Widerlegen Borger et al. die Drosten-PCR?

geschrieben von AR Göhring | 14. Februar 2021

Sciencefiles-Bericht zur Drosten-PCR

Die unheilige Allianz der Verschwörungstheoretiker

von Prof. Andreas Beyer, Westfälische Hochschule Gelsenkirchen, Bocholt, Recklinghausen. Beyer ist neben Prof. Ulrich Kutschera Autor der Seite AG Evolutionsbiologie im VBIO (Verband Biologie.. e.V.)

Ende Januar 2020 publizierte ein Team von Wissenschaftlern um den Virologen Christian Drosten von der Berliner Charité ein wissenschaftliches Paper, in dem es einen PCR-Test auf das neue SARS-CoV-2-Virus beschrieb (hier als Corman-Drosten-Paper bezeichnet, Corman et al. 2020). Dieser Test wird mittlerweile weltweit angewendet und wurde vielfach weiterentwickelt. Selbstverständlich kamen auch neue Tests hinzu (Stichwort „Schnelltest“ u. a.). Nun hat sich eine Gruppe von 22 Autoren um den Kreationisten Peter Borger von der Wort-und-Wissen-Vereinigung zusammengetan, um im Rahmen eines „Gutachtens“ (Peer Review) zehn „schwere Fehler“ aufzuzeigen. Dieser Text wurde am 27.11.2020 online gestellt; wir bezeichnen ihn im Folgenden als den Borger-Text. Die Autoren des Borger-Textes fahren schwere Geschütze auf: 20 Mal bezichtigen sie Corman-Drosten schwerer Fehler, sprechen zehn Mal von Mängeln („flaws“, „blemishes“, „inadequacies“), dabei auch von krass-eklatanten Fehlern („blatant errors“) und Unzulänglichkeiten im wissenschaftlichen Design des Tests („severe / scientific design errors“). Das ist schweres Geschütz! Angesichts der Tatsache, dass solche Wortwahl in der wissenschaftlichen Literatur üblicherweise nicht vorkommt, lohnt ein Blick auf die Argumente und Autoren.

Zunächst fällt auf, dass im Autoren-Team des Borger-Textes praktisch ausschließlich fachfremde Personen vertreten sind, vom Allgemeinmediziner über den Radiologen bis hin zum 3D-Künstler! Nicht ein einziger Autor ist, wie wir noch sehen werden, firm auf dem Gebiet der diagnostischen qPCR. Unter den 22 Autoren findet sich nur ein einziger Virologe, der emeritierte Prof. Dr. Ohashi, der jedoch niemals an Corona forschte.

Zweitens führten die Autoren des Borger-Textes nicht einen einzigen Laborversuch durch. Sie argumentieren einzig „auf theoretischer Ebene“. Dies erstaunt, denn das Corman-Drosten-Paper wurde mittlerweile über

2000 Mal (wissenschaftlich!) zitiert. Der darin beschriebene Test wird weltweit vielfach angewendet und weiterentwickelt – unter anderem von einer meiner Absolventinnen (WEIL et al. 2021). Sollten der Fachwelt die behaupteten zehn „schweren Fehler“ etwa entgangen sein, während sie allein ein Team aus 22 Autoren ohne zureichende Expertise sowie ohne experimentelle Überprüfung aufdecken konnte?

Drittens ist festzuhalten, dass der Borger-Text nicht wissenschaftlich publiziert, sondern im Internet verbreitet wird. Nach Angaben des Borger-Teams sei er auch bei Eurosurveillance eingereicht worden. Aufgrund der schweren inhaltlichen Mängel ist dort jedoch nicht mit einer Publikation zu rechnen, genauso wenig wie in jedem anderen wissenschaftlichen Journal. Auch ist nicht damit zu rechnen, dass aufgrund des Borger-Textes das Corman-Drosten-Paper zurückgezogen wird, wie Borger und Koautoren dies verlangen. (Weiteres dazu unten im Text.) Im Borger-Text werden die Kritikpunkte abschließend nochmals aufgezählt, und im Folgenden wollen wir zu den Einwänden Stellung beziehen. Alle Argumente sind ausführlich ► in der detaillierten Analyse nachzulesen.

1. Gemäß Borger et al. seien die verwendete Primer-Konzentrationen zu hoch, und dies ohne jeden Grund. Die zu hohen Konzentrationen würden zu unspezifischen Primerbindungen und somit PCR-Amplifikaten führen. Dies würde den Test invalidieren.

Hintergrund: In einer PCR werden gezielt bestimmte DNA- (oder in einer Modifikation des Verfahrens auch RNA-) Abschnitte vervielfältigt. Bei einer diagnostischen PCR, wie hier zum Nachweis einer Corona-Infektion, ist die erfolgreiche Vervielfältigung gleichzeitig der Nachweis für das Vorhandensein des Virus. Als wichtige Bestandteile der PCR dienen sogenannte PCR-Primer. Das sind kurze synthetische, einzelsträngige DNA-Stückchen, die auf den zu vervielfältigenden Abschnitt „zielen“, da sie genau dazu passen. Bei einer qPCR kann die Vervielfältigung des Zielfragments durch Freisetzung von Farbstoff aus einer Sonde in Echtzeit verfolgt und gemessen werden (Abb. 1). PCR-Primer und Sonden sind DNA-Stückchen, die zur Ziel-DNA an bestimmten Stellen exakt passen müssen (Abb. 1). Sie werden üblicherweise in Konzentrationen von einigen 100 nM (nanomolar) eingesetzt. Im Corman-Drosten-Paper werden aber teils höhere Konzentrationen empfohlen. Borger et al. behaupten nun, dies mache den Test unspezifisch und somit unbrauchbar.

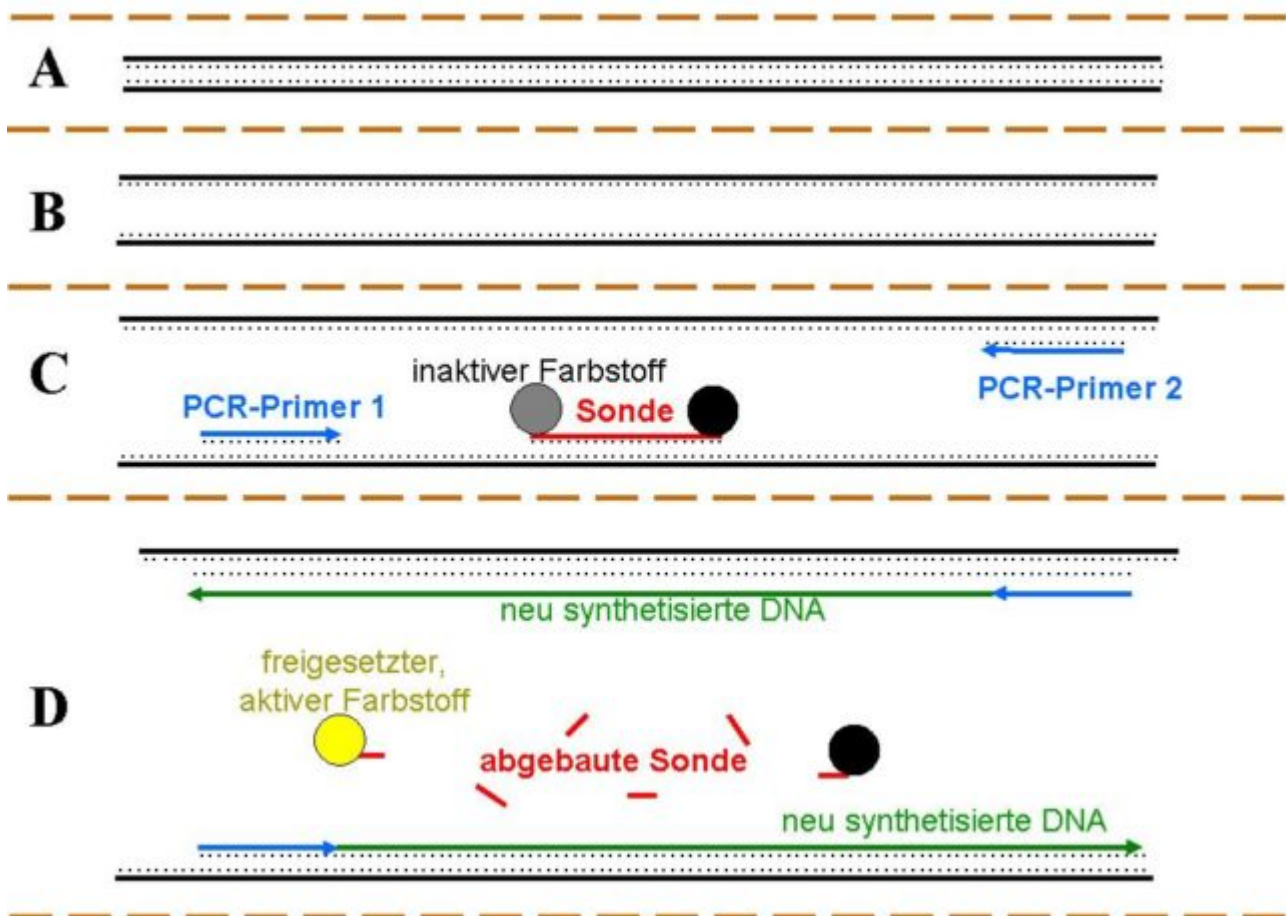


Abb. 1 Eine TaqMan-qPCR

A: Ausgangs-DNA (doppelsträngig).

B: Durch Hitze wird der DNA-Doppelstrang aufgetrennt. Die DNA liegt nun einzelsträngig vor, so dass ...

C: ... PCR-Primer (blau) und Sonde (rot) daran binden können. An die Sonde sind zwei Moleküle gekoppelt: Eines ist ein Farbstoffmolekül (grau), das andere ist ein Inaktivator (schwarz), der die Farbe des Farbstoffmoleküls auslöscht und ihn dadurch „maskiert“.

D: Nun findet, ausgehend von den PCR-Primern, DNA-Synthese statt, und zwar durch ein Enzym namens Taq-Polymerase (im Bild nicht gezeigt). Dadurch wird die Sonde abgebaut, wodurch der Farbstoff freigesetzt wird, was ihn aktiviert. Nun kann er – während der laufenden PCR! – gemessen werden.

Die Schritte A bis D bilden einen PCR-Zyklus; in einer qPCR werden diese Zyklenschritte bis zu 35mal wiederholt. Dabei verdoppelt sich in jedem Zyklus die Menge des PCR-Fragments. Somit verdoppelt sich auch die Menge an freigesetztem Farbstoff. Damit diese qPCR zuverlässig funktioniert, bedarf es ganz bestimmter PCR-Primer und Sonden in ganz bestimmten Konzentrationen.

Antwort: Jeder, der schon mal einen PCR-Test (insbesondere einen qPCR-Test wie im Corman-Drosten-Paper) entwarf, weiß: Die Standard-Konzentrationen sind Richtwerte, mit denen man die Etablierung des Tests beginnt. Eine Vorausberechnung der optimalen Konzentrationen ist nicht möglich: Im Rahmen der PCR-Optimierung muss man verschiedene Konzentrationen austesten. Daher liegen die finalen Konzentrationen nur selten beim Standard-Wert. Mit anderen Worten: Es ist schon im Ansatz verquer, einen Wert, der empirisch bestimmt werden muss, theoretisch (das heißt ohne Gegentests) zu kritisieren.

2. In den Sequenzen (der Primer und Sonden) existierten sechs nicht-spezifizierte („Wobbel-“) Positionen. Dadurch käme eine enorme Variabilität für die realen Labortests zustande. Ferner sei dies für die Anwender verwirrend, weswegen sich die PCR aus dem Corman-Drosten-Paper nicht für eine Standard-Diagnostik zur Identifikation des SARS-CoV-2-Virus eigne.

Hintergrund: Die PCR-Primer und Sonden (siehe Punkt 1) müssen spezifisch für ihre Zielregion, also für das zu vervielfältigende Fragment sein. Die Sequenz, also die Basenabfolge von PCR-Primern und Sonden, muss möglichst perfekt zur geplanten Bindestelle passen, sonst wird der Test unspezifisch oder unempfindlich. Nun pflegen Viren jedoch zu mutieren: Ihr Genom verändert sich. Vor allem aus diesem Grund entstehen immer wieder neue Stämme. Daher gibt es jedes Jahr neue Influenza-Epidemien.

Bevor man also eine diagnostische PCR plant, muss man alle verfügbaren Virussequenzen aus der Datenbank berücksichtigen und die PCR-Primer und Sonden an Stellen platzieren, an denen (bislang) keine Variationen aufgetreten sind. Borger et al. stellen nun fest, dass dies im Corman-Drosten-Test nicht der Fall sei: Hier gibt es in PCR-Primern und Sonden Sequenzvariationen (sog. „Wobble-Positionen“, an denen zwei verschiedene DNA-Basen auftreten können). Borger et al. behaupten, dies führe dazu, dass eine Vielzahl an Primer-Sonden-Kombinationen (mit jeweils den betreffenden Varianten) entstünde und der Test dadurch unbrauchbar würde.

Antwort: In dieser Behauptung liegen vier schwere Irrtümer von Borger und Koautoren:

I: Virale Genome mutieren nun einmal, und die sich ansammelnden Mutationen sind ungleich über das Virus-Genom verteilt: Es gibt Bereiche, die funktional besonders wichtig sind. Daher werden von der Selektion hier nur wenige Mutationen „geduldet“; diese Bereiche sind „evolutionär konserviert“. Als Zielposition für die Bindung der PCR-Primer (vgl. Punkt 1) sucht man sich diejenigen Bereiche aus, die einerseits typisch für die nachzuweisende Virengruppe sind, andererseits in eben jener Gruppe konserviert. Diesen Wunsch erfüllt einem die Natur aber leider äußerst selten, wie jeder weiß, der Erfahrung mit Virus-Diagnostik über PCR-Tests hat. Ergo muss man nehmen, was die Natur einem bietet, und das sind in aller Regel Sequenzabschnitte mit solchen

„Wobbel-Positionen“. Das ist kein Design-Fehler, sondern eine schlichte Anpassung an die natürlichen Gegebenheiten.

II: Durch diese „Wobbel-Positionen“ kommen mitnichten „enorme Variabilitäten im Test“ zustande. Borger und Koautoren wissen offenbar nicht, dass die betreffenden Oligonukleotide bereits als Gemisch synthetisiert, geliefert und im Test eingesetzt werden.

III: Auch die Behauptung, solche „Wobbel-Positionen“ wären verwirrend für den Anwender, zeigt, dass Borger und Koautoren keinerlei Erfahrung mit qPCR-Systemen haben: So, wie jeder Kfz-Mechaniker weiß, was ein gekröpfter Ringschlüssel ist, kann jeder halbwegs routinierte PCR-Anwender „Wobbel-Positionen“ lesen und verstehen.

IV: Die Annahme, eine PCR mit „Wobbel-Positionen“ würde automatisch unspezifisch, ist falsch. Diese nicht spezifizierten „Wobbel-Positionen“ müssen bei der Etablierung und Validierung des Tests berücksichtigt werden. Für HIV-Tests ist dieses Vorgehen seit Jahrzehnten Standard. Aus diesen Gründen gehören Oligonukleotide mit „Wobbel-Positionen“ zu Standard-Repertoire der PCR-Diagnostik auf Viren, was Borger und Koautoren offenbar nicht wissen.

3. Der Corman-Drosten-Test könne nicht zwischen kompletten und fragmentierten Virusgenomen unterscheiden. Er sei untauglich zur Detektion infektiöser Viren, was ihn als Test auf SARS-CoV-2 entwerte.

Hintergrund: Pathobiologisch aktiv (und somit ansteckend) sind nur Viren mit intaktem Genom. Der Corman-Drosten-Test weist aber nur das Vorhandensein von zwei bestimmten, kurzen Abschnitten des SARS-CoV-19 Genoms nach. Also weist der Test auch fragmentierte und somit inaktive, ungefährliche Genomkopien nach.

Antwort: Dieses Argument ist verfehlt. Zum einen kann kein einziger Test komplette von fragmentierten Virusgenomen unterscheiden. Andererseits ist dies auch nicht nötig: Jedes virale Genom – ob komplett oder fragmentiert, ob intakt oder defekt, ob ursprüngliche Version oder mutiert – entstammt einer infizierten Zelle. Wie der Infektiologe und Virologe weiß, wird jede im Patienten nachgewiesene virale Genomkopie Indikator einer Infektion sein, sobald eine bestimmte Schwelle (also Anzahl nachgewiesener Genomkopien) überschritten ist.

Im Übrigen könnte man mit dem gleichen „Argument“ auch auf Freispruch eines Täters plädieren, wenn am Tatort „nur“ dessen Fingerabdrücke, Blutspuren und Kleidungsstücke, nicht aber die Tat als solche beobachtet wurde. Das ist absurd.

4. Die Autoren behaupten, die PCR-Primer RdRp_SARs_F und RdRp_SARs_R hätten um 10°C voneinander abweichende Annealing-Temperaturen. Der PCR-Test zum Nachweis von SARS-CoV-2 sei deshalb untauglich.

Hintergrund: Ein besonders wichtiger Schritt bei der PCR ist das

Anbinden, das Andocken (Fachbegriff „Annealing“) der PCR-Primer (vergl. Punkt 1) an ihre Zielabschnitte (hier: im Virusgenom). Dieser Prozessschritt ist temperaturabhängig: Bei zu hoher Temperatur (das heißt, wenn die Annealing-Temperatur zu hoch gewählt wird), können die PCR-Primer nicht binden. Ist sie zu niedrig, binden die PCR-Primer auch unspezifisch, also an Stellen, an denen sie nicht binden sollen. Um hier höchstmögliche Spezifität zu gewährleisten, wird man die beiden PCR-Primer physikochemisch möglichst ähnlich gestalten. Allerdings sei bei einem der Primersysteme, so der Borger-Text, die Differenz zwischen beiden PCR-Primern viel zu hoch.

Antwort: Zunächst verwechseln Borger et al. die Begriffe: Die Annealing-Temperatur ist für beide Primer gleich, das geht auch gar nicht anders! Lediglich die Schmelztemperaturen der beiden Primer unterscheiden sich. In der Tat sollten diese beiden Werte möglichst ähnlich sein. Jeder, der Erfahrung mit PCR-Systemen hat, weiß aber, dass die Gegebenheiten der vorliegenden Sequenzen das Machbare diktieren: Größere Abweichungen von den optimalen Werten sind manchmal unvermeidbar! Auch aus diesem Grunde führt kein Weg am gründlichen Austesten und Optimieren der PCR-Bedingungen vorbei, was Drosten und Koautoren auch getan haben.

5. Ein schwerwiegender Fehler sei, dass versäumt wurde, einen Ct-Wert anzugeben, der zwischen positivem und negativem Testergebnis unterscheide. Auch darum sei der Test ungeeignet, das SARS-CoV-2 Virus nachzuweisen.

Hintergrund: Die Vermehrung betreffender Zielabschnitte des viralen Genoms über PCR (genauer Fachbegriff: TaqMan-qPCR) sorgt dafür, dass im PCR-Prozess ein Fluoreszenzfarbstoff entsteht, der während des laufenden PCR-Prozesses gemessen wird. Anfangs ist noch zu wenig davon vorhanden, so dass der Farbstoff erst später im Verlauf der PCR messbar ist. Also erst, wenn der Farbstoff eine gewisse Menge erreicht, überschreitet das gemessene Signal eine bestimmte Schwelle, und er kann detektiert werden. Den Punkt, an dem diese Überschreitung der Schwelle passiert, nennt man Ct-Wert (Abb. 2). Es sei, so Borger et al., eine grobe Unterlassung, dass im Corman-Drosten-Paper dieser Ct-Wert nicht definiert werde.

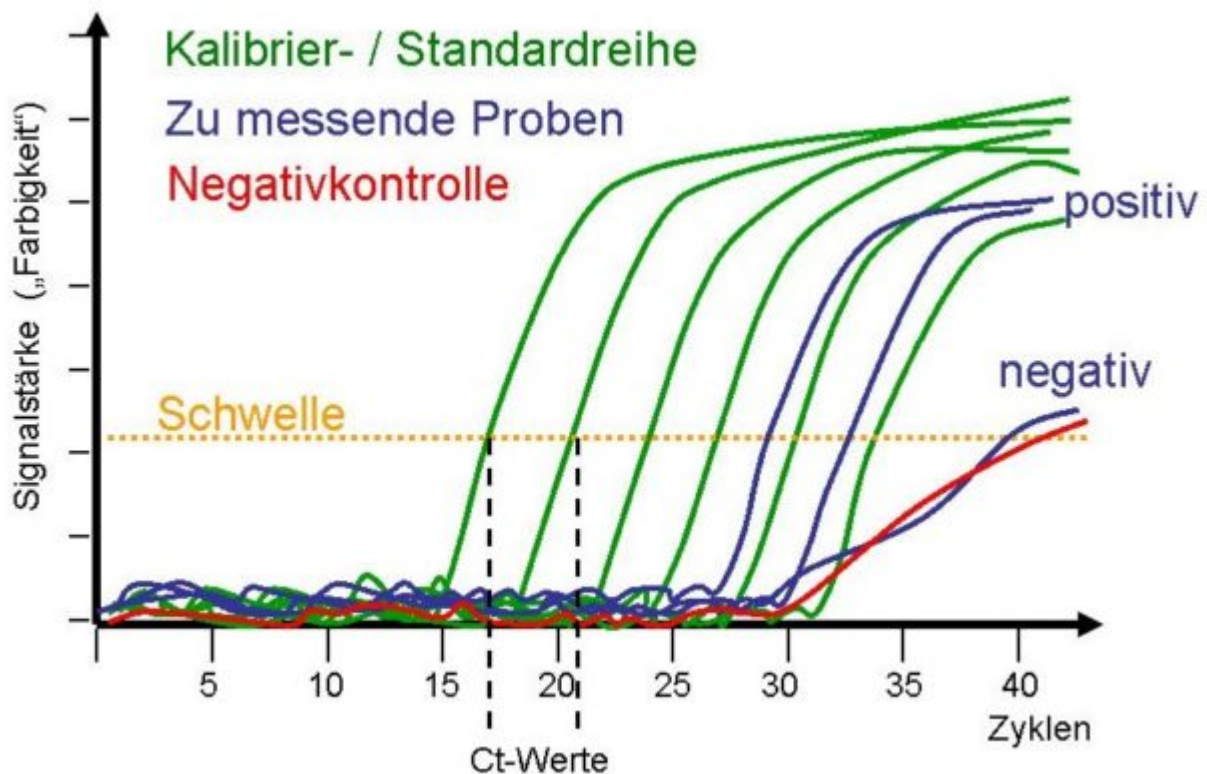


Abb.2: qPCR-Amplifikationskurve. Jede Linie entspricht einem individuellen PCR-Ansatz; gezeigt sind die Messwerte (faktisch die Farbstoffentwicklung) über die Zyklen.

grün: Eine Verdünnungsreihe mit bekannten Mengen des zu vervielfältigenden DNA-Stücks. Das ist die Kalibrier- oder Standardreihe. Sie ist gleichzeitig eine Positivkontrolle, denn diese Ansätze müssen ein positives Ergebnis bringen, und zwar mit Kurven in definierten, vorhersehbaren Abständen.

rot: Negativkontrolle, also ein Ansatz ohne DNA – oder mit solcher DNA, die nicht zu den PCR-Primern passt, also nicht vervielfältigt werden kann.

blau: Drei zu messende Ansätze, von denen zwei positiv sind und einer negativ. Bei den positiven Ansätzen ermöglicht der Vergleich mit der Kalibrierreihe die Bestimmung der in den Proben vorhandenen Ziel-DNA.

orange: Schwellenwert („Threshold“). Genau dort, wo die Kurve diese Schwelle überschreitet, wird für diesen Ansatz die Zyklenzahl abgelesen: Das ist dann der Ct-Wert (eingezeichnet für die ersten beiden grünen Kurven).

Der Verlauf der Kurven muss eine typische Gestalt haben: zuerst unregelmäßig bei kleinen Werten (das ist das Hintergrundrauschen, wenn in den ersten Zyklen noch nicht genügend Farbstoff gebildet wurde), dann ansteigend in eine lineare („gerade“) Phase, die dann Richtung Horizontale abknickt. Genau dadurch kann man echte Positivwerte auch von

Negativwerten unterscheiden, bei denen die Kurve flach bleibt und nur ganz am Ende ohne den beschriebenen, charakteristischen Verlauf langsam ansteigen.

Antwort: Zunächst einmal verwechseln Borger et al. die Begriffe: Den Ct-Wert kann man gar nicht angeben, denn er wird gemessen. Gemeint ist wohl der Schwellenwert, der anzugeben sei. Aber auch das ist unsinnig, weil diese Schwelle vom Detektionssystem (unter anderem also vom Gerät) abhängt. Borger et al. scheinen nicht zu wissen, wie man eine qPCR durchführt: Parallel zu den Proben lässt man eine Kalibrierreihe „mitlaufen“: Zusammen mit den Proben prozessiert man also eine Verdünnungsreihe, eine Serie von Proben mit bekannter Virus-Menge; erst der Vergleich mit den Ct-Werten dieser Reihe erbringt das Ergebnis.

6. Die PCR-Produkte seien auf molekularer Ebene nicht (durch gelelektrophoretische Analyse) validiert worden. Dadurch sei der Test unbrauchbar.

Hintergrund: Bei einer PCR wird ein Zielfragment aus einer DNA (hier: aus dem SARS-CoV-2 Genom) vervielfältigt (Fachbegriff „amplifiziert“). Standardvorgehen ist, dass ein PCR-Ansatz am Ende auf einem Agarosegel analysiert wird: Dort kann man die Länge der gebildeten Fragmente sichtbar machen.

Antwort: Selbstverständlich wurden die PCR-Fragmente zu Beginn der Entwicklungsarbeiten gelelektrophoretisch analysiert! Das macht man immer so, aber es bedarf hier keiner Erwähnung: Die Spezifität bei einer solchen qPCR ist wegen der drei voneinander unabhängigen Oligonukleotide recht hoch (vgl. Punkt 1). Außerdem beschreibt das Corman-Drosten-Paper die Validierung in aller Ausführlichkeit.

7. Der Corman-Drosten-Test beinhalte weder eine eindeutig benannte Positivkontrolle um die Spezifität für SARS-CoV-2 nachzuweisen, noch eine Negativkontrolle um die Anwesenheit anderer Coronaviren auszuschließen.

Hintergrund: Bei jedem analytischen Test – und erst recht bei diagnostischen Tests – lässt man sogenannte Kontrollen mitlaufen. Positivkontrollen sind standardisierte Ansätze, in denen die nachzuweisende Substanz (hier: das SARS-CoV-2 Genom) in bekannter Menge / Konzentration enthalten ist. Dieser Ansatz muss ein positives Ergebnis erbringen; somit überprüft man in jeden Testdurchlauf das Funktionieren des Tests. Negativkontrollen enthalten keinen (oder „falsche“) Analyten, also keine Kopie des SARS-CoV-2-Genoms. Dieser Ansatz darf kein positives Ergebnis erbringen. So überprüft man, ob es Kontaminationen gegeben hat, ob also sauber gearbeitet wurde.

Antwort: Das Gegenteil ist wahr, das Corman-Drosten-Paper benennt mehrere Positiv- und Negativkontrollen und beschreibt ausführlich die Validierung der Test-Spezifität. Die konkrete Auswahl und „Konfektionierung“ der Kontrollen obliegt dem Anwender bei Etablierung

des qPCR-Systems, wenn er eine SOP definiert (vgl. Punkt 8). So ist das übliche Vorgehen.

8. Das Testdesign im Corman-Drosten-Paper sei vage und mangelhaft, so dass es [vom Anwender] dutzendfach unterschiedlich interpretiert werden könne. Nichts sei standardisiert, und es gäbe keine SOP (Standard Operation Procedure = Standard-Protokoll). Damit sei die wissenschaftliche Qualität hochgradig fragwürdig und der Test unbrauchbar zur Identifikation des SARS-CoV-2-Virus.

Hintergrund: Wenn – wie hier im Corman-Drosten-Paper – ein diagnostischer Test publiziert wird, müssen logischerweise alle Angaben vorhanden sein, die es dem Anwender ermöglichen, diesen Test im eigenen Labor zu etablieren und durchzuführen.

Antwort: Die Behauptungen sind zu einer Hälfte unwahr, zur anderen Hälfte gehen sie am Thema vorbei: Tatsächlich benennt das Corman-Drosten-Paper allerelevanten Parameter: Oligonukleotid-Sequenzen und -Konzentrationen, Salzbedingungen, dNTP-Konzentrationen und PCR-Zyklusbedingungen. SOPs sind hingegen auch (und in erheblichem Maße) abhängig von den örtlichen Gegebenheiten. Daher muss jeder diagnostische Test in jedem Labor erneut etabliert werden. Dazu gehört auch die Abfassung einer SOP. Auch hier zeigt sich, dass den Autoren des Borger-Testes jedwede Erfahrung mit diagnostischen Testsystemen fehlt.

9. Das Corman-Drosten-Paper erfuhr keine unabhängige Begutachtung. Auch deshalb sei die Qualität der Arbeit zweifelhaft.

Hintergrund: Wenn bei einem wissenschaftlichen Journal eine Publikation eingereicht wird, so wird sie einer unabhängigen Prüfung durch mehrere Fachleute unterzogen, und zwar anonym (die Autoren erfahren niemals die Namen der Gutachter). Dies dient der Qualitätskontrolle. Da das Manuskript einen Tag nach Einreichen akzeptiert wurde, könne es – so Borger et al. – nicht begutachtet worden sein, sei also unbesehen publiziert worden.

Antwort: In der Tat dauert ein Begutachtungsprozess mehrere Tage oder sogar Wochen. Allerdings ist das Journal Eurosurveillance für seine Schnelligkeit bekannt. Wenn eine Publikation ansteht, bei der sich Autoren und Journal über die Dringlichkeit einig sind, wird manchmal ein beschleunigtes Verfahren durchgeführt: Entweder, es wird dafür gesorgt, dass die Gutachter an Tag und Stunde der Einreichung bereitstehen. Oder die Begutachtung der Publikation erfolgt in Teilen – es wird laufend alles begutachtet, was eingereicht wird. In diesem Fall ist das in der Publikation vermerkte Datum der Einreichung der Tag, an dem das letzte Dokument eingereicht wurde – etwa Material, das die Gutachter noch nachgefordert haben. In einem solchen Fall kann der vermerkte Tag der Einreichung gleichzeitig der Tag sein, an dem die Publikation akzeptiert wurde. Übrigens: In diesem speziellen Fall stand den Gutachtern das Corman-Drosten-Paper bereits eine Woche vor der offiziellen Einreichung

über einen sogenannten Preprint-Server zur Verfügung.

10. Es gäbe Interessenskonflikte. Erstens seien Christian Drosten und Chantal Reusken Mitherausgeber (Editoren) von Eurosurveillance, wo das Corman-Drosten-Paper veröffentlicht wurde. Zweitens wären mehrere Autoren an Biofirmen beteiligt, die (durch Verkauf von Testkits und Reagenzien) wirtschaftliche Vorteile aus dem publizierten Test zögen.

Hintergrund: Es ist wissenschaftsethisch inakzeptabel, wenn man persönliche Vorteile aus einer Publikation oder Tätigkeit zieht, ohne dies offenzulegen und klar zu benennen. Man darf sich keine Vorteile verschaffen, indem man im eigenen Journal publiziert und dabei die eigene „Hausmacht“ nutzt, um z. B. den Begutachtungsprozess zu eigenen Gunsten zu beeinflussen. Es ist auch verwerflich, durch eine Publikation eigene Produkte zu bewerben oder ihnen Marktvorteile zu verschaffen.

Antwort: Es ist nicht verboten und auch nicht wissenschaftlich fragwürdig, dass Wissenschaftler in Journalen publizieren, in denen sie Editoren sind. Die Journale haben hierfür eigene Prozeduren definiert: Die betreffenden Editoren/Autoren werden konsequent vom Begutachtungs- und Publikationsprozess ausgeschlossen. Was die Anschuldigungen in Bezug auf wirtschaftliches Eigeninteresse anbelangt, so ist festzuhalten, dass der Corman-Drosten-qPCR-Test mit besagter Publikation offengelegt wurde. Die Autoren haben den Test weder mit einem Patent noch mit einem Gebrauchsmusterschutz oder ähnlichem belegt. Er ist frei verfügbar, so dass jeder die Primer und Reagenzien beziehen kann, von wem er will. Es ist schwer, hier nicht von böswilliger Verleumdung zu sprechen. Abgesehen davon fragt man sich, was diese Anschuldigungen – unabhängig davon ob sie zuträfen oder nicht – mit der Qualität und Zuverlässigkeit des Tests zu tun haben sollten.

Im Lichte der Analyse des Corman-Drosten-qPCR-Protokolls zum Nachweis von SARS-CoV-2 hätten Borger und Koautoren schwerste Mängel nachgewiesen, aufgrund derer der Test unbrauchbar sei.

Man fragt sich, warum all diese Mängel in der mittlerweile 3/4jährigen Anwendung weltweit keinem Experten aufgefallen sind. Und man fragt sich, wie es 22 weitestgehend bis vollständig fachfremden Autoren gelungen sein soll, schwerste Mängel „festzustellen“, ohne das qPCR-System euch nur ein einziges Mal im Labor getestet zu haben!

Interessanterweise verschweigen Borger et al. (oder sie haben schlicht keine Ahnung), dass systematische (experimentelle!) Vergleiche zwischen verschiedenen PCR-Systemen publiziert wurden (z. B. AFZAL 2020; MATHEEUSSEN et al. 2020; NALLA et al. 2020; VOGELS et al. 2020), in denen keinerlei schwere Mängel festgestellt wurden. Ganz im Gegenteil muss man schwerste Mängel bis hin zu ehrabschneidenden Behauptungen im Borger-Text konstatieren. Dies reicht bis zu Anfänger-Fehlern in der Analyse der Primersequenzen sowie bei der Berechnung der Konzentrationen (Details in der ► ausführlichen Widerlegung).

Wie mangelhaft Borgers Expertise im Bereich der Molekularbiologie ist, zeigt sich auch im ► W+W-Disk.-Beitr. 3/20 („Covid-19 und mRNA-Impfstoffe – eine kleine Orientierungshilfe“), wo im Abschnitt *Der mRNA-Impfstoff* mRNA-Impfstoffe und rekombinante Impfviren vermischt und verwechselt werden.

Literatur

AFZAL, A. (2020) Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *Journal of advanced research* 26, S. 149-159. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.002>.

BORGER, P.; MALHOTRA, B. R.; Yeadon, M.; CRAIG, C.; McKERNAN, K.; STEGER, K.; McSHEEHY, K.; ANGELOVA, L.; FRANCHI, F.; BINDER, T.; ULLRICH, H.; OHASHI, M.; SGOGLIO, S.; DOESBURG-van-KLEFFENS, M.; GILBERT, D.; KLEMENT, R.; SCHRUEFER, R.; PIEKSMA, B. W.; BONTE, J.; DALLE CARBONARE, B. H.; CORBETT, K. P. & KÄMMERER, U. (2020) External peer review of the RTPCR test to detect SARS-CoV-2 reveals 10 major scientific flaws at the molecular and methodological level: consequences for false positive results. <https://cormandrostenreview.com/report/>

CORMAN, V. M.; LANDT, O.; KAISER, M.; MOLENKAMP, R.; MEIJER, A.; CHU, D. K.; BLEICKER, T.; BRÜNINK, S.; SCHNEIDER, J.; SCHMIDT, M. L.; MULDER, D. G.; HAAGMANS, B. L.; van der VEER, B.; van den BRINK, S.; WIJSMAN, L.; GODERSKI, G.; ROMETTE, J. L.; ELLIS, J.; ZAMBON, M.; PEIRIS, M.; GOOSSENS, H.; REUSKEN, C.; KOOPMANS, M. P. & DROSTEN, C. (2020) Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 25(3), 2000045. Doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.

MATHEEUSSEN, V.; CORMAN, V. M.; DONOSO MANTKE, O.; McCULLOCH, E.; LAMMENS, C.; GOOSSENS, H.; NIEMEYER, D.; WALLACE, P. S.; KLAPPER, P.; NIESTERS, H. G.; DROSTEN, C.; LEVEN, M. & RECOVER project and collaborating networks (2020) International external quality assessment for SARS-CoV-2 molecular detection and survey on clinical laboratory preparedness during the COVID-19 pandemic, April/May 2020. *Euro Surveill* 25(27), 2001223. Doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.27.2001223>.

NALLA, A. K.; CASTO, A. M.; HUANG, M.-L. W.; PERCHETTI, G. A.; SAMPOLEO, R.; SHRESTHA, L. et al. (2020) Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer-probe sets and one assay kit. *Journal of Clinical Microbiology* 58(6), e00557-20. Doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00557-20>.

VOGELS, C. B. F.; BRITO, A. F.; [...] & GRUBAUGH, N. D. (2020) Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. *Nature Microbiology* 5(10), S. 1299-1305. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0761-6>.

WEIL, P. P. et al (2021) Combined RT-qPCR and Pyrosequencing of a SARS-

CoV-2 Spike Glycoprotein Polybasic Cleavage Motif Uncovers Rare Pediatric COVID-19 Spectrum Diseases of Unusual Presentation. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.19.20243428>.

–

Unser Kommentar zur Kritik von Prof. Beyer (ARG):

Tatsache ist, daß Christian Drosten mit seinen Förder-Millionen schon gute Virologen und Laborwissenschaftler einkaufen kann, die die Reputation seiner Professur/Abteilung erarbeiten. Eine mittlerweile an deutschen Universitäten übliche Situation: Der Gruppenchef ist ein guter Politiker; und seine stillen Doktoren, Doktoranden und T-Assistenten machen die tägliche Laborarbeit und veröffentlichen diese.

Nichtsdestotrotz ist die halb-quantitative RT-PCR und allgemein die qualitative PCR natürlich keine Methode, um eine Infektion oder gar Erkrankung nachzuweisen; bestenfalls ein Hinweis für weitere Methodik. Der „Massenausbruch“ bei *Tönnies*, wo Corona-haltige Rinder und Pferde zerlegt wurden, zeigt sehr deutlich, daß PCR alle möglichen C-Viren nachweisen kann (und tut). Der Hinweis auf die mangelnde Fachkenntnis der Autoren um Pieter Borger ist unserer Ansicht nach heftig übertrieben, da mehrere Ärzte (auch eine Virologin!) und Biochemiker/Laborchemiker unter den Autoren sind. Beispiele:

Dr. Pieter Borger (MSc, PhD), Molekulargenetik, W + W Research Associate, Lörrach, Deutschland

Dr. Michael Yeadon BSc (Hons) Biochem Tox U Surrey, PhD Pharmakologie U Surrey. Geschäftsführer, Yeadon Consulting Ltd, **ehemaliger Pfizer Chief Scientist**, Großbritannien

Dr. Clare Craig MA, BM (Cantab), Bachelor Chemie (Oxon), FRCPath, Vereinigtes Königreich

Kevin McKernan von der BS Emory University, wissenschaftlicher Leiter und Gründer von Medical Genomics, hat die Sequenzierungspipeline am WIBR / MIT für das Humangenomprojekt entwickelt, den SOLiD-Sequencer erfunden und entwickelt und Patente für PCR, DNA-Isolierung und Sequenzierung in den USA erteilt

Dr. Paul McSheehy (BSc, PhD), Biochemiker und Industriepharmakologe, Loerrach, Deutschland 8) Dr. Lidiya Angelova, MSc in Biologie, PhD in Mikrobiologie, ehemaliger Forscher am Nationalen Institut für Allergie und Infektionskrankheiten (NIAID), Maryland, USA

Prof. Dr. Makoto Ohashi, emeritierter Professor, PhD in Mikrobiologie und Immunologie, Tokushima University, Japan

Dr. Marjolein Doesburg-van Kleffens (MSc, PhD), Facharzt für Labormedizin (klinische Chemie), Maasziekenhuis Pantein, Beugen,

Niederlande

Dr. Ruth Schruefer, PhD, Humangenetik / Immunologie, München,
Deutschland,

Dr. Bruno H. Dalle Carbonare (Molekularbiologe), IP-Spezialist, BDC
Basel, Schweiz

Prof. Dr. Ulrike Kämmerer, Fachärztin für Virologie / Immunologie /
Humanbiologie / Zellbiologie, Universitätsklinikum Würzburg

Update der EIKE Redaktion

Ulrike Kämmerer hat hier auf Rubikon zu ähnlicher Kritik schon einmal
Stellung genommen. Mit Dank an Leserin Christine Full

Gunnar Kaiser hat ein gut verständliches Video zur Drosten-PCR
publiziert, das einige der Argumente von Prof. Beyer betrifft.