66 Virus-Gastroenteritis

D. Falke

Einleitung

Zu den Viren, die eine Gastroenteritis verursachen, zählt man Rota- und Adeno-Viren, ferner Calici-Viren (Genus Noro- und Sapo-Virus u. a.) sowie Astro- und Corona-Viren u. a. (► Kap. 59). Die viral bedingte Gastroenteritis ist die Hauptursache der hohen Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit in den Tropen. Man schätzt, dass dort pro Jahr etwa 1–2 Mio. Kinder an einer Virus-Gastroenteritis sterben.

66.1 Rota-Viren

Steckbrief

Rota-Viren rufen bei Säuglingen und Kleinkindern Gastroenteritis hervor. 1943 wurde gezeigt, dass sich die menschliche Gastroenteritis durch Ultrafiltrate übertragen lässt. 1973/74 wurden dann bei der elektronenmikroskopischen Direktuntersuchung des Stuhlmaterials von erkrankten Säuglingen und Kleinkindern Viruspartikel, bestehend aus 2 konzentrisch angeordneten Kapsiden, beobachtet.

66.1.1 Beschreibung

Morphologie

Das Rota-Virus besteht aus 2 ineinander verpackten Kapsiden, die das Core umschließen. Das Core enthält das Erstkapsid mit 11 RNA-Segmenten. In der Negativkontrastierung (EM) ergibt sich das Bild eines **Rades mit Speichen**, daher der Name. Es trägt kurze, dicke »Spikes«. Der Durchmesser des Virus beträgt etwa 80 nm. Das äußere Kapsid besitzt hämagglutinierende Eigenschaften.

Die **Züchtung** ist schwierig.

Einteilung

Das Genus der Rotaviren wird in die **Gruppen A–G** eingeteilt (Antigenspezifität im VP2 und VP6; VP = Virusprotein). Menschenpathogen ist v. a. die Gruppe A, die man in die **Subgruppen I und II** aufteilt (Spezifität im VP6). Die **Typ-Spezifität** wird durch das VP7 (Glykoprotein, 14 Typen) gemeinsam mit dem VP4 (Proteasesensibel, 20 Typen) determiniert. Dabei können die **G- und P-Antigentypen** variabel rekombiniert werden (► Kap. 60; Antigenwandel und Varianten). Die Benennung ergibt daher z. B. A/G1P8. Eine zusätzliche Feindifferenzierung erfolgt durch die Bestimmung der Wanderungsgeschwindigkeit der RNA-Segmente im Gel (Elektrophänotypen).

66.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Vorkommen

Rota-Viren sind im Tierreich weit verbreitet, u. a. bei Schwein, Geflügel, Kalb und Rhesusaffen.

Epidemiologie

Die **Kontagiosität** des Virus ist sehr hoch, sodass im Alter von 3 Jahren fast alle Kinder Antikörper tragen. 82% der Erkrankungen treten bei Kindern unter 5 Jahren, 5% bei Senioren auf. Die Infektionen erfolgen überwiegend in der kalten Jahreszeit durch Schmutz- und Schmierinfektion bei engem Kontakt. In den Tropen sind Infektionen mit Rota-Viren das ganze Jahr über weit verbreitet und die Hauptursache für die hohe Kindersterblichkeit. Infektionen bis zum Alter von 3 Monaten verlaufen meist asymptomatisch. Jugendliche und Erwachsene werden erneut infiziert. Sie erkranken aber nur leicht; zumeist fungieren sie als gesunde Ausscheider und Überträger. Die Ausscheidung des Virus dauert bei primären Infektionen 8–14 Tage, bei inapparenten Reinfektionen nur einige Tage und bei Immundefizienz Monate.

Es werden Kindergarten-, Krankenhaus- und Altenheimepidemien beobachtet. Infektionen bei alten Menschen verlaufen oftmals schwer.

Die serologische bzw. genetische **Variabilität** der Rota-Viren ist groß. Innerhalb einer Epidemie ändern sich die Subgruppen- und Typenspezifitäten sehr schnell. Diese Erscheinung beruht auf Punktmutationen (Antigendrift), einem Austausch von RNA-Segmenten (Reassortment) oder Rearrangements. Man versteht darunter Deletionen und Verdopplungen in einem RNA-Segment (► Kap. 60).

Übertragung

Hauptansteckungsquelle sind Kleinkinder. Infektionsquelle sind der Stuhl (bis 10^{11} infektiöse Partikel/ml). 10^1 Partikel wirken bei Kleinkindern krankheitserzeugend. Es gibt aber auch Hinweise auf eine Übertragung durch Tröpfcheninfektion. Das Virus ist umweltstabil.

Pathogenese

Nach der Aufnahme der Rota-Viren durch rezeptorvermittelte Endozytose und Abbau der Kapside bis zum Core erfolgt die Replikation im Zytoplasma, dabei lässt sich Rota-Antigen in den Enterozyten der Darmschleimhaut nachweisen (Abb. 66.1). Diese werden zerstört, regenerieren aber bald von den Krypten aus. Man findet Verkürzungen der Zotten und monozytäre Infiltrate bis zur Lamina propria. Dieser Prozess setzt sich von kranial nach kaudal fort (Duodenum, Jejunum; Ileum). Das polyfunktionelle **Nichtstrukturprotein NSP4** wirkt u. a. als **Enterotoxin**. Die Ca^{2+} -Anreicherung im Enterozyten (mit der Folge von Cl^- , Na^+ - und H_2O -Verlust) bewirkt den Zelltod. Infizierte Enterozyten sezernieren große Mengen von RANTES, IL-8 u. a.

Die Erkrankung bleibt auf den Dünndarm beschränkt, jedoch gibt es bei 65% der Kinder eine Virämie.

Der starke Wasserverlust bewirkt eine Dehydratation des Körpers; in Tierversuchen ließ er sich durch Inhibitoren von Neurotransmittern verhindern (vegetatives Nervensystem). Pathophysiologisch beobachtet man eine Malabsorption: Disaccharide und Fette werden nicht absorbiert. Darminvaginationen entstehen nicht.

Klinik

Die Inkubationsperiode beträgt 1–3, die Erkrankung dauert etwa 4–7 Tage. In den Tropen erfolgen die Infektionen ganzjährig. Befallen werden vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 3–36 Monaten. Andere Altersgruppen sind seltener betroffen (Tab. 66.1).

Das Krankheitsbild ist durch eine Trias aus **Diarrhoe**, **Erbrechen** und **Fieber** gekennzeichnet. Bauchschmerzen sind selten, eine Dehydratation wird in der Hälfte der Fälle beobachtet. Gelegentlich lassen sich Infekte des oberen Respirationstrakts feststellen, die zeitlich mit der Gastroenteritis korreliert sind. Ganz selten sind Fieberkrämpfe, Enzephalitis sowie hämorrhagischer Schock.

Auch viele asymptomatische Infektionen werden im 1. Lebenshalbjahr beobachtet. Sie entstehen vermutlich unter dem Schutz von passiv übertragenen Antikörpern der Mutter und erzeugen nur eine geringgradige Aktiv-Immunität. Die Inapparenzrate steigt später mit der Häufigkeit der durchgemachten Infektionen. Bei immungeschädigten Personen verläuft die Infektion chronisch und gelegentlich mit Hepatitis.

Immunität

IgA-Antikörper. Verantwortlich für die Immunität sind sekretorische IgA-Antikörper; sie vermitteln eine Schleimhautimmunität. Bei Säuglingen werden sie durch die Muttermilch aufgenommen. Sie reduzieren den Schweregrad der Erkrankung und die Dauer der Ausscheidung, aber auch noch unbekannte Faktoren werden vermutet.

Abb. 66.1. Ablauf einer Rota-Virusinfektion im Darm mit Enterozyten (Adsorption) und Kryptenzellen (Sekretion) von der Virusinvasion bis zur Regeneration der Enterozyten. Die Diarrhoe infolge der Toxinwirkung beginnt frühzeitig, während die Vakuoлизierung und Zellschädigung der Epithelzellen später erfolgt. In der Schleimhaut über den Peyer-Plaques mit M-Zellen replizieren sich Toro-Viren. Es sind die verschiedenen Sta-

dien des Zellschadens, der Wiederaufbau der Schleimhaut, Salz und Wasserverlust, die Ca^{2+} -Anreicherung sowie Virusbildung gezeigt. Das enterale Nervensystem (ENS) steuert die Wasserabgabe (NSP4 = toxisch wirkendes Nichtstrukturprotein 4). Viren replizieren sich in den Krypten bzw. in den reifen Darmzellen

■ **Tab. 66.1.** Klinisch wichtige Daten von Rota-, Adeno-, Calici-, Astro- und Corona-Virus-Erkrankungen

	Rota-Virus	Adeno-Virus	Calici-Virus	Astro-Virus	Corona-Virus
Genom	ds RNA	ds DNA	ss+RNA	ss+RNA	ss+RNA
Kb/Kbp	24	36–38	7,7	7,2	30
Durchmesser (nm)	80	80	27–32	30	80–16
Kapside	2	1, Fibern	1	1	1, Hülle
Genus	Rota-	Mastadeno-	Noro-, Sapo-	Astro-	Corona-
Stabilität	resistent	resistent	resistent		empfindlich
Impfstoff	+	-	-	-	-
Serotypen	Typen, Serotypen	Typ 40/41		8	2
Inkubationsperiode	1–3 Tage	8–10 Tage	1–3 Tage	2–3 Tage	3 Tage
Virusausscheidung	14 Tage	10–14 Tage	3–5 Tage ^x	3–5 Tage	?
Dauer der Krankheit	4–7 Tage	7–10 Tage	2–3 Tage	2–4 Tage	?
Häufigkeit	Winter Tropen: ganzjährig	ganzjährig	ganzjährig	Winter	ganzjährig
Säuglinge und Kleinkinder	häufig	häufig	selten	häufig	häufig
Kinder, Jugendliche und Erwachsene	Selten	Selten	Häufig	Selten	
Symptome	Diarrhoe Erbrechen (88%) Fieber (77%) Dehydration Bauchschmerzen (selten)	Diarrhoe Erbrechen Fieber Dehydration respiratorische Symptome	Übelkeit Erbrechen Fieber Dehydration Krämpfe Diarrhoe	Diarrhoe Erbrechen (aber leicht) Übelkeit Bauchschmerz	Diarrhoe
Züchtbarkeit	begrenzt	begrenzt	sehr begrenzt	+	(+)
Virusdiagnose	Antigen-ELISA, EM, RT-PCR	Antigen-ELISA, EM, PCR	RT-PCR	Antigen-ELISA, RT-PCR	RT-PCR, EM
Diarrhoe	wässrig	wässrig	wässrig	wässrig	wässrig/blutig
Anteil (bei Kindern)	70%	12%	8%	8%	

DD nichtentzündlich (EPEC, ETEC, Cholera): **kein Blut** im Stuhl. **entzündlich** (Shigellen, Salmonella Typhi, Campylobacter jejuni, Amöben, EHEC, EAggEC, Clostr. Difficile): **Blut im Stuhl**

^x z. T. langdauernd

IgG-Antikörper. Im Gegensatz zu IgA-Antikörpern verleihen intrauterin übertragene IgG-Antikörper keinen Schutz. Bei abgestillten Kindern findet man IgA-Antikörper bereits 1 Woche nach Beginn der Erkrankung im Darm. IgM-, IgA- und IgG-Antikörper treten später im Serum auf und mit niedrigen Titern.

Labordiagnose

Bei Rota-Viren ist mittels ELISA eine **Schnelldiagnose** im Stuhl möglich. Bei diesem Test werden die Viren durch gruppenspezifische Antikörper, die an die feste Phase gebunden sind, aus den Stuhlextrakten »herausgefischt«: »Antigen-ELISA«. Ferner

lassen sich Rota-Viren gut im Elektronenmikroskop darstellen und können mit einer RT-PCR nachgewiesen werden.

Für die serologische Typendiagnose eignet sich ein Hämagglutinations-Hemmungstest.

Therapie und Prävention

Die Prognose der Erkrankungen ist in den Industriestaaten gut. Entscheidend ist die **Substitution von Wasser mit Elektrolyten**: keine »Teepause«, sondern normale Ernährung! In den Entwicklungsländern sind die Rota-Infektionen in Verbindung mit der mangelhaften Ernährung und der ungenügenden Pflege die

Hauptursache für die hohe Säuglingssterblichkeit. Die fäkal-orale Übertragung deutet auf den besten Weg zur Verhütung: **optimale Allgemeinhygiene**. Auf diese Weise lassen sich Schmutz- und Schmierinfektionen sowie nosokomiale Infektionen verhindern. Die beste Vorbeugung besteht in sauberem Trinkwasser

und Stillen der Säuglinge. Zwei Lebendimpfstoffe sind jetzt zugelassen: »Rotarix« ist ein attenuiertes Humanrotavirus und »Rotateq« ist ein aus 5 Reassortanten bestehender Lebendimpfstoff.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung und Erregernachweis.

In Kürze			
Rotaviren Virus. Doppelstrang-RNA-Virus (11 Segmente) im Core mit Doppelkapsid und Enzymen: »Rad mit Speichen«. Replikation im Plasma der Zelle. Vorkommen und Übertragung. Rota-Viren sind im Tierreich weit verbreitet, beim Menschen meist Gruppe A mit mehreren Typen. Schmutz- und Schmierinfektion, verunreinigtes Trinkwasser; Ausscheidung 8–14 Tage; v. a. im Winter. Epidemiologie. Vorwiegend bei Kleinkindern, sonst sporadisch, erwachsene Viruszwischenträger. Reassortment, Rearrangement und Antigendrift als Ursache von Epidemien und Endemien. Pathogenese. Enteritis aboral fortschreitend, gestauchte und verbreiterte Dünndarmzotten mit Epithelverlust, schnelle Regeneration, Enterotoxin NSP4, vegetatives Nervensystem.			Klinik. Inkubationsperiode 1–3 Tage. Diarrhoe, Fieber, Erbrechen, Wasserverlust, Malabsorption. Immunität. Sekretorische IgA-Antikörper. Diagnose. Virus im Stuhl durch Antigen-ELISA, sowie ggf. durch EM, RT-PCR. Therapie. Symptomatisch, Flüssigkeits-, Glukose- und Salzinfusionen . Prävention. Allgemeine Hygiene, sauberes Trinkwasser, Stillen und Impfung der Säuglinge. Meldepflicht. Verdacht, Erkrankungen. Erregernachweis.

66.2 Weitere Gastroenteritis-Viren

66.2.1 Enteritische Adeno-Viren (Typ 40 und 41)

Steckbrief		
Erstmals wurden 1975 Adeno-Viren als Ursache einer Gastroenteritis beschrieben. Adeno-Viren vom Typ 40 und 41, aber auch die Typen 12, 18 und 31 können eine Gastroenteritis auslösen. Bei letzteren ist allerdings die Gastroenteritis nur Nebensymptom. Dies gilt z. B. auch für einige Picorna-Viren.		

Epidemiologie und Klinik

Die enteritischen Adeno-Viren 40 und 41 (Subgenus F) kommen nur beim Menschen vor. Sie werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch Schmierinfektion. Adeno-Viren werden in 4–12% aller Stuhlproben von Säuglingen, Kleinkindern und Kindern mit akuter Gastroenteritis nachgewiesen. Die Infektionen kommen ganzjährig vor. Sie betreffen vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder; bei Jugendlichen und Erwachsenen sind Erkrankungen seltener. Leitsymptome sind **Diarrhoe** und seltener Erbrechen und Fieber. Die Diarrhoe kann bis zu 10 Tage andauern. Zusätzlich werden respiratorische Symptome beobachtet. Eine Dehydratation ist selten.

Labordiagnose

Ein **Antigen-ELISA** dient zum Nachweis der Viruspartikel im Stuhl. Sonst: Nachweis durch EM oder PCR.

Therapie, Prävention

Flüssigkeits-, Glukose- und Salzinfusionen bei Dehydratation. Zur Prävention dienen allgemein-hygienische Maßnahmen. Keine »Teepause«!

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung und Erregernachweis.

66.2.2 Calici-Viren

Steckbrief		
Noro-Virus und Sapovirus stellen Genera in der Familie der Calici-Viren dar. Die Identifizierung des Norwalk-Virus als »kleine, runde Viruspartikel« erfolgte 1972 durch Immun-elektronenmikroskopie. Die Benennung des Virus erfolgte nach dem Ort Norwalk, Ohio (USA) unter Bezugnahme auf einen dort beobachteten Ausbruch von Gastroenteritis. Weitere Isolate sind das Sapporo-Virus, das Hawaii-Virus, das Snow-Mountain-Virus u. a. Sie gelten als die wichtigsten Erreger von Gastroenteritis der Erwachsenen. Einige Genotypen sind als Zoonosen anzusehen.		

Genom und Morphologie

Die Calici-Viren enthalten eine ss(+)-Strang-RNA mit 7,7 kb. Sie haben einen Durchmesser von 27–30 nm; ihre Kapsomeren sind derart angeordnet, dass in der Negativkontrastierung ein Muster entsteht, welches an eine kreisförmige Anordnung von nach außen gerichteten Tassen (Calix (lat.) Kelch) erinnert. Im Inneren erkennt man die Ikosaedersymmetrie.

Epidemiologie und Übertragung

Die hochkontagiösen Viren kommen im Stuhl des Menschen in sehr großer Menge vor. Sie sind durch Schmutz- und Schmierinfektion weltweit verbreitet und sehr umweltstabil. Infektionen und Erkrankungen kommen kaum in den ersten Lebensjahren vor, diese treten vielmehr erst bei Jugendlichen und Erwachsenen auf.

Calici-Viren sind sehr häufig die Ursache von Lokalepidemien in Familien, Heimen, Lagern, Schulen, Seniorenheimen u. ä.; es gibt dabei typische **Explosivepidemien**. Auch dies steht im Gegensatz zur Epidemiologie der Rota-Viren.

Das Virus ist auch als Ursache von Gastroenteritis-Fällen anzusehen, die durch **kontaminierte Lebensmittel** ausgelöst werden. So sind Salat, Muscheln, Krabben und Austern die Ausgangspunkte von Epidemien gewesen. Auch verunreinigte Wasserversorgungssysteme waren die Ursache von Calici-Virusepidemien. Eine jahreszeitliche Häufung von Infektionen gibt es nicht. In den USA sind im Erwachsenenalter zwei Drittel oder mehr aller Personen Antikörperträger; pro Jahr erkranken in den USA etwa 25 Mio. Personen.

Die **Übertragung** des Virus erfolgt fäkal-oral, häufig durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel, selten aerogen. Lang dauernde Ausscheidung (≥ 3 Wochen). Noro-Viren wurden bei Kälbern und Schweinen gefunden, ob eine Übertragung auf den Menschen vorkommt, ist nicht klar.

Pathogenese

Magen und Kolon der Erkrankten sind normal. Die Zotten des Jejunums erscheinen jedoch »gestaucht«, die Mukosa ist nur teilweise zerstört. Monozytäre Zellen und segmentierte Leukozyten werden in der Lamina propria festgestellt. Die interzellulären Spalten sind erheblich verbreitert; dies wird bereits 24 h nach der experimentellen Infektion beobachtet. Nach 2 Wochen sind alle Veränderungen verschwunden.

Klinik

Calici-Viren erzeugen nach einer Inkubationsperiode von 1–3 Tagen eine typische Diarrhoe, die häufig mit Erbrechen, Magendarmkrämpfen und Fieber verbunden ist, das Auftreten der Nebensymptome variiert jedoch. Die Stühle sind wässrig, aber nicht schleimig oder blutig. Malabsorption von Fett ist häufig.

Immunität

Im Verlauf von Infektionen entstehen Antikörper. Ob im Jejunum schützende Schleimhautantikörper auftreten, ist ungewiss. Die Immunität gegen eine Reinfektion scheint nur etwa 2 Monate anzudauern. Offenbar gibt es aber auch unspezifische Mechanismen, die eine Reinfektion verhindern.

Labordiagnose

Eine Labordiagnose geschieht am besten durch RT-PCR, ggf. durch einen Antigen-ELISA. Der Nachweis im EM ist schwierig (Immunoelektronenmikroskopie).

Prävention

Prophylaktisch ist strenge Allgemeinhygiene mit Desinfektion wichtig: Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäuser. Ggf. Isolierung von Kranken in Einzelzimmern.

Meldepflicht. Verdacht, Erkrankung, Erregernachweis. Gruppen-erkrankungen.

66.2.3 Astro-Viren

Astro-Viren sind seit 1975 bekannt. Die Viruspartikel tragen ihren Namen nach ihrem »Stern«-ähnlichen Kapsid mit 4 oder 6 Strahlen. Der Durchmesser beträgt 28 nm.

Das ss(+) -Strang-RNA-Genom enthält 7,2 kb. Das Virus vermehrt sich im Zytoplasma, es gibt 8 Serotypen, von denen Typ 1 am wichtigsten ist.

Die **Epidemiologie** gleicht z. T. der der Rota-Viren, v. a. sind junge Kinder befallen. Im Alter von einem Jahr sind 50% der Kinder seropositiv; das Virus ist verantwortlich für 5–10% aller Gastroenteritis-Fälle. Die Infektion wird fäkal-oral übertragen, auch innerhalb von Familien. Die Ausscheidung dauert 3–5 Tage.

Nach einer Inkubationsperiode von 1–4 Tagen macht sich eine leichte Erkrankung mit wässriger Diarrhoe, Erbrechen und wenig Fieber von 2–4 Tagen Dauer bemerkbar, vorwiegend bei Säuglingen und Kleinkindern.

Der Nachweis gelingt mit einem Antigen-ELISA im Stuhl, die RT-PCR ist jedoch empfindlicher.

66.2.4 Corona-Viren

Corona-Viren. Die 2 Genera der Corona-Viren rufen **Respirations-** oder/und **Gastrointestinalinfektionen** hervor. Neben den Vertretern des Genus Corona-Virus (► Kap. 59) gilt dies auch für das 2. Genus der Corona-Viridae, die **Toro-Viren**. Es gibt leichte und schwere Verlaufsformen. Der Stuhl kann **wässrig oder blutig** sein. Betroffen sind vorwiegend Kinder. Bei gestorbenen Kindern wurde pathohistologisch eine nekrotisierende Enterokolitis festgestellt. In den Zellen waren Viruspartikel zu erkennen; man hat Anhaltspunkte dafür, dass – wie bei der Cholera – das cAMP in seiner Aktivität beeinflusst und der Elektrolyttransport gestört wird.

Einzelheiten über Corona-Viren finden sich im ► Kap. 59. **Differenzialdiagnostisch** wichtig ist das »**Akute Abdomen**«.

Weitere »**kleine, rundliche Viruspartikel**«, die man zu den Calici- und Astro-Viren zählt, sind ebenso für Gastroenteritis verantwortlich, sie sind wenig untersucht.