Virusinfektionen

V. Schuster, H.W. Kreth

- 14.1 Herpes-simplex-Virus-Infektionen – 289
- 14.2 Varizella-Zoster-Virus-Infektionen – 291
- 14.3 Epstein-Barr-Virus-Infektionen – 293
- 14.4 Zytomegalievirusinfektionen – 296
- 14.5 Herpesvirus-Typ-6-Infektionen – 298
- 14.6 Herpesvirus-Typ-7-Infektionen – 298
- 14.7 Herpesvirus-Typ-8-Infektionen – 299
- 14.8 Hepatitis A – 299
- 14.9 Hepatitis B – 300
- 14.10 Hepatitis C – 302
- 14.11 Hepatitis D – 303
- 14.12 Hepatitis E – 304
- 14.13 Infektionen mit weiteren hepatotropen Viren – 304
- 14.14 Parvovirus-B19-Infektionen – 304
- 14.15 Gastrointestinale Virusinfektionen – 305
 - 14.15.1 Rotavirusinfektionen – 305
 - 14.15.2 Weitere viral verursachte Gastroenteritiden – 306
- 14.16 Adenovirusinfektionen – 307
- 14.17 Rhinovirusinfektionen – 309
- 14.18 Respiratory-Syncytial-Virus-Infektionen – 309

- 14.19 Infektionen durch humane Papillomaviren (HPV) – 310
- 14.20 Masern – 312
- 14.21 Röteln – 314
- 14.22 Mumps, Parotitis epidemica – 315
- 14.23 Slow-Virus-Erkrankungen – 316
 - 14.23.1 Subakute sklerosierende Panenzephalitis – 316
 - 14.23.2 Progressive Rötelnenzephalitis (PRP) – 317
 - 14.23.3 Progressive multifokale Leukoenzephalopathie – 317
 - 14.23.4 Übertragbare spongiforme Enzephalopathien (Prionerkrankungen) – 317
- 14.24 Tollwut (Rabies, Lyssa) – 318
- 14.25 Poliomyelitis – 318
- 14.26 Enterovirusinfektionen – 319
- 14.27 Parechovireninfektion – 320
- 14.28 Hantavirusinfektionen – 320
- 14.29 Frühsommermeningoenzephalitis – 321
- 14.30 HIV-Infektionen – 321
- 14.31 Influenza (Grippe) – 323
- 14.32 Parainfluenzavirusinfektionen – 324
- 14.33 Weitere atemwegsassoziierte Viren – 325

14.1 Herpes-simplex-Virus-Infektionen

■ Epidemiologie

Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV) treten ubiquitär auf. Die Ansteckung erfolgt bei Kindern überwiegend durch **virus-haltige Körperflüssigkeiten (Speichel)** und engen Körperkontakt, seltener auch durch Organtransplantation. Die Durchseuchung von HSV-1 schwankt zwischen 30% (Länder mit höherem Lebensstandard) und 90% (ärmere Länder). Die Häufigkeit von HSV-2-Infektionen korreliert mit der sexuellen Aktivität der jeweils untersuchten Bevölkerungsgruppe. Die **Inkubationszeit** beträgt 2–12 Tage.

■ Ätiopathogenese

Es existieren 2 Herpes-simplex-Viren, Typ 1 (HSV-1) und Typ 2 (HSV-2):

- Infektionen mit HSV-2 sind häufig mit Erkrankungen im **Genitalbereich** assoziiert. Insbesondere sind Infektionen des Feten oder **Neugeborenen** meist durch HSV-2 verursacht.
- HSV-1-Infektionen sind überwiegend im **Gesichtsbereich** lokalisiert.

HSV repliziert sich in Mukosazellen (v. a. Rachenraum, Genitalschleimhaut). Anschließend dringt das Virus in die Nervenendigungen von **peripheren sensorischen Nerven** ein und wandert in ihnen retrograd bis zu den **spinalen Hinterstrangganglien** (bei HSV-1 meist Ganglion des N. trigeminus, bei HSV-2 häufig Sakralganglien; **Abb. 14.1**). An diesem Ort liegt HSV in **latenter Form** vor (keine Produktion von infektiösem Virus) und **persistiert lebenslang** im Wirt. Durch verschiedene Faktoren (z. B. Immunsuppression, Stress) kann das Virus jederzeit **reaktiviert** werden.

Nach einer solchen Reaktivierung „wandert“ HSV anterograd über die peripheren sensorischen Nerven zur Mukosaoberfläche des entsprechenden Dermatoms und führt dort zur **Bläschenbildung** mit aktiver Virusreplikation (Herpes labialis, rekurrender Herpes genitalis). Entscheidend für die immunologische Bewältigung einer HSV-Infektion ist die **zelluläre Immunität**. Diaplazentar übertragene HSV-neutralisierende Antikörper können bei exponierten Neugeborenen eine HSV-Infektion u. U. verhindern oder zumindest die Schwere der Erkrankung abmildern. Dagegen können HSV-spezifische Antikörper weder rekurrende HSV-Erkrankungen noch exogene HSV-Infektionen verhindern.

Neonatale HSV-Infektionen Das Risiko einer HSV-Infektion für ein vaginal geborenes Neugeborenes beträgt im Falle einer **primären** HSV-Infektion der Mutter ca. 30–50%, im Falle einer **rekurrenden** HSV-Infektion der Mutter <3%. Die Übertragung erfolgt in bis zu 80% sub partu im Geburtskanal.

! Neonatale HSV-Infektionen sind immer symptomatisch und verlaufen häufig fatal.

Man unterscheidet 3 Formen:

- **Lokalisierte Infektionen** von Haut (bläschenförmiges oder bullöses Exanthem), Augen (Keratokonjunktivitis) und Schleimhäuten (Bläschen, Aphthen) treten bei maximal 70% der Neugeborenen auf.
- Eine **Enzephalitis** findet sich in 35% der neonatalen HSV-Infektionen (60% mit und 40% ohne zusätzliche Hautbeteiligung): neurologisch fallen die betroffenen Kinder durch fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Hyperexzitabilität, Lethargie, Tremor, Spastik, Koma und Temperaturlabilität auf.
- Die **disseminierte systemische Infektion** (insgesamt 25% aller neonatalen HSV-Infektionen) ist eine Multiorganerkrankung

Abb. 14.1 Pathogenese des Herpes zoster und des rekurrenden Herpes simplex. Oben: Nach Abklingen der Primärinfektion mit VZV (Varizellen) oder HSV (Gingivostomatitis oder primärer Herpes genitalis) wandern die Viren retrograd entlang der sensorischen Nerven zu den Spinalganglien des Rückenmarks, wo die Viren lebenslang persistieren. Unten: durch verschiedene Faktoren (z. B. Immunsuppression) kann VZV und HSV reaktiviert werden. Beide Viren wandern anschließend entlang der sensorischen Nerven zu Haut- bzw. Schleimhaut (Dermatom), wo es zur lokalen Virusvermehrung und Ausbildung von Bläschen kommt: Herpes zoster bei VZV, Herpes labialis oder genitalis bei HSV

und betrifft das ZNS (60–75%), die Lungen, die Leber, die Nebennieren, die Haut und/oder die Schleimhäute (ca. 80%). Diese schwerste Verlaufsform manifestiert sich klinisch durch Irritabilität, Krampfanfälle, Lethargie, Erbrechen, Apnoen, Zyanose, Ateminsuffizienz, schwere Blutungen, Ikterus, Schock sowie häufig durch ein bläschenförmiges, z. T. zosterähnliches, generalisiertes Exanthem.

Der Erkrankungsbeginn liegt meist in der 1. Lebenswoche, Spätmanifestationen sind aber in seltenen Fällen bis zur 6. Lebenswoche möglich.

Intrauterine Herpes-simplex-Virusinfektion In seltenen Fällen kann es zu einer diaplazentaren, hämatogenen HSV-Infektion des Feten (überwiegend HSV-2) kommen. Betroffene Kinder sind meist hypotroph (85%), fast alle zeigen kurz nach Geburt ein bläschenför-

■ **Abb. 14.2** Gingivostomatitis (Stomatitis aphthosa) bei einem 5½ Jahre alten Jungen

miges oder bullöses Exanthem. Bei $\frac{2}{3}$ der Patienten findet sich eine schwere **Mitbeteiligung des ZNS** (Mikrozephalus, Krampfanfälle, intrakranielle Verkalkungen, Chorioretinitis).

Mukokutane HSV-Infektionen Die **Gingivostomatitis** (Stomatitis aphthosa; ■ Abb. 14.2) tritt meist im Kleinkindesalter auf. Nach einer Inkubationszeit von nur wenigen Tagen beginnt eine akute, oft hochfieberhafte Erkrankung mit ausgeprägter submandibulärer und zervikaler **Lymphadenopathie**. Zeitgleich treten zahlreiche Bläschen, schmerzhaftes Aphthen und Ulzerationen auf der Wangenschleimhaut, dem Zahnfleisch, der Zunge, dem Gaumen sowie auf den Lippen und perioral auf. Betroffene Kinder verweigern Essen und Trinken aufgrund der bestehenden **Schmerzhaftigkeit**. Die akute Symptomatik dauert im allgemeinen 4–5 Tage an und bildet sich dann langsam zurück. Die Kinder können allerdings für bis zu 3 Wochen infektiöses Virus über den Speichel ausscheiden. Bei älteren Jugendlichen kann eine HSV-Primärinfektion auch ein **mononukleoseähnliches Krankheitsbild** verursachen.

In vorgeschädigten Hautarealen (Verletzung, Verbrennung) kann es nach Kontakt mit infektiösem HSV-haltigem Material zu lokalen, unterschiedlich schweren Hautinfektionen mit Ausbildung von HSV-typischen, in Gruppen stehenden linsengroßen bläschenförmigen Effloreszenzen kommen, die verkrusten, eintrocknen und meist innerhalb einer Woche verschwinden. Bei vorbestehender Neurodermitis kann sich ein Ekzema herpeticum (■ Abb. 14.3) ausbilden. Gefürchtet sind bakterielle Superinfektionen der Effloreszenzen.

Die **HSV-Keratokonjunktivitis** geht klinisch einher mit vermehrtem Tränenfluss, Chemosis und Lichtscheu. Gefürchtet ist v. a. die Mitbeteiligung der Hornhaut (Narbenbildung).

➤ **Bei der HSV-Keratokonjunktivitis ist immer ein Ophthalmologe hinzuzuziehen.**

Eine primäre symptomatische **HSV-Infektion im Genitalbereich** (Vulvovaginitis, Balanitis), die klinisch mit Fieber, lokalen Bläschen und Ulzera sowie lokaler Lymphadenopathie einhergeht, betrifft überwiegend ältere Jugendliche und Erwachsene. Die Ansteckung mit dem Virus (meist HSV-2) erfolgt praktisch ausschließlich durch Geschlechtsverkehr.

Herpesenzephalitis Dieses schwerste Krankheitsbild tritt nach einer HSV-Primärinfektion (ca. 30%) oder häufiger nach einer HSV-Reaktivierung (ca. 70%) auf. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Infektion mit HSV-1, bei Neugeborenen auch mit HSV-2.

■ **Abb. 14.3** Ekzema herpeticum bei einem 5 Monate alten weiblichen Säugling

Die Infektion beginnt mit unspezifischen Symptomen (Fieber, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl). Nach 1–7 Tagen kommt es zu einer **progressiven neurologischen Symptomatik** (fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten, Vigilanzstörungen) bis hin zum Koma. Unbehandelt versterben 70% der Patienten. Verschiedene genetische Faktoren prädisponieren für eine Herpesenzephalitis (u. a. Mutationen in den Genen *STAT1*, *NEMO*, *TLR3*, *TRAF3*, *Trif* und *UNC-93B*).

Bildgebende Verfahren (kraniales CT oder MR) und EEG zeigen im „typischen“ Fall fokale Veränderungen uni- oder bilateral v. a. im Bereich der Temporallappen. Im Liquor findet sich meist eine Pleozytose (überwiegend Lymphozyten) und eine starke Eiweißserhöhung. In bis zu 85% ist der Liquor als Folge der ausgedehnten Nekrosen im ZNS hämorrhagisch. Im Frühstadium einer HSV-Enzephalitis kann der Liquor noch vollkommen unauffällig sein.

Die **Aciclovirtherapie** hat die Letalität auf ca. 29% gesenkt. Eine vollständige Ausheilung ohne Residualfolgen findet sich in 38% der mit Aciclovir behandelten Enzephalitispatienten, bei Kindern liegt der Prozentsatz höher. Bei unbehandelten Patienten mit einer Herpesenzephalitis dagegen kommt es nur in 2,5% der Fälle zu einer Restitutio ad integrum. Chronisch rezidivierende Verläufe, auch bei mit Aciclovir behandelten Patienten, kommen gelegentlich vor.

Herpesmeningitis In seltenen Fällen führt eine HSV-Infektion (meist HSV-2) auch zu einer aseptischen lymphozytären **Meningitis** (Mollaret-Meningitis), die rekurren kann, meist aber eine gutartige Prognose hat.

Rekurrierende HSV-Infektionen Nach Primärinfektion (Gingivostomatitis, Keratokonjunktivitis, Herpes genitalis) persistiert HSV lebenslang in latent infizierten sensiblen Spinalganglien (■ Abb. 14.1). Hier kann das Virus jederzeit reaktiviert werden, mit der klinischen Folge eines **Herpes labialis** (■ Abb. 14.4), einer **Keratitis dendritica** oder eines **rekurrierenden Herpes genitalis**.

HSV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten Bei Kindern mit eingeschränkter zellulärer Immunität (z. B. immunsuppressive Therapie) können sowohl HSV-Primärinfektionen als auch Reaktivierungen schwer und disseminiert verlaufen. Häufig sind der

■ **Abb. 14.4** Herpes labialis bei einem 8 Jahre alten Mädchen

Ösophagus, der Gastrointestinaltrakt, der Respirationstrakt (Pneumonie), das ZNS (Enzephalitis) und andere Organe (Leber, Nieren, Milz, Nebennieren) betroffen.

■ Diagnose

Häufig kann die Diagnose einer Herpesinfektion der Haut oder der Schleimhäute aufgrund der typischen Herpeseffloreszenzen **klinisch** gestellt werden. In Zweifelsfällen wird HSV leicht aus Bläscheninhalt, Schleimhautabstrichen und biotischem Material isoliert. Methode der Wahl für die Diagnose einer HSV-Enzephalitis ist der **HSV-Genomnachweis** im Liquor mittels Polymerasekettenreaktion.

Der serologische Nachweis von spezifischen **HSV-Antikörpern** im Serum oder Liquor spielt in der Frühdiagnostik von HSV-Infektionen nur eine sekundäre Rolle. Bei einer unklaren Enzephalitis kann der Nachweis von intrathekal produzierten HSV-Antikörpern am Tag 7–10 nach Auftreten der Symptome die Ursache der Erkrankung nachträglich beweisen.

■ Therapie

Mittel der Wahl bei HSV-Infektionen im Kindesalter ist das Nukleosidanalogon **Aciclovir**.

Zur Behandlung von **neonatalen HSV-Infektionen** sowie der **Herpesenzephalitis** wird Aciclovir in einer Dosierung von 3-mal 15(–20) mg/kgKG/Tag i.v. (Frühgeborene nur 2-mal 10 mg/kgKG/Tag i.v.) für mindestens 14, besser 21 Tage eingesetzt. Bei zu kurzer Aciclovirtherapie einer HSV-Enzephalitis (<14 Tage) kann es zu Rezidiven kommen. Neugeborene mit HSV-Infektion und neurologischer Beteiligung sollten im Anschluss an die i.v.-Aciclovirtherapie eine orale Suppressionstherapie mit 3×300 mg/m² KÖ Aciclovir über 6 Monate erhalten. Hierdurch wird das Outcome hinsichtlich der neurologischen Entwicklung verbessert.

➤ **Bei klinischem Verdacht auf Herpesenzephalitis beginne man sofort mit einer ausreichend hoch dosierten intravenösen Aciclovirtherapie, ohne die endgültige Labordiagnostik abzuwarten.**

Eine **Stomatitis aphthosa** oder ein **Herpes labialis** beim immunkompetenten Kind wird im Normalfall nur symptomatisch (z. B. mit Bepanthenlösung oder -salbe) behandelt. Bei allen komplizierten HSV-Infektionen einschließlich dem Herpes genitalis ist Aciclovir derzeit das Mittel der Wahl (i.v., oral, topisch). Bei aciclovirresistenten HSV-Stämmen (immunsupprimierte Patienten) kann ein Therapieversuch mit Foscarnet unternommen werden.

Für die topische Behandlung einer **HSV-Keratokonjunktivitis** stehen verschiedene wirksame Medikamente zur Verfügung wie Aciclovir-Augensalbe und Trifluridinaugentropfen. Die Therapie muss immer in enger Zusammenarbeit mit einem diesbezüglich

erfahrenen Augenarzt erfolgen. Bei Patienten >18 Jahren kann ein genitaler Herpes (Primärinfektion, Rezidive) auch mit Famciclovir oder Valaciclovir behandelt werden.

■ Prophylaxe

Bei **Schwangeren** mit **aktiver** genitaler Herpesinfektion (sowohl HSV-Erstinfektion als auch -Rezidiv) am Geburtstermin sollte die Geburt durch **Kaiserschnitt** erfolgen, sofern der Blasensprung nicht länger als 4–6 h zurückliegt. Bei Frauen mit rezidivierendem Herpes genitalis in der Spätschwangerschaft senkt eine orale Aciclovir- oder Valganciclovirtherapie die Häufigkeit von HSV-2-Rezidiven zum Zeitpunkt der Geburt. Mütter mit florider HSV-1-Infektion dürfen nur dann stillen, wenn die Brust frei von frischen HSV-Effloreszenzen ist und andere aktive Läsionen abgedeckt sind. Familienangehörige mit floridem Herpes labialis müssen beim Besuch eines Neugeborenen immer einen Mundschutz tragen und dürfen das Kind nicht küssen. Die labialen Herpesläsionen müssen außerdem vorher mit Aciclovirsalbe abgedeckt werden. Eine **Langzeitchemoprophylaxe** mit Aciclovir kann bei immunsupprimierten und transplantierten Patienten die Häufigkeit (und Schwere) von HSV-Infektionen und -Reaktivierungen signifikant senken.

14.2 Varizella-Zoster-Virus-Infektionen

■ Epidemiologie

Varizella-Zoster-Virus (VZV) kommt ubiquitär vor und ist **hochkontagiös**. Eine Krankheitshäufung findet sich in den späten Wintermonaten und im Frühjahr. Varizellen treten vorwiegend im Kindesalter auf; bis zum 16. Lebensjahr sind über 90% aller Kinder infiziert.

Die **Ansteckung** mit VZV erfolgt meist durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch, seltener aerogen. Die **Infektiosität** bei Varizellen beginnt 1–2 Tage vor Auftreten des Exanthems und endet ca. 5 Tage nach Exanthemausbruch (immunkompetente Kinder). Der Herpes zoster ist weniger kontagiös als Varizellen. Der Kontakt mit einem Zosterpatienten führt bei einer seronegativen Person zu Windpocken. Die **Inkubationszeit** bei Varizellen beträgt meist **2 Wochen** (10–28 Tage).

■ Ätiopathogenese

VZV gehört zur Gruppe der **Herpesviren**. Eintrittspforte für VZV sind die Schleimhäute der oberen Atemwege. Nach initialer Virusvermehrung tritt nach 3–4 Tagen eine erste **Virämie** auf. Hierbei wird VZV in **T-Zellen** über den Blutstrom im ganzen Körper verteilt. In Leber und Milz findet anschließend eine massive Virusvermehrung statt. Am Tag 6–7 post infectionem (p. i.) kommt es zur 2. Virämie: hierbei wird VZV auch in die Peripherie zur Haut und zu den Schleimhäuten transportiert. Infizierte **Haut- und Schleimhautzellen** gehen bei der Infektion zugrunde, es bilden sich die typischen Bläschen mit virushaltigem Inhalt.

Nach Abklingen der Varizellen wandert VZV retrograd entlang der peripheren **sensorischen Nerven** zu den **Spinalganglien** des Rückenmarks (N. trigeminus, thorakale Ganglien u. a.), wo das Virus lebenslang **persistiert** (■ Abb. 14.1). In diesen Spinalganglien liegt eine latente VZV-Infektion vor, d. h. es wird kein komplettes Virus produziert. VZV kann bei nachlassender zellulärer Immunität sowie durch noch unbekannte Mechanismen jederzeit **reaktiviert** werden: VZV wandert nun entlang der sensorischen peripheren Nerven anterograd an die Hautoberfläche, wo es im Bereich der betroffenen Dermatome zur Virusvermehrung mit Bläschenbildung (Herpes zoster) kommt.

Abb. 14.5 Varizelleneffloreszenzen. a Bei einem 6-Jährigen; b Bei einem 5-Jährigen

Im Gegensatz zu **Varizellen**, bei denen es im Rahmen der 2. Virämie zu einem schubweisen Auftreten von Bläschen kommt (**Sternenhimmelbild** mit verschiedenen Stadien von Effloreszenzen), befinden sich die Bläschen beim Herpes zoster im gleichen Entwicklungsstadium: es liegt ein **uniformes Exanthem** vor.

Für die immunologische Kontrolle einer VZV-Infektion ist das **zelluläre Immunsystem** entscheidend. VZV-neutralisierende Antikörper können die Schwere des Verlaufs von Varizellen abmildern und u. U. auch eine VZV-Infektion verhindern, insbesondere dann, wenn sie vor Eintritt der primären Virämie verabreicht werden.

➤ **Windpocken treten nur einmal im Leben auf. Zweiterkrankungen sind sehr selten (ca. 1–2%).**

Varizellen (Windpocken) Meist manifestieren sich Windpocken als typisches **bläschenförmiges Exanthem** (Abb. 14.5) mit nur leichtem Fieber in den ersten 2–3 Krankheitstagen. Die Effloreszenzen treten zunächst v. a. im Gesicht, am behaarten Kopf, und am Stamm auf, weniger häufig kommt es zu einer zentrifugalen Ausbreitung auf die Extremitäten. Die Handinnenflächen sind meist ausgespart.

Frisch aufgetretene **Bläschen**, die klare virushaltige Flüssigkeit enthalten, trocknen rasch ein und bilden häufig **Krusten**. Daneben treten immer wieder neue Bläschen auf. Diese Hautveränderungen entwickeln sich **schubweise** mit einer Dauer von bis zu 8 Tagen und sind oft von einem starken Juckreiz begleitet. Durch Kratzen kann es in betroffenen Hautregionen zu Exkorationen und späterer Narbenbildung kommen.

➤ **Charakteristisch für Varizellen ist das Nebeneinander von alten, eingetrockneten und frischen Effloreszenzen unterschiedlicher Größe („Sternenhimmelmuster“).**

Neben der Haut sind auch die Mund- und Genitalschleimhaut sowie die Konjunktiven häufig betroffen. Häufigste **Komplikationen** bei Varizellen sind:

- bakterielle Superinfektionen der VZV-Effloreszenzen (v. a. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*)
- Atemwegserkrankungen (Pneumonie, Bronchitis) und Otitis media,
- neurologische Komplikationen (Meningitis, Zerebellitis, Enzephalitis, zerebrale Insulte).

Die **Zerebellitis** (Häufigkeit ca. 1:4.000) manifestiert sich in Form einer mehr oder weniger ausgeprägten Ataxie am Ende der 1. oder

zu Beginn der 2. Woche nach Auftreten der ersten Varizelleneffloreszenzen. Die Prognose ist gut, die Symptome können u. U. einige Wochen andauern.

Bei der **Enzephalitis** (Häufigkeit ca. 1:10.000), die bereits früher im Verlauf der Varizellen auftritt und die im Allgemeinen eine schlechtere Prognose hat, kommt es zu schweren Krampfanfällen und Bewusstlosigkeit mit Exitus letalis oder ausgeprägten Defektheilungen. **Zerebrale Insulte** in Form von akut auftretenden Hemiplegien können erst nach monatelanger Latenz nach einer VZV-Infektion auftreten. Andere seltene Komplikationen sind peri-/parainfektöse thrombozytopenische Purpura (ITP), Purpura fulminans, Myokarditis, Arthritis, Nephritis und Reye-Syndrom.

Bei **zellulären Immundefekten** und **Immunsuppression** (Organtransplantation, HIV-Infektion, immunsuppressive Therapie, maligne Grunderkrankungen) kommt es bei Kindern häufig zu schweren progressiven Varizellen mit viszeraler Beteiligung wie Pneumonie, Meningoenzephalitis, Hepatitis und Pankreatitis. Die Letalität beträgt bis zu 20%.

Varizellenembryofetopathie (koninatales Varizellensyndrom) Varizellen im 1. und 2. Schwangerschaftstrimenon (v. a. in der 13.–20. Schwangerschaftswoche) führen in bis zu 2% zu einem konnatalen Varizellensyndrom (CVS) mit Hautnarben, Gliedmaßenhypoplasien, Dystrophie, Katarakt sowie ZNS-Schädigungen (Abb. 14.6). Varizellen während der Schwangerschaft (v. a. in der 16.–33. Schwangerschaftswoche) können außerdem (in über 1%) zum Auftreten eines Herpes zoster im ersten Lebensjahr führen. Ein Herpes zoster bei einer immunkompetenten Schwangeren dagegen führt nur extrem selten zu einer konnatalen oder neonatalen VZV-Infektion.

Neonatale Varizellen ▶ Kap. 4.

Herpes zoster Der Herpes zoster (Abb. 14.7) ist die klinische Manifestation einer **VZV-Reaktivierung**. Er kommt bei Kindern sehr viel seltener vor als bei Erwachsenen. In den meisten Fällen tritt der Zoster unilateral in Form von multiplen uniformen Bläschen in einem oder mehreren Dermatomen auf. Häufig sind die Versorgungsgebiete der thorakalen Nerven („Gürtelrose“) oder des N. trigeminus (Zoster ophthalmicus, Zoster oticus) betroffen. Neuralgiforme Schmerzen können dem Exanthem um mehrere Tage vorausgehen. Weitere systemische Manifestationen außer leichtem Fieber sind selten. Der Verlauf ist meist gutartig. Die **postzosterische Neuralgie** ist bei Kindern selten.

■ **Abb. 14.6** Varizellenembryofetopathie bei einem männlichen Neugeborenen: Hautnarben im Bereich abdominalen Dermatome rechts

Ein Herpes zoster wird gehäuft bei seropositiven Kindern mit Leukämien, Lymphomen sowie fortgeschrittener HIV-Infektion beobachtet. Ein **disseminierter Herpes zoster** (Zoster generalisatus) kann bei immunsupprimierten Patienten auftreten. Gefürchtet ist die viszerale Beteiligung mit Pneumonie, Meningoenzephalitis und Hepatitis.

■ Diagnose

Die Diagnose von Windpocken oder eines Herpes zoster wird **klinisch** gestellt. VZV kann aus Bläscheninhalt oder virushaltigen Körperflüssigkeiten (Liquor, Blut) mittels Polymerasekettenreaktion oder durch kulturelle Anzucht nachgewiesen werden. Die serologische Untersuchung auf VZV-spezifische Antikörper erfolgt mittels ELISA oder indirekter Immunfluoreszenz.

■ Therapie

Gegen den Juckreiz hilft **symptomatisch** die lokale Anwendung von Lotion alba, falls erforderlich auch die Gabe eines Antihistaminikums.

Wirksames Virostatikum bei VZV-Infektionen ist **Aciclovir**. Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit (15–30%) muss die Substanz immer ausreichend hoch dosiert werden, d. h. 3-mal 10(–15) mg/kgKG/Tag i.v. (maximal 2,5 g/Tag) oder in Ausnahmefällen 4-mal 20 mg/kgKG/Tag p.o. (maximal 3,2 g/Tag) für 5–10 Tage. Varizellen bei immunkompetenten Kindern werden im Allgemeinen nicht virostatisch behandelt. Bei zu erwartenden schweren Varizellen kann durch frühzeitige Behandlung mit Aciclovir innerhalb der **ersten 24 h** nach Auftreten des Exanthems die Schwere der Erkrankung deutlich gemildert werden. Durch Aciclovirgabe in der späten Inkubationszeit (Tag 6–10) kann der Ausbruch von Varizellen u. U. unterdrückt werden bzw. es treten nur noch mitigierte Varizellen auf.

Indikationen für eine Aciclovirtherapie sind:

- Varizellen bei **Frühgeborenen** in den ersten 6 Lebenswochen,
- neonatale Varizellen mit Exanthembeginn zwischen dem 5. und 12. Lebenstag,
- floride Varizellen bzw. ein Herpes zoster bei **immunsupprimierten** Kindern und Jugendlichen.

Bei Patienten über 18 Jahren kann ein Herpes zoster auch mit **Famciclovir** oder **Valaciclovir** behandelt werden.

■ Prophylaxe

VZV-Immunglobulin kann eine VZV-Infektion entweder verhindern oder abmildern, sofern es innerhalb von 24 h bis maximal 72 h

■ **Abb. 14.7** Herpes zoster im Versorgungsbereich des N. trigeminus bei einem Kleinkind mit akuter lymphatischer Leukämie

nach Exposition verabreicht wird. Es sollte nach Möglichkeit ein i.v. zu applizierendes Präparat eingesetzt werden. Folgender Personenkreis sollte nach Varizellenexposition eine Prophylaxe erhalten:

- seronegative Schwangere,
- Neugeborene von Müttern, bei denen Varizellen um den Geburtszeitpunkt (5 Tage vor bis 2 Tage nach Entbindung) auftraten,
- Frühgeborene seronegativer Mütter sowie alle sehr unreifen Frühgeborenen (<28 Gestationswochen und/oder <1.000 g) innerhalb der ersten 6 Lebenswochen,
- seronegative abwehrgeschwächte Kinder.

Stationäre Kinder mit floriden Varizellen (aber auch mit Herpes zoster) sind solange zu **isolieren** (oder zu kohortieren), wie frische Bläschen auftreten (in der Regel bis 5 Tage nach Auftreten des Exanthems). Seronegative Patienten müssen vom 8.–21.(–28.) Tag nach einer VZV-Exposition isoliert, oder – sofern medizinisch vertretbar – nach Hause entlassen werden.

Alle Kinder sollten ab dem 11. Lebensmonat gegen Windpocken (1. von 2 Dosen) geimpft werden (► Kap. 17).

➤ **Varizellen sind seit 2012 meldepflichtig!**

14.3 Epstein-Barr-Virus-Infektionen

■ Epidemiologie

Epstein-Barr-Virus (EBV) kommt ubiquitär vor. Abhängig von Lebensstandard und Hygieneverhältnissen infiziert sich in ärmeren Ländern ein Großteil der Bevölkerung bereits im frühen Kleinkindesalter, während in reichen Industrieländern eine EBV-Infektion gehäuft erst im Adoleszentenalter („Kusskrankheit“) auftritt. Eine infektiöse Mononukleose tritt nur einmal im Leben auf, Zweitmanifestationen sind extrem selten.

Die Ansteckung erfolgt überwiegend durch **infektiösen Speichel**, selten durch **Organtransplantation** oder **Bluttransfusionen**. Die Ausscheidung von infektiösem EBV im Speichel kann auch nach Verschwinden der Krankheitssymptome noch Monate oder Jahre

■ **Abb. 14.8** Aktivierte T-Lymphozyten (Pfeiffer-Zellen, lymphatische Reizformen) im Liquor bei einem Patienten mit schwerer infektiöser Mononukleose und EBV-Meningoenzephalitis

andauern. Diaplazentar übertragene mütterliche Antikörper gegen EBV bilden einen gewissen Nestschutz des Säuglings während des 1. Lebenshalbjahrs. Konnatale EBV-Infektionen nach einer Primärinfektion einer Schwangeren sind eine Rarität.

■ Ätiopathogenese

EBV gehört zur Gruppe der **Herpesviren**. Eintrittspforte für EBV ist der Rachenraum (Waldeyer-Rachenring, Tonsillen), wo das Virus zu einer sog. lytischen Infektion des lymphoepithelialen Gewebes (B-Zellen, Epithelzellen) mit anschließender Produktion von infektiösem EBV führt (**invasive Phase**). Im weiteren Verlauf (nach ca. 2 Wochen) kommt es zur **Virämie** oder mehreren virämischen Phasen. Hierbei werden EBV-infizierte B-Zellen über den Blutstrom in andere Organe (Leber, Milz, Knochenmark, Lymphknoten, evtl. ZNS) transportiert, erst nach einer **Inkubationszeit** von **10–50 Tagen** treten die klinische Symptome auf.

In den im Blut **zirkulierenden B-Zellen** kommt es zunächst noch zu einer lytischen EBV-Infektion mit Produktion von infektiösem Virus, später liegt nur noch eine sog. **latente Infektion** vor, d. h. es werden nur noch wenige Virusantigene (Kernantigene EBNA1–6 und Membranantigene LMP1 und 2) exprimiert. Diese B-Zellen werden hierdurch zu lymphoblastoiden Zellen „**transformiert**“ und erwerben die Fähigkeit zur unbegrenzten Teilung und Vermehrung (**Immortalisation**).

Beim immunkompetenten Menschen werden nach einer EBV-Infektion rasch aktivierte **zytotoxische T-Zellen** vom CD8+-Typ gebildet, die selektiv nur die EBV-infizierten B-Zellen weitestgehend eliminieren. Diese aktivierten T-Zellen bilden einen großen Anteil der typischen „**Pfeiffer-Zellen**“ (syn. lymphatische Reizformen, Virozyten) und der teilweise extremen Lymphozytose im Blutbild von Patienten mit akuter infektiöser Mononukleose (■ Abb. 14.8).

Nach durchgemachter EBV-Infektion **persistiert** EBV lebenslang in ruhenden **B-Zellen** im Knochenmark. EBV kann in diesen Zellen jederzeit **reaktiviert** werden. Bei eingeschränkter zellulärer Immunität (z. B. nach medikamentöser Immunsuppression, Aids) können sich diese B-Zellen – abhängig vom Ausmaß der Immunsuppression – expandieren und so zu schweren **lymphoproliferativen Krankheitsbildern** und **B-Zelllymphomen** führen.

■ Klinik

Die Ausprägung und die Dauer der klinischen Symptomatik bei infektiöser Mononukleose sowie assoziierter Komplikationen sind

■ **Abb. 14.9** Zervikale Lymphknotenschwellung bei einem 18 Jahre alten Patienten mit akuter infektiöser Mononukleose

■ **Abb. 14.10** Tonsillopharyngitis mit Fibrinbelägen bei einem Patienten mit infektiöser Mononukleose

in erster Linie von der **Immunreaktion des Wirts** abhängig. Bei Patienten mit eingeschränkter Immunität kann die Symptomatik schwächer ausgeprägt sein oder gänzlich fehlen. Weiterhin ist die Symptomatik altersabhängig: bei kleinen Kindern kann eine EBV-Primärinfektion wie ein hochfieberhafter Infekt oder auch völlig inapparent verlaufen.

Akute infektiöse Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber) Die infektiöse Mononukleose ist v. a. eine Erkrankung des Adoleszenten und jungen Erwachsenen (Altersgipfel 15–19 Jahre), die das Allgemeinbefinden für Wochen stark beeinträchtigen kann. In dieser Altersgruppe manifestiert sich die Erkrankung nach einer häufig ca. 2-wöchigen Inkubationszeit typischerweise durch hohes re- oder intermittierendes Fieber für wenige Tage bis 2 Wochen, in seltenen Fällen auch bis zu 6 Wochen. Hinzu kommt immer eine generalisierte Lymphknotenschwellung, die im Halsbereich und im Kieferwinkel besonders ausgeprägt ist („Stiernacken“; ■ Abb. 14.9). Die **Lymphadenopathie** bildet sich meist nach der 2. Krankheitswoche langsam zurück.

■ **Tab. 14.1** Komplikationen bei infektiöser Mononukleose

Blut	Hämolytische und aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, virusassoziiertes Hämophagozytosesyndrom (VAHS)
ZNS	Meningoenzephalitis, Zerebellitis, Guillain-Barré-Syndrom, Hirnnervenparesen, Neuritiden, Querschnittmyelitis, psychotische Krankheitsbilder („Alice-im-Wunderland-Syndrom“)
Herz	Myo- und Perikarditis
Respirations-trakt	Obere Atemwegsobstruktion, lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP), Pleuritis
Haut	Exanthem (v. a. nach Ampicillingabe), Kälteurtikaria, Vaskulitis, Akrozyanose, Gianotti-Crosti-Syndrom
Nieren	Interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis
Leber	Hepatitis, Leberversagen
Milz	Ruptur
Intestinaltrakt	Pankreatitis
Immunsystem ^a	Anergie, Hypo- und Hypergammaglobulinämie, lymphoproliferative Krankheitsbilder, maligne B- und T-Zelllymphome

^a Meist in Verbindung mit einer bereits bestehenden (primären oder sekundären) Immundefizienz

In 70–90% tritt initial eine ausgeprägte **Tonsillopharyngitis** mit Fibrinbelägen (■ Abb. 14.10) auf, die in der 2. Krankheitswoche meist rasch abheilt. Eine Splenomegalie findet sich bei 50–60% der Patienten in der 2. und 3. Krankheitswoche. Seltener (15–25%) ist eine Hepatitis mit und ohne Ikterus. In 5–10% treten meist flüchtige morbilliforme Exantheme auf.

! Cave

Werden Patienten mit Mononukleose mit Ampicillin behandelt, tritt in bis zu 100% ein meist sehr ausgeprägtes makulopapulöses Exanthem auf.

■ Komplikationen

Komplikationen einer infektiösen Mononukleose können praktisch alle Organsystem betreffen (■ Tab. 14.1). Das ZNS ist dabei am häufigsten betroffen (ca. 5%).

Akute fatale Mononukleose In seltenen Fällen verläuft eine infektiöse Mononukleose im Kindesalter fulminant und tödlich. In fast 90% tritt hierbei eine schwere Hepatitis auf, sehr häufig ist auch eine **Meningoenzephalitis**. Sind Jungen betroffen, kann als Prädisposition für diese schwere Verlaufsform der Immundefekt „X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung“ (XLP) vorliegen.

Chronisch-aktive EBV-Infektion Die chronisch-aktive EBV (CAEBV)-Infektion, die überwiegend im asiatischen Raum beobachtet wird, ist durch eine **rezidivierende Mononukleosesymptomatik** über viele Monate bzw. Jahre, dem zusätzlichen Auftreten von ungewöhnlichen Komplikationen wie z. B. Koronaraneurysmen, Überempfindlichkeit gegenüber Moskitostichen und einer Hydroa

■ **Abb. 14.11** Blut Hämolytische und aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, virusassoziiertes Hämophagozytosesyndrom (VAHS) oder Auftreten spezifischer Antikörper während und nach einer unkomplizierten EBV-Primärinfektion

vacciniforme sowie einem stark erhöhten Lymphomrisiko charakterisiert. Die Prognose ist schlecht. Eine etablierte Therapie existiert nicht.

Lymphoproliferative Krankheitsbilder Kinder und Jugendliche mit **angeborenen zellulären Immundefekten** (X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung, XLP u. a.), aber auch mit **erworbenem Immundefizienz** (Organtransplantation, immunsuppressiver Therapie, HIV-Infektion) zeigen eine eingeschränkte Immunkompetenz gegenüber EBV. Hierdurch kommt es zu einer Verschiebung des Virus-Wirt-Gleichgewichts zugunsten des Virus. EBV-infizierte B-Zellen können daher unkontrolliert auswachsen und zu polyklonalen B-Zell-Lymphoproliferationen bis hin zu monoklonalen malignen Lymphomen führen. Die Häufigkeit dieser Komplikationen ist direkt abhängig von der Schwere der Immunsuppression.

EBV-assoziierte maligne Erkrankungen EBV findet sich zu 100% in Tumorzellen des endemischen **Burkitt-Lymphoms** und des Nasopharynxkarzinoms. Darüber hinaus lässt sich das Virus in geringerer Häufigkeit auch in anderen Malignomen (M. Hodgkin, B- und T-Zell-Lymphome) nachweisen. Die Rolle von EBV in der Tumorentstehung und/oder -progression ist noch weitgehend unbekannt.

■ Diagnose

Die infektiöse Mononukleose kann meist **klinisch** diagnostiziert werden.

Labor Im **Blutausstrich** lassen sich typischerweise zahlreiche aktivierte T-Lymphozyten (Pfeiffer-Zellen) nachweisen (■ Abb. 14.8). In Zweifelsfällen wird bei immunkompetenten Patienten die Diagnose **serologisch** gesichert (■ Abb. 14.11). Der Mononukleose-schnelltest zum Nachweis von heterophilen Antikörper ist im Kindesalter sehr wenig sensitiv und spielt in der Pädiatrie keine Rolle. Die Bestimmung der **Viruslast im Blut** mittels Polymerasekettenreaktion ist bei immunsupprimierten Patienten mit EBV-assoziierten lymphoproliferativen Krankheitsbildern sinnvoll.

■ Therapie, Prävention

Eine kausale virostatistische Therapie gibt es nicht. Patienten mit unkomplizierter infektiöser Mononukleose werden rein **symptomatisch** behandelt. Eine Isolierung von Kindern mit infektiöser Mononukleose ist nicht erforderlich. Die kurzzeitige Gabe von Kortikosteroiden kann bei bestimmten Komplikationen einer Mononukleose

■ **Abb. 14.12** Eulenzellen in der Niere eines verstorbenen Kindes mit kongenitaler Zytomegalie

■ **Abb. 14.13** CMV-Chorioretinitis bei einem 14 Jahre alten Patienten unter immunsuppressiver Therapie (Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. Handrick, Frankfurt/Oder)

(ausgeprägte Atemwegsobstruktion, Enzephalitis, Myokarditis, Thrombozytopenie etc.) wirksam sein. Bei **schwerer EBV-assoziiierter Hämophagozytose** (VAHS) kann ein frühzeitiger Therapieversuch nach dem HLH-2004-Protokoll [u. a. Etoposid (VP-16), Ciclosporin A und Dexametason] zur Remission führen. Bei der sehr seltenen Milzruptur ist häufig eine Splenektomie erforderlich.

Immunsupprimierte Patienten Bei angeborenen Immundefekten (XLP etc.) kann eine **frühzeitige Stammzelltransplantation** (Nabelschnurblut, Knochenmark) zu einer Immunrekonstitution führen und so spätere Komplikationen durch EBV verhindern. Bei Auftreten von EBV-Lymphomen im Rahmen einer **immunsuppressiven Therapie** führt die rechtzeitige **Reduktion der Medikamentendosis** häufig noch zu einer Rückbildung der Tumoren. Der Einsatz von monoklonalen Anti-B-Zellantikörpern (anti-CD20-Rituximab) führt bei EBV-assoziierten lymphoproliferativen Krankheitsbildern in bis zu 60% zu einer kompletten Remission.

Die präsymptomatische Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir kann bei Kindern nach **Organtransplantationen** (v. a. Lebertransplantation) wahrscheinlich die Häufigkeit von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Komplikationen reduzieren. Bei organtransplantierten Patienten kann die Infusion von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen des Organspenders EBV-positive Lymphome zur Rückbildung bringen oder die Neuentstehung von Lymphomen verhindern (sog. „adoptiver Immuntransfer“).

14.4 Zytomegalievirusinfektionen

■ Epidemiologie

Die Durchseuchungsrate mit dem Zytomegalievirus (CMV) in der Bevölkerung ist v. a. abhängig vom Alter und Lebensstandard. In Deutschland sind ungefähr 50% der erwachsenen Gesamtbevölkerung seropositiv für CMV. CMV-Infektionen als Folge von Organtransplantationen treten meist nach 4 Wochen bis 4 Monaten auf, als Folge einer Bluttransfusion bereits nach 3–12 Wochen.

CMV wird **horizontal** über infektiöse Körperflüssigkeiten (Speichel, Urin, Muttermilch), Blut, Blutprodukte oder transplantierte Organe, sowie **vertikal** (kongenitale Infektion) übertragen. CMV-positive Säuglinge und Kleinkinder können über Wochen infektiöses CMV ausscheiden.

■ Ätiopathogenese

CMV gehört zur Gruppe der **Herpesviren**. CMV repliziert sich in **epithelialen Zellen** der Speicheldrüsen und der Nieren, bei schweren generalisierten Infektionen auch in Leber, Genitaltrakt, Lungen und anderen Organen. Die produktive CMV-Infektion führt in diesen Zellen zu typischen intranukleären Einschlüssen („**Eulenzellen**“; ■ Abb. 14.12) und zu massiver Vergrößerung der infizierten Zellen („**Zytomegalie**“). Während der virämischen Phase(n) findet sich CMV überwiegend zellassoziiert in der Fraktion der polymorphkernigen Granulozyten.

Nach einer Primärinfektion **persistiert** CMV lebenslang im Blut in **Monozyten/Makrophagen** sowie in anderen infizierten Organen (Speicheldrüsen, Nieren). Das Virus kann bei Immunsuppression jederzeit reaktiviert werden. Bei der immunologischen Bewältigung einer CMV-Infektion spielt die **zelluläre Immunität** (u. a. CMV-spezifische CD8+-T-Zellen) eine entscheidende Rolle. **Neutralisierende CMV-spezifische Antikörper** können bei einer CMV-Infektion die Schwere einer CMV-Erkrankung abmildern.

CMV-Infektionen bei immunkompetenten und -supprimierten Personen

Die meisten CMV-Infektionen verlaufen bei immunkompetenten Personen asymptomatisch bzw. subklinisch. In seltenen Fällen (1:1.000) manifestiert sich eine CMV-Infektion als **mononukleoseähnliches Krankheitsbild** mit ähnlichen klinischen Symptomen und Blutbildveränderungen (Lymphozytose, atypische Lymphozyten).

! Cave

Bei Patienten mit eingeschränkter T-Zellreaktivität (**Organtransplantation, immunsuppressive Therapie, HIV-Infektion**) führt eine CMV-Primärinfektion oder -Reaktivierung gehäuft zu schweren Krankheitsbildern mit Chorioretinitis (■ Abb. 14.13), Enzephalitis, interstitieller Pneumonie, Hepatitis und gastrointestinalen Komplikationen (Ösophagitis, Kolitis).

Das Risiko und die Schwere einer CMV-Erkrankung korreliert mit dem Ausmaß der Immunsuppression, der Virusmenge im Blut und anderen Faktoren, die eine Reaktivierung von CMV begünstigen (akute Graft-versus-Host-Erkrankung, Infektion mit anderen Herpesviren, CMV-seronegativer Transplantatempfänger eines CMV-positiven Organs).

Konnatale CMV-Infektionen Die Zytomegalie ist die **häufigste** konnatale Infektion (ca. 0,2–0,4% aller Neugeborenen).

Eine **CMV-Primärinfektion** in der Schwangerschaft führt bei ca. 7–10% der infizierten Kinder zu einer schweren generalisierten CMV-Erkrankung. Eine **CMV-Reaktivierung** oder -Zweitinfektion in der Schwangerschaft führt dagegen nur sehr selten zu einer symptomatischen Zytomegalie beim Kind.

Das Risiko für eine symptomatische konnatale Zytomegalie scheint direkt mit der Höhe von maternalen neutralisierenden CMV-spezifischen Antikörpern sowie der CMV-Virusmenge im Blut zu korrelieren.

Etwa 90% aller Neugeborenen mit konnataler CMV-Infektion sind bei Geburt klinisch symptomfrei. Ein Teil dieser Kinder (7–15%) kann aber später eine bleibende Hörstörung entwickeln. Aus diesem Grund sollten bei allen Kindern mit konnataler CMV-Infektion **wiederholt Hör- und Sehprüfungen** veranlasst werden.

Eine symptomatische konnatale Zytomegalie (nach CMV-Erstinfektion in der Schwangerschaft) ist eine **Multisystemerkrankung** mit hoher Morbidität und Letalität. Erkrankte Kinder zeigen eine ausgeprägte intrauterine Wachstumsretardierung, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie mit Petechien (77%), Pneumonie sowie **schwerste ZNS-Schädigungen** (bis zu 70%) mit Mikrozephalus (53%), intrazerebralen Verkalkungen, Chorioretinitis, späterer Taub- und Blindheit und geistiger Behinderung. Die **Letalität** liegt bei bis zu 30%. Für die Einschätzung von späteren neurologischen Defiziten scheint ein Schädel-CT oder MRT die derzeit sensitivste Methode zu sein. Der Nachweis von CMV-DNA sowie eine Eiweißserhöhung im Liquor sind wahrscheinlich mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich der neurologischen Entwicklung assoziiert. Die schlechteste Prognose haben konnatale CMV-Infektionen häufig dann, wenn sie im 1. Trimenon auftreten.

Peri- und postnatale CMV-Infektionen Infektionen, die durch CMV im Zervikal- und Vaginalsekret bzw. durch infektiöse Muttermilch übertragen werden, verlaufen bei reifgeborenen, immunkompetenten Kindern **meist asymptomatisch** oder mild.

CMV-Infektionen bei Frühgeborenen Bei sehr kleinen Frühgeborenen kann eine perinatale CMV-Infektion (v. a. via CMV-positive Muttermilch) eine schwere interstitielle Pneumonie, Hepatosplenomegalie und ein sepsisähnliches Krankheitsbild verursachen. Die Letalität liegt bei 24%.

■ Diagnose

Sensitive und spezifische Parameter für eine floride CMV-Infektion sind der quantitative Nachweis des **CMV-Antigens pp65** oder des **CMV-Genoms** (PCR) im Blut (oder anderen Körperflüssigkeiten). Beide Methoden erlauben eine Bestimmung der Viruslast und somit auch das Monitoring einer virostatischen Therapie mit Ganciclovir bzw. Valganciclovir. Der „klassische Nachweis“ von CMV besteht in der Isolierung aus verschiedenen Körperflüssigkeiten (Urin, Speichel etc.).

➤ **Die Diagnose einer CMV-Erkrankung erfordert neben der klinischen Symptomatik auch den Nachweis einer aktiven CMV-Infektion (hohe CMV-Antigenämie, hohe Viruslast im Blut mittels PCR) oder den CMV-Nachweis im symptomatischen Organ (bronchoalveoläre Lavage, Liquor).**

Mit **serologischen Methoden** (ELISA, indirekte Immunfluoreszenz) kann eine CMV-Primärinfektion anhand einer Serokonversion dokumentiert werden. Diesbezüglich wäre es wünschenswert, wenn bei allen Frauen im gebärfähigen Alter der CMV-Antikör-

perstatus untersucht würde: Bei allen CMV-seropositiven Frauen besteht im Falle einer CMV-Infektion/-Reaktivierung in der Schwangerschaft nur ein sehr geringes Risiko für eine symptomatische CMV-Infektion des Feten.

! Cave

Bei symptomatischen Frühgeborenen und Neugeborenen kann die Serologie (Anti-CMV-IgM) negativ sein. In diesem Fall ist der Nachweis von CMV im Urin, Blut und/oder Liquor entscheidend.

■ Therapie

Konnataler Therapieversuch bei Zytomegalie Beim Management einer symptomatischen konnatalen CMV-Infektion ergeben sich mehrere grundsätzliche **Probleme**, die z. Zt. noch ungelöst sind:

- Ein Großteil der Kinder mit konnataler symptomatischer CMV-Infektion zeigen bei Geburt schwere neurologische Auffälligkeiten, die zu diesem Zeitpunkt bereits irreversibel sind.
- Die CMV-Replikation persistiert auch nach Geburt über mehrere Jahre, mögliche neurologische Komplikationen können sich u. U. erst später in den ersten Lebensjahren manifestieren.

Bei symptomatischer pränatal erworbener CMV-Infektion (konnatale Zytomegalie) ist zur Vermeidung einer progredienten Innenohrschwerhörigkeit eine 6-monatigen Behandlung (initial meist mit intravenösem **Ganciclovir** (2-mal 4–6 mg/kgKG/Tag i.v. über 6 Wochen) mit anschließend oral applizierbarem **Valganciclovir**, 2×16 mg/kgKG/Tag p.o. über insgesamt bis zu 6 Monate) sinnvoll (evidenzbasierte Empfehlungen). Beide Substanzen sind für Kinder und Jugendliche allerdings nicht zugelassen, der Einsatz ist daher nur als **off-label use** möglich.

Die Gabe von CMV-Immunglobulin kann wahrscheinlich bei Schwangeren das Risiko einer CMV-Primärinfektion einerseits sowie die Folgen einer CMV-Infektion für den Feten andererseits reduzieren.

Therapie bei immunsupprimierten Patienten Bei der Therapie der **CMV-Retinitis** sind **Ganciclovir**, **Valganciclovir**, **Foscarnet** und **Cidofovir** teilweise wirksam. Die Erfahrungen bei Kindern sind noch sehr begrenzt. Die Prognose einer CMV-Pneumonie oder CMV-Enzephalitis ist trotz Therapie mit Ganciclovir und/oder Foscarnet mit und ohne zusätzliches **CMV-Immunglobulin** meist sehr schlecht. Bei Infektionen durch ganciclovirresistente CMV-Isolate kann ein Therapieversuch mit Foscarnet unternommen werden.

■ Prophylaxe

Transfusionspflichtige Früh- und Neugeborene sowie immunsupprimierte Patienten sollten nur **leukozytenfreie, gefilterte Blutprodukte** erhalten. CMV-seronegative Transplantatempfänger sollten möglichst das Organ eines **CMV-negativen Spenders** erhalten. Das hohe Infektionsrisiko durch CMV-positive Muttermilch bei sehr kleinen Frühgeborenen kann durch **Pasteurisierung der Muttermilch** reduziert werden. Durch prophylaktische oder frühzeitige Gabe von wirksamen **Virostatika** (Ganciclovir, Valganciclovir, ggf. Foscarnet oder Cidofovir) kann die Inzidenz von symptomatischen CMV-Erkrankungen bei Patienten mit Aids oder nach Organtransplantationen herabgesetzt werden. Bei knochenmarktransplantierten Patienten kann die Infusion von CMV-spezifischen zytotoxischen CD8⁺-T-Zellen des Organspenders zu einem immunologischen Schutz vor späten CMV-Komplikationen führen („**adoptiver Immuntransfer**“).

Durch strikte **hygienische Maßnahmen** (Händedesinfektion!) muss das Risiko einer CMV-Infektion von seronegativen Schwangeren (medizinisches Personal, Patientinnen, Besucherinnen) und immunsupprimierten Personen minimiert werden. Kinder, die CMV ausscheiden, dürfen Kindergarten und Schule besuchen, eine Isolierung im Krankenhaus ist im Allgemeinen nicht gerechtfertigt.

- Bei Schwangeren mit einer primären CMV-Infektion kann die frühzeitige Gabe von CMV-Immunglobulin das Risiko einer schweren konnatalen Zytomegalie beim Feten wahrscheinlich senken.

14.5 Herpesvirus-Typ-6-Infektionen

■ Epidemiologie

Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) kommt ubiquitär vor. Die Durchseuchung in der Bevölkerung liegt zwischen 80 und 100%. Die meisten HHV-6-Infektionen treten bereits im **1. Lebensjahr** auf. Neutralisierende mütterliche Antikörper gegen HHV-6 bieten nur einen unvollständigen Nestschutz. Für die immunologische Bewältigung spielen **HHV-6-spezifische CD8+-T-Zellen** eine wichtige Rolle. Die Übertragung erfolgt meist über infektiösen **Speichel**, möglicherweise auch aerogen durch Tröpfchen. Die **Inkubationszeit** beträgt **5–15 Tage**.

■ Ätiopathogenese

HHV-6 gehört zur Gruppe der Herpesviren. Es gibt 2 Serotypen (6A und 6B), von denen meist Typ 6B mit Krankheiten assoziiert ist. Während der klinischen Symptomatik (Erythema subitum) kann HHV-6 im Plasma und zellassoziiert (**CD4+-T-Zellen**) nachgewiesen werden. Später findet sich das Virus nur noch in Makrophagen, wo das Virus lebenslang persistiert. HHV-6 kann jederzeit **reaktiviert** werden, z. B. durch Immunsuppression oder durch andere Virusinfektionen.

Exanthema subitum Das Exanthema subitum (Dreitagefieber, Roseola infantum, „sixth disease“) ist eine Erkrankung des Säuglings- und frühen Kleinkindesalters und wird in den meisten Fällen durch eine HHV-6-Primärinfektion (seltener durch HHV-7) verursacht. Der Verlauf ist charakterisiert durch **akut auftretendes Fieber** (39,4–41,2°C), welches meist nach 2–5 Tagen abrupt abfällt. Das makulöse oder leicht makulopapulöse **Exanthem** tritt häufig **bei Entfieberung** auf. Dies ist überwiegend im Bereich von Stamm und Nacken lokalisiert. Es kann konfluieren und sich auf Extremitäten und Gesicht ausbreiten. Der Hautausschlag bläst normalerweise nach 3 Tagen ab.

Zu den **Begleitsymptomen und Komplikationen**, die meist schon im Frühstadium (Tag 1–4) auftreten, gehören Gastroenteritis (55–70%), Lidödeme (bis 30%), Nagayama-Flecken (Papeln auf dem weichen Gaumen und der Uvula 65%), Husten (50%), zervikale Lymphadenopathie (30–35%), vorgewölbte Fontanelle (26–30%) sowie Fieberkrämpfe (5–35%). Die Angaben über die Häufigkeit eines Exanthema subitum nach einer Primärinfektion mit HHV-6 schwanken stark. Primärinfektionen mit HHV-6 stellen insgesamt eine häufige Ursache von hochfieberhaften Infekten (mit und ohne Exanthem) bei Kleinkindern dar.

Fieberkrämpfe und andere klinische Manifestationen Während einer HHV-6-Primärinfektion kommt es nicht selten zu einer Invasion des Virus in das ZNS. Bei bis zu 40% von Kindern mit florider

HHV-6-Infektion kann das Virus im Liquor nachgewiesen werden, wobei entzündliche Liquorveränderungen (Pleozytose, Eiweißvermehrung) fehlen. **Fieberkrämpfe** treten in bis zu 35% auf. Zu den seltenen neurologischen Komplikationen gehören die **Meningoenzephalitis** und das **Guillain-Barré-Syndrom**. In wenigen Fällen kann eine HHV-6-Infektion, v. a. bei älteren Kindern, auch mit einer mononukleoseähnlichen Symptomatik, einer fulminanten Hepatitis, einem schwer verlaufenden Hämophagozytosesyndrom sowie mit der Verschlimmerung einer idiopathischen Thrombozytopenie (ITP) assoziiert sein.

HHV-6-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten Nach **Organtransplantation** kommt es häufig (in bis zu 80%) zu einer **Reaktivierung** von HHV-6, die möglicherweise zu einer vermehrten Transplantatabstoßung führt. Nach HHV-6-Infektion bzw. -Reaktivierung können folgende klinische **Komplikationen** auftreten: interstitielle Pneumonie, Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) mit und ohne Exanthem, Enzephalopathie und Knochenmarksuppression (nach Knochenmarktransplantation). Inwieweit diese Komplikationen tatsächlich ursächlich nur durch HHV-6, oder möglicherweise erst in Verbindung mit zusätzlichen Infektionen (HIV, CMV und andere Herpesviren) hervorgerufen werden, ist derzeit nicht bekannt.

■ Diagnose

Die Diagnose eines Exanthema subitum kann bei typischer Ausprägung **klinisch** gestellt werden.

Labor Am 3. und 4. Fiebertag fällt im Blutbild häufig eine **Leukopenie** mit **relativer Lymphozytose** (bis zu 90%) auf. Eine vermutete HHV-6-Primärinfektion wird durch den serologischen Nachweis von HHV-6-spezifischen Antikörpern (**Anti-HHV-6-IgM** und/oder **Anstieg von Anti-HHV-6-IgG**) bestätigt. Eine HHV-6-Reaktivierung bei immunsupprimierten Kindern kann bei akut ansteigenden Anti-HHV-6-Antikörpertitern (bei bekannten Ausgangstitern) vermutet werden. **HHV-6-DNA** kann mittels **PCR** nachgewiesen werden (Speichel, Blut, Plasma, Liquor, Urin).

! Cave

Die Interpretation einer positiven HHV-6-Serologie und/oder -PCR kann u. U. sehr schwierig sein; sie darf daher immer nur in Verbindung mit dem klinischen Bild gewertet werden.

■ Therapie, Prophylaxe

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Bei hohem Fieber erfolgt eine adäquate symptomatische Fiebersenkung. Bei (immunsupprimierten) Patienten mit schweren HHV-6-assoziierten Komplikationen (Pneumonie, Enzephalitis) ist ein **Therapieversuch** mit **Foscarnet** und/oder **Ganciclovir**, zu erwägen.

14.6 Herpesvirus-Typ-7-Infektionen

■ Epidemiologie

Auch Herpesvirus Typ 7 (HHV-7) kommt ubiquitär vor. Die Durchseuchung in der Bevölkerung liegt z. T. bei über 90%. In den ersten 6 Lebensmonaten ist eine HHV-7-Infektion sehr selten, am Ende des 1. Lebensjahr sind bis zu 30%, am Ende des 6. Lebensjahrs bis zu 86% der Kinder seropositiv. Die Primärinfektion mit HHV-7 erfolgt i. A. deutlich später als die mit HHV-6. Die Übertragung erfolgt über **infektiösen Speichel**, u. a. innerhalb der Familie, und möglicherweise auch über infizierte Muttermilch.

■ Ätiopathogenese

HHV-7 gehört zur Gruppe der Herpesviren. Die Pathogenese ist ähnlich wie bei der HHV-6-Infektion.

■ Klinik

HHV-7 ist (neben HHV-6) der Erreger des **Exanthema subitum** (Dreitagefieber, Roseola infantum). Im Vergleich zu HHV-6 scheint HHV-7 insgesamt in einer höheren Frequenz zu **Fieberkrämpfen** zu führen. Das mittlere Alter bei symptomatischen HHV-7-Infektionen liegt bei 26 Monaten, bei HHV-6-Infektionen bei ca. 9 Monaten. Gelegentlich führt eine HHV-7-Infektion bei älteren Kindern auch zu einem **mononukleoseähnlichen Krankheitsbild**. In den meisten Fällen verlaufen HHV-7-Infektionen allerdings subklinisch oder gehen mit einem unspezifischen fieberhaften Infekt einher.

■ Diagnose, Therapie

Die Diagnose eines Exanthema subitum erfolgt bei typischer Symptomatik **klinisch**. Nur in Ausnahmefällen scheint eine weitere virologische Abklärung gerechtfertigt. HHV-7 kann mittels Polymerasekettenreaktion im Speichel, im peripheren Blut, in lymphatischem Gewebe und teilweise auch in der Muttermilch nachgewiesen werden. Der Nachweis von HHV-7-spezifischen Serumantikörpern erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz oder ELISA. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass Antikörper gegen HHV-7 teilweise auch mit HHV-6 kreuzreagieren können.

Eine spezifische Therapie oder eine Impfung gegen HHV-7 gibt es nicht. Bei schwerem klinischem Verlauf erfolgt eine entsprechende symptomatische Therapie.

14.7 Herpesvirus-Typ-8-Infektionen

■ Epidemiologie

Das Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) kommt ebenfalls ubiquitär vor. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung ist in afrikanischen Ländern und in Japan (bis zu 100%) deutlich höher als in Europa und in den USA (20–30%).

➤ **Praktisch alle Patienten mit Kaposi-Sarkom sowie homosexuelle HIV-positive Männer sind HHV-8-seropositiv.**

HHV-8 wird überwiegend (**homo**)sexuell übertragen. Die Ansteckung von Kindern und Jugendlichen erfolgt wahrscheinlich über **infektiösen Speichel**. Bei **Nierentransplantationen** kann eine Transmission von HHV-8 in bis zu 10% erfolgen.

■ Ätiologie

HHV-8 gehört zur Gruppe der **Herpesviren**. HHV-8 zeigt in vitro und teilweise auch in vivo einen Tropismus zu **CD19+-B-Zellen**, zu endothelialen Zellen und Ganglienzellen.

Mit HHV-8 assoziierte Krankheitsbilder HHV-8 ist wahrscheinlich an der Entstehung des **Kaposi-Sarkoms** beteiligt. Betroffen sind überwiegend immunsupprimierte Personen (v. a. Patienten mit Aids). In bestimmten Regionen Afrikas kommt das HHV-8-assozierte Kaposi-Sarkom auch in endemischer Form bei immungesunden Kindern vor. Weiterhin ist HHV-8 mit bestimmten **B-Zelllymphomen** und der Castleman-Krankheit assoziiert. Diese Erkrankungen treten überwiegend im Erwachsenenalter auf.

Bei immunkompetenten Kindern manifestiert sich eine HHV-8-Primärinfektion wahrscheinlich durch ein **fieberhaftes Krankheitsbild mit makulopapulösem Exanthem** oder ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild.

■ Diagnose, Therapie

Die Diagnose eines Kaposi-Sarkoms und der HHV-8-assozierten Lymphome erfolgt klinisch/pathohistologisch. HHV-8 kann ggf. mittels PCR im Speichel, im Blut oder in Tumorgewebe nachgewiesen werden. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Kaposi-Sarkome sprechen teilweise auf eine Therapie mit Interferon- α oder Chemotherapeutika an.

14.8 Hepatitis A

■ Epidemiologie

Die Hepatitis A ist eine **weltweit verbreitete** Virusinfektion. In südlichen Ländern und Ländern der Dritten Welt findet sich eine bis zu 100%ige Durchseuchung bereits im Kindesalter, in Industrieländern liegt die Seroprävalenz im Erwachsenenalter bei ca. 10–30%, bei Jugendlichen unter 18 Jahren bei 5–10%.

Die **Übertragung** erfolgt meist auf **fäkal-oralem** Weg, selten parenteral über infizierte Blutprodukte. Infektionsquellen sind u. a. kontaminiertes Wasser und verunreinigte Nahrungsmittel (z. B. Muscheln, Meeresfrüchte) sowie Kontakt mit infektiösen Personen. Kleinepidemien können v. a. in Kindergärten, Tagesstätten, Schulen und anderen Gemeinschaftseinrichtungen auftreten.

Die **Virusausscheidung** im Stuhl beginnt am Ende der Inkubationszeit. Sie ist kurz vor Auftreten der klinischen Symptome am stärksten und dauert nach Krankheitsausbruch (v. a. Ikterus) meist nur noch wenige Tage bis 2 Wochen. Während der Inkubationszeit und der frühen Erkrankungsphase (bis ca. 1 Woche nach Erkrankungsbeginn) ist auch eine Virämie nachweisbar. Die **Inkubationszeit** beträgt im Durchschnitt **4 Wochen** (Streubreite 14–48 Tage).

■ Ätiologie

Das Hepatitis-A-Virus (HAV) gehört zur Familie der **Picornaviren** (pico, klein). HAV selbst scheint nur gering zytopathisch zu sein, die Leberschädigung und die daraus resultierende klinische Hepatitis wird wahrscheinlich überwiegend durch die **Immunreaktion des Wirts** (v. a. zytotoxische T-Zellen) verursacht.

■ Klinik

Die meisten HAV-Infektionen im Kindesalter verlaufen **subklinisch**. Die klinisch manifeste Hepatitis A beginnt meist **abrupt** mit **unspezifischen** Symptomen wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit, Durchfall und Bauchschmerzen. Nach einigen Tagen tritt v. a. bei älteren Kindern der typische **Ikterus** auf, die Allgemeinsymptome bilden sich zeitgleich schnell zurück. Bei den ikterischen Kindern ist der Stuhl entfärbt, der Urin dunkel. Die Leber ist vergrößert und druckschmerzhaft. Die Symptomatik bildet sich meist innerhalb von 4 Wochen wieder vollständig zurück.

Zwei- und mehrphasige Verläufe über Monate kommen in 4–20% vor. Die Hepatitis heilt aber auch in diesen Fällen praktisch immer folgenlos aus. Chronische Erkrankungen und ein asymptomatischer HAV-Trägerstatus sind nicht bekannt. **Extrahepatische klinische Manifestationen** bei Hepatitis A wie Arthritis, hämolytische Anämie, Nierenversagen oder Meningoenzephalitis sind in Einzelfällen beschrieben worden.

! Cave

Eine fulminante Hepatitis tritt in 0,5–1% aller HAV-Infektionen auf.

Gefährdet sind u. a. Patienten mit gleichzeitig bestehender chronischer Hepatitis C. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch ein schnell zunehmendes Leberversagen. Die Letalität ist hoch.

Abb. 14.14 Verlauf einer akuten Hepatitis A

■ Diagnose

Die Diagnose einer HAV-Infektion sollte immer erwogen werden, wenn bei mehreren Familienangehörigen oder anderen Kontaktpersonen ein Ikterus und gastrointestinale Begleitsymptome auftreten.

Labor Die Diagnose einer HAV-Infektion wird durch den Nachweis von **viruspezifischen Antikörpern** im Serum (Anti-HAV-IgM positiv und/oder Anstieg von Anti-HAV-IgG) gesichert (Abb. 14.14). Mit Ausbruch der Erkrankung werden Anti-HAV-IgM-Antikörper gebildet, die für 3–12 Monate im Blut nachweisbar sein können. Die Anti-HAV-IgG-Antikörper persistieren (wahrscheinlich) lebenslang und sind Ausdruck von Immunität.

■ Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Bettruhe und spezielle Diäten haben keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und sind nicht indiziert. Symptomatische Maßnahmen richten sich nach den jeweiligen Beschwerden. Im seltenen Fall einer fulminanten Hepatitis ist eine **Lebertransplantation** zu erwägen.

■ Prophylaxe

Die **Hepatitis-A-Impfung** (2 Injektionen im Abstand von 6 Monaten; für Kinder zugelassen ab dem 2. Lebensjahr) kann bei rechtzeitiger Gabe eine symptomatische Wildvirusinfektion wirksam verhindern. Sie wird **allen potenziell gefährdeten immungesunden Personen** (u. a. seronegatives Personal in medizinischen Einrichtungen und Kindertagesstätten, Reisende in Regionen mit hoher HAV-Prävalenz, Patienten mit chronischer Hepatitis C) empfohlen. Bereits 2 Wochen nach der 1. Impfung sind über 95% der Geimpften geschützt. Diese Impfung schützt z. T. auch dann noch, wenn sie in der frühen Inkubationszeit gegeben wird (sog. **Inkubations- oder „Riegelungsimpfung“**).

Nach einer vorausgegangenen Wildvirusexposition kann durch frühzeitige einmalige Gabe von Immunglobulinen der Ausbruch einer Hepatitis A verhindert oder der Verlauf abgemildert werden (**Postexpositionsprophylaxe**). Werden die Immunglobuline erst nach einem Intervall von 10(–14) Tagen gegeben, ist keine Wirkung mehr zu erwarten.

Im Durchschnitt gelten Patienten in einem Zeitraum von 2 Wochen vor bis 2 Wochen nach Ausbruch der Erkrankung als ansteckend. Hospitalisierte Kinder mit einer Hepatitis A sollten, sofern dies aus medizinischer Sicht vertretbar ist, nach Diagnosestellung schnellstmöglich nach Hause entlassen werden. Ansonsten erfolgt eine **Isolierung** (Einzelzimmer, Kohortierung) für max. 2 Wochen.

2 Wochen nach den ersten Krankheitssymptomen dürfen Kinder wieder die Schule oder den Kindergarten besuchen. Zur Vermeidung von Schmierinfektionen gehören allgemeine **Hygienemaßnahmen** wie gute Körperhygiene, sorgfältiges Händewaschen und die Desinfektion von kontaminierten Gegenständen. Für alle akuten Virushepatitiden besteht eine Meldepflicht bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod.

14.9 Hepatitis B

■ Epidemiologie

Das Hepatitis-B-Virus ist weltweit sehr verbreitet, schätzungsweise 300–500 Mio. Menschen sind HBsAg-Träger und stellen eine fortwährende Infektionsquelle dar. Hinsichtlich der Durchseuchung in der Bevölkerung bestehen große geographische Unterschiede. In Nordeuropa einschließlich Deutschland sowie den USA sind ca. 0,1–0,5% der Bevölkerung Träger des HBsAg, in Westafrika sind dies bis zu 20%.

Wichtigste Infektionsquelle für Kinder ist die **vertikale Infektion sub partu**. Die Infektionsrate des Neugeborenen liegt bei 70–90%, wenn die Mutter HBeAg-positiv ist. Ist die Mutter HBeAg-negativ, liegt das Infektionsrisiko für das Kind bei 20–25%. Die **horizontale** Übertragung von HBV erfolgt durch Kontakt mit **virus-haltigem Blut oder Blutprodukten** sowie bei sexuell aktiven Jugendlichen und Erwachsenen durch Geschlechtsverkehr.

➤ Für eine HBV-Infektion reichen minimale Blutmengen aus, eine Übertragung ist daher auch über kleine Haut- und Schleimhautläsionen möglich.

HBV findet sich bei infektiösen Patienten in allen Körperflüssigkeiten, Sekreten und Exkreten. Die höchste Viruskonzentration findet sich im Blut. Die Übertragung von HBV durch Bluttransfusionen oder durch Gabe von Plasmafaktoren ist aufgrund der hohen standardisierten Sicherheitsmaßnahmen in Deutschland jedoch sehr selten.

Die **Inkubationszeit** schwankt zwischen 45 und 160 Tagen.

■ Ätiopathogenese

Das Hepatitis-B-Virus gehört zur Familie der **Hepadna-Viren** (Abkürzung für Hepatitis und DNA). HBV enthält eine zirkuläre, teilweise doppelsträngige DNA sowie 3 wichtige Antigene:

- das **Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen (HBsAg)** in der Virushülle,
- das **Hepatitis-B-Virus-Core-Antigen (HBcAg)** im Viruskern,
- das **Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)**, welches nach proteolytischer Spaltung aus dem HBcAg entsteht.

Das Hepatitis-B-Virus infiziert menschliche **Hepatozyten**, ohne selbst direkt zytotoxisch zu sein. Die Leberschädigung (und die daraus resultierende klinische Symptomatik) im Rahmen einer HBV-Infektion wird durch die mehr oder weniger starke **Immunreaktion des Wirts** (u. a. CD8+-zytotoxische T-Zellen) hervorgerufen. In der Mehrzahl der Fälle führt die humorale und zelluläre Immunität zu einer akuten Hepatitis und zur anschließenden vollständigen Elimination aller Virusantigene und des Virusgenoms. Die pathogenetischen Mechanismen für das Auftreten einer chronischen Hepatitis B oder von asymptomatischen infektiösen HBsAg-Trägern sind allerdings noch weitgehend ungeklärt.

Für das Auftreten von **Begleiterkrankungen** im Rahmen einer Hepatitis B wie z. B. Glomerulonephritis, Polyarthralgien etc. wer-

■ Abb. 14.15 Exanthem bei Hepatitis-B-Infektion. a) Gianotti-Crosti-Syndrom, b) Detail. (Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. Handrick, Frankfurt/Oder)

■ Abb. 14.16 Verlauf der unkomplizierten akuten Hepatitis B

■ Abb. 14.17 Virologische Parameter bei chronischer Hepatitis B

den **zirkulierende Immunkomplexe**, die u. a. das HBsAg enthalten, mitverantwortlich gemacht. Bestimmte Virusmutanten, v. a. Prä-Core-Mutanten, stehen im Verdacht, gehäuft für das Auftreten von fulminanten oder schweren chronischen Verläufen verantwortlich zu sein.

■ Klinik

Akute Hepatitis B In den meisten Fällen (70–75%) verläuft eine HBV-Infektion asymptomatisch oder subklinisch. Klinisch ähnelt die Hepatitis B der Hepatitis A.

- Vor der klinischen Manifestation einer Hepatitis treten bei einem Teil der Patienten ca. 6–7 Wochen nach Infektion unspezifische **Prodromalsymptome** auf wie tage- und manchmal wochenlanges Abgeschlagenheit, große Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Arthralgien und verschiedene **Exantheme** (u. a. urtikariell, makulopapulös, Gianotti-Crosti-Syndrom; ■ Abb. 14.15).
- Etwa 8 Wochen nach Infektion tritt bei ca. 25% ein **Ikterus** auf, der 4 Wochen lang persistiert (■ Abb. 14.16). Die Leber ist vergrößert und bei der Palpation von weicher Konsistenz. Häufig besteht zusätzlich eine Splenomegalie und Lymphadenopathie. Die Krankheitssymptome dauern meist 6–8 Wochen an. In den meisten Fällen heilt eine akute Hepatitis B vollständig aus.

Chronische Hepatitis B Persistieren HBsAg und HBV-Genom im Serum **länger als 6 Monate**, spricht man von einer chronischen Hepatitis B (■ Abb. 14.17). Klinische Symptome können sich, in Abhängigkeit von der Immunreaktion des Wirts, in einer schweren oder nur leichten Hepatitis manifestieren oder aber auch vollkommen fehlen (asymptomatische HBsAg-Träger). Bei Immunsupprimierten verläuft eine HBV-Infektion häufig klinisch milder, allerdings mit einem erhöhten Risiko für einen chronischen Verlauf.

➤ **Das Risiko für eine chronische HBV-Infektion ist insgesamt altersabhängig, es ist bei HBV-infizierten Neugeborenen am höchsten (bis zu 90%) und nimmt bis zum Erwachsenenalter (5–10%) kontinuierlich ab.**

Pathohistologisch unterscheidet man die **chronisch-aktive Hepatitis B** mit ausgeprägter Entzündungsaktivität („Mottenfraßnekrosen“) von der meist milderen **chronisch-persistierenden Hepatitis B**. Im Verlauf kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe, bei diesen Patienten ist die Viruslast niedrig. Eine komplette Viruselimination (Nachweis von anti-HBs) ist sehr selten.

Zu den **Langzeitkomplikationen** einer chronischen Hepatitis B gehören **Leberzirrhose** (5–20%) und die Entstehung eines **Leberzellkarzinoms**.

■ Diagnose

Die Diagnose und der Verlauf einer HBV-Infektion lassen sich meist sehr genau am Erscheinen und Verschwinden der **viralen Antigene** (HBsAg, HBcAg, HBeAg) und antiviralen Antikörper (anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe) überprüfen. Anhand des „**Profils**“ der im Serum nachgewiesenen Virusantigene und -antikörper können Aussagen über den Zeitpunkt der Infektion, Aktivität und mögliche Chronizität der Erkrankung gemacht werden (■ Abb. 14.16 und ■ Abb. 14.17):

- Die Diagnose einer **frischen HBV-Infektion** erfolgt durch den Nachweis von HBsAg und IgM-Antikörpern gegen HBc (■ Abb. 14.16).
- Das Auftreten von Anti-HBs-Antikörpern (meist nach 6 Monaten) deutet auf eine komplikationslos **ausgeheilte Infektion** hin.
- Die Persistenz von HBsAg, HBeAg und Virus-DNA z. T. in hohen Konzentrationen im Blut sowie das Ausbleiben von anti-HBs- und anti-HBe-Antikörpern sind ein indirekter Hinweis für eine **chronisch-aktive** oder **chronisch-persistierende Hepatitis B** (■ Abb. 14.17) und zeigen außerdem an, dass der Patient infektiös ist.

Immuntolerante, asymptomatische HBsAg-positive Kinder weisen im Blut teilweise ebenfalls hohe Konzentrationen von HBeAg und Virus-DNA auf, sie sind in diesen Fällen **hochinfektiös**.

➤ **Beste Parameter für die Infektiosität bei chronischen symptomatischen und asymptomatischen HBV-Infektionen ist die Viruslast im Blut (und in der Leber).**

■ Therapie

Eine etablierte virostatische Therapie für die chronische Hepatitis B bei Kindern existiert noch nicht. Die **symptomatische Behandlung** richtet sich nach den allgemeinen Beschwerden. Hepatotoxische Medikamente sowie Kortikosteroide (erhöhtes Risiko für Viruspersistenz) sollten vermieden werden.

Interferon-α-Therapie

Die Therapie mit Interferon-α führt bei Erwachsenen und Kindern mit einer chronischen Hepatitis B zu einer – im Vergleich zum Spontanverlauf – **höheren Serokonversionsrate** von HBeAg zu anti-HBe (30–40%). 6–10% der behandelten Kindern werden im weiteren Verlauf HBsAg-negativ. Dieser Befund entspricht der Viruselimination. Die Hauptargumente für eine Therapie mit (möglichst pegyliertem) Interferon-α im Kindesalter liegen in der zeitlich vorgezogenen Anti-HBe-Serokonversion im Erfolgsfall und der damit verbundenen deutlich niedrigeren Infektiosität. So könnte die Dauer der progredienten Krankheitsaktivität und damit das Leberzirrhose-Risiko reduziert werden. Langzeitergebnisse werden allerdings erst in frühestens 10 Jahren verfügbar sein. Das **Wirkungsmaximum** des Interferon-α liegt zwischen der 8. und 16. Behandlungswoche. **Prognostisch günstig** für eine Interferon-α-Behandlung sind eine niedrige HBV-DNA-Konzentration im Serum, hohe Transaminasenwerte sowie eine histologisch nachgewiesene aktive Hepatitis.

Nukleosidanaloga Eine Monotherapie mit dem Nukleosidanaloga **Lamivudin** („off label use“) über ein Jahr hat sich auch bei Kindern mit chronischer HBV-Infektion als wirksam erwiesen. Allerdings kommt es hierunter schnell zu einer Selektion von lamivudinresistenten HBV-Stämmen. Der Einsatz von weiteren Nukleotidanaloga (Adefovir, u. a.) befindet sich noch im Erprobungsstadium.

■ Prophylaxe

Das Screening aller Blutspender auf HBsAg hat das Risiko der HBV-Infektion drastisch gesenkt. **Hygienische Maßnahmen** können perkutane und mukokutane Infektionen verhindern. Beim Umgang mit Blut und anderem infektiösem Material sind Handschuhe und Einmalgeräte zu verwenden. Eine Isolierung von HBsAg-positiven Patienten im Krankenhaus ist nicht erforderlich. Infektiöse Schwangere sollten allerdings in einem separaten Kreißsaal entbinden. HBsAg-positives Krankenhauspersonal stellt für Patienten insgesamt ein geringes Risiko dar. HBsAg-positive Kinder dürfen Gemeinschaftseinrichtungen (Kindergarten, Schule) meist besuchen. Empfohlen wird hierbei, alle übrigen Gruppenmitglieder – falls noch nicht im Rahmen der Grundimmunisierung bereits geschehen – aktiv zu impfen.

Die **Aktivimpfung** mit rekombinantem HBsAg gehört seit 1996 zu den allgemein empfohlenen Impfungen bei Säuglingen, Kleinkindern und Adoleszenten bis zum 18. Lebensjahr (► Kap. 17). Weitere Indikationen sind seronegative Risikopersonen, z. B. Angestellte im Gesundheitswesen. Die Impfung schützt nicht vor Infektionen mit HBV-Varianten mit Mutationen im HBsAg.

! Cave

Bei allen Schwangeren muss ein Screening auf HBsAg durchgeführt werden.

Neugeborene HBsAg-positiver Mütter erhalten am besten noch im Kreißsaal, ansonsten innerhalb der ersten 12 h post partum simultan 0,5 ml Hepatitis-B-Impfstoff i.m. sowie auf der kontralateralen Seite 0,5 ml/kgKG Hepatitis-B-Immunglobulin i.m. Nach 4 Wochen und 6 Monaten erfolgt eine **weitere Impfung**. Geimpfte Neugeborene dürfen gestillt werden. Mutter und Kind müssen nach Geburt nicht isoliert oder voneinander getrennt werden.

Bei nichtimmunen Personen mit fehlenden oder erniedrigten Anti-HBs-Antikörpern wird nach Kontakt mit virushaltigem Blut oder Sekret schnellstmöglich (spätestens innerhalb von 12 h) Hepatitis-B-Immunglobulin i.m. verabreicht (**Postexpositionsprophylaxe**). Gleichzeitig sollte möglichst auch aktiv geimpft werden.

14.10 Hepatitis C

■ Epidemiologie

HCV-Infektionen kommen ubiquitär vor. Die Durchseuchung in der Gesamtbevölkerung liegt in Deutschland bei ca. 0,4%, in den USA bei 1,8%. Ähnlich wie bei Hepatitis-B-Infektionen findet sich auch für HCV-Infektionen eine deutlich erhöhte Seroprävalenz bei Risikogruppen wie Drogenabhängigen, Hämophilie- und Dialysepatienten sowie Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern. Die Übertragung erfolgt überwiegend parenteral durch virushaltige(s) Blut- oder Blutprodukte und transplantierte Organe sowie bei Drogenabhängigen durch kontaminierte Spritzen. Selten erfolgt eine Ansteckung durch Geschlechtsverkehr. Kontaktpersonen von HCV-Infizierten haben ebenfalls ein leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Eine **vertikale Infektion** erfolgt bei durchschnittlich 5% der Kinder von Müttern mit aktiver HCV-Infektion. Ist die Mutter zusätzlich mit HIV infiziert, steigt das Risiko für eine HCV-Infektion des Kindes auf ca. 15%. Eine Ansteckung des Kindes durch Muttermilch ist bisher nicht beschrieben worden. Die **Inkubationszeit** liegt im Durchschnitt bei **6–7 Wochen** (Streubreite 2 Wochen bis 6 Monate).

■ Ätiopathogenese

HCV ist ein RNA-Virus aus der Familie der **Flaviviren**. Anhand der Nukleinsäuresequenzen lassen sich mindestens **6 HCV-Genotypen**

unterscheiden. Durch eine **hohe Mutationsrate** während der Virusreplikation kommt es zu einer großen genetischen Heterogenität. Die Leberschädigung bei einer HCV-Infektion wird wahrscheinlich sowohl durch den zytopathischen Effekt des Virus als auch durch die lokale Immunreaktion des Wirts verursacht.

■ Klinik

Klinisch kann eine Hepatitis C nicht von einer Hepatitis A oder B unterschieden werden. Die meisten Infektionen im Kindesalter verlaufen symptomlos. Symptomatische Infektionen sind meist mild und im Beginn schleichend. Ein Ikterus tritt nur in 25% der Fälle auf. Eine fulminante Hepatitis ist extrem selten.

Die Chronifizierungsrate bei Hepatitis C liegt bei mindestens 60%. Die Inzidenz der **Leberzirrhose** bei längerem Verlauf über 10 Jahre wird zwischen 2 und maximal 10% angegeben.

➤ Ein Teil der Patienten mit Leberzirrhose entwickelt langfristig ein primäres Leberzellkarzinom.

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C kommt es häufig zur Bildung von Autoantikörpern und zu **extrahepatischen Krankheitsmanifestationen** (z. B. Arthritis, Polyarteriitis nodosa, Sjögren-Syndrom, membranoproliferative Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie).

■ Diagnose

Die Diagnose einer HCV-Infektion erfolgt üblicherweise durch den Nachweis von viruspezifischen Antikörpern im Blut (■ Abb. 14.18). In den ersten 1–3 Monaten einer akuten Hepatitis C kann der Antikörpernachweis noch negativ verlaufen. Die HCV-Serologie ist daher v. a. für die Diagnose von bereits einige Zeit zurückliegenden oder chronischen HCV-Infektionen geeignet.

Das HCV-Genom kann mittels PCR im Blut oder in der Leberbiopsie nachgewiesen werden. Die Bestimmung der Viruslast im Blut (und ggf. auch im Leberbiopsat) sowie eine Genotypisierung der vorliegenden HCV-Variante sind hinsichtlich der Indikation für eine Interferon- α -Therapie sowie für das anschließende Monitoring wichtig.

■ Therapie

Für eine antivirale Therapie der **akuten Hepatitis C** liegen für Kinder und Jugendliche bisher keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bisher bei Erwachsenen vorgegangen werden.

Die Kombinationstherapie mit normalem oder pegyliertem (= retardiertem) Interferon- α (zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren) plus Ribavirin ist derzeit bei Kindern noch die Standardtherapie der **chronischen Hepatitis C**. Prädiktoren für einen Therapieerfolg sind der HCV-Genotyp (v. a. Typ 2 und 3), die Dauer der Krankheit und möglicherweise die HCV-Konzentration im Serum.

Bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C führen neue Virustatika (z. B. Epclusa in Kombination mit Sofosbuvir und Velpatasvir) zu einer Ausheilung von meist über 90%. Es ist zu hoffen, dass diese Therapieoptionen in einigen Jahren auch bei Kindern zugelassen sind.

■ Prophylaxe

➤ Eine Impfung gegen HCV oder eine Immunprophylaxe gibt es nicht. Blutprodukte sollten möglichst von einem seronegativen und HCV-RNA-negativen Spenderpool stammen und virusinaktiviert sein.

Mütter mit alleiniger HCV-Infektion dürfen stillen, sofern keine Entzündungen oder Verletzungen der Mamille vorliegen. Koinfek-

■ Abb. 14.18 Klinische und serologische Parameter bei akuter und chronischer Hepatitis C

tionen mit HIV und HCV sowie aktiver Drogenkonsum stellen dagegen Kontraindikationen gegen das Stillen dar (S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012).

Es gelten die prophylaktischen Sicherheitsmaßnahmen wie bei einer Hepatitis B. Patienten mit chronischer Hepatitis C haben wahrscheinlich insgesamt ein erhöhtes Risiko, an einer fulminanten Hepatitis A zu erkranken. Sie sollten deshalb frühzeitig gegen Hepatitis A geimpft werden.

14.11 Hepatitis D

■ Epidemiologie

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) kommt weltweit vor. Die Übertragungsmechanismen entsprechen denen des HBV und führen entweder zu einer gleichzeitigen **Koinfektion** oder zu einer **Superinfektion** von chronischen HBsAg-Trägern. In Deutschland ist im Kindesalter mit einer Durchseuchung von ca. 3% zu rechnen. Die meisten Infektionen werden **horizontal** übertragen. Die **Inkubationszeit** bei einer Superinfektion durch HDV beträgt 2–8 Wochen. Bei einer Koinfektion liegt die Inkubationszeit wie bei HBV-Infektion bei 45–160.

■ Ätiopathogenese

Das HDV ist die einzige Art der Gattung **Deltavirus**. Das defekte RNA-Virus ist zu seiner Replikation auf HBV angewiesen. HDV selbst ist zytopathogen. Die Koinfektion mit HDV ist immer mit einer Verstärkung der entzündlichen Aktivität der Hepatitis B verbunden.

■ Klinik

Die insgesamt sehr seltene akute Hepatitis infolge einer **HDV-Koinfektion** verläuft klinisch meist schwerer als eine „normale“ Hepatitis B. Durch eine **HDV-Superinfektion** kann sich bei HBsAg-Trägern relativ schnell eine chronisch-aktive Hepatitis entwickeln, darüber hinaus kann es auch zu einer fulminanten Hepatitis kommen.

➤ Langfristig muss mit einer unterschiedlich progredienten Lebererkrankung gerechnet werden, die auch das Risiko einer Leberzirrhose birgt.

■ Diagnose

Die Diagnose einer HDV-Infektion wird meist serologisch durch den Nachweis von **Anti-HDV-Antikörpern** gesichert.

■ Therapie, Prophylaxe

Eine wirksame Therapie bzw. Immunprophylaxe gibt es nicht. Die **Impfung gegen Hepatitis B** schützt auch vor einer Hepatitis D. Die sonstigen prophylaktischen Maßnahmen sind identisch wie bei der Hepatitis B.

14.12 Hepatitis E

■ Epidemiologie

Epidemien sind häufig im Mittleren und Fernen Osten, v. a. in Regionen mit schlechten hygienischen Verhältnissen. In Nordeuropa und in den USA treten HEV-Infektionen nur sehr selten nach Einschleppung auf. Die Übertragung erfolgt vorwiegend auf **fäkal-oralem Weg**. Die **Inkubationszeit** beträgt 15–64 Tage.

■ Ätiologie

Das Hepatitis-E-Virus gehört zur Familie der **Caliciviren**.

■ Klinik

Das klinische Bild ähnelt dem der Hepatitis A, der Verlauf ist allerdings häufig schwerer, insbesondere bei Schwangeren. Chronische Infektionen kommen nicht vor. Die höchste Inzidenz findet sich im Alter von 15–34 Jahren.

■ Diagnose, Therapie

Der Nachweis von virusspezifischen Antikörpern und des Erregers ist nur in Speziallabors möglich. Eine spezifische Therapie und Immunprophylaxe gibt es nicht. Es gelten die Hygienemaßnahmen wie bei Hepatitis A. Schwangere sollten nicht in endemische Gebiete reisen.

14.13 Infektionen mit weiteren hepatotropen Viren

Seit 1995 wurden 3 weitere hepatotrope Viren, nämlich das **Hepatitis-G-Virus**, das **TT-Virus** und das **SEN-Virus**, identifiziert. Die Pathogenese und die klinische Relevanz von Infektionen mit diesen Erregern sind noch weitgehend ungeklärt. Entsprechend gibt es auch keine Empfehlungen hinsichtlich therapeutischer oder prophylaktischer Maßnahmen.

14.14 Parvovirus-B19-Infektionen

■ Epidemiologie

Parvovirus B19 kommt ubiquitär vor. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, durch kontaminierte Hände und (selten) durch virusinfizierte Blutprodukte. Die Infektiosität ist in den ersten 4–10 Tagen nach Inokulation mit Parvovirus B19 am höchsten. Patienten mit Exanthem sind (praktisch) nicht mehr ansteckend. Die **Inkubationszeit** beträgt 4–14 (max. 21) Tage. Kleinepidemien treten v. a. im Winter und Frühling auf. Die meisten Infektionen verlaufen inapparent, nur in ca. 25% treten klinische Symptome auf.

Die Seroprävalenz beträgt bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10–15 Jahren 40–50% und bei 20–30 Jährigen 60–70%. Eine Parvovirusinfektion vermittelt beim immunkompetenten Menschen im Allgemeinen eine **lebenslange Immunität**.

■ **Abb. 14.19** Ringelröteln. **a** Typisches konfluierendes Exanthem im Bereich beider Wangen („slapped cheek“) mit perioraler Blässe, **b** girlandenförmige Exantheme

■ Ätiopathogenese

Parvovirus B19, das kleinste bekannte humanpathogene Virus, gehört zur Familie der Parvoviren (parvus, klein) und zum Genus Erythrovirus. Parvovirus B19 vermehrt sich v. a. in **Erythroblasten**. Diese gehen dabei zugrunde, wobei die Erythropoese kurzzeitig unterbrochen wird. Eintrittspforte für Parvovirus B19 ist der obere Respirationstrakt. Nach 4–5 Tagen kommt es zu einer Virämie, begleitet von einer **Retikulozytopenie**. Etwa 1 Woche nach der Virämie tritt meist das typische Exanthem auf, möglicherweise hervorgerufen durch Antigen-Antikörper-Komplexe.

Die Entstehung eines **Hydrops fetalis** nach intrauteriner Parvovirus-B19-Infektion wird v. a. mit der Infektion von fetalen Erythroblasten und der daraus resultierenden **Anämie** erklärt. In bestimmten Fällen kann möglicherweise auch die Infektion des fetalen Myokards mit Parvovirus B19 zu einer eingeschränkten Herzfunktion mit der Folge eines Hydrops fetalis führen.

■ Klinik

Ringelröteln Diese typische „Kinderkrankheit“ (syn: Erythema infectiosum, 5. Krankheit, epidemisches Megalerythem, Großfleckfieber, Kinderrotlauf) wird in 15–20% aller frisch infizierten Personen beobachtet. Nach einem 2–3 Tage andauernden **Prodromalstadium** mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Schüttelfrost (zeitgleich mit der Virämie) und einem anschließenden **beschwerdefreien Intervall** von ca. 1 Woche tritt im Bereich der **Wangen** ein hochrotes, leicht erhabenes **konfluierendes Exanthem** auf (■ Abb. 14.19a). Gleichzeitig kann eine periorale Blässe wie beim Scharlach bestehen. An den folgenden Tagen treten

an den Extremitäten und am Rumpf makulopapulöse Effloreszenzen auf, die konfluieren. Durch zentrales Abblassen entstehen die typischen **girlanden-netzförmigen Muster** (■ Abb. 14.19b).

In den folgenden Tagen und Wochen können immer wieder neue pleomorphe Exantheme auftreten, teilweise provoziert durch Sonnenlicht oder hohe Temperatur. Das Allgemeinbefinden der Patienten ist meist nur wenig beeinträchtigt. Andere **Begleitsymptome** (Juckreiz, Kopfschmerzen, Fieber, Gelenksbeschwerden, Bauchschmerzen) sind bei Kindern eher selten. Bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen kommen auch vaskulitische Exantheme vor mit strenger Begrenzung auf die Hände und Füße („Handschuh-Socken-Syndrom“). Die Parvovirus-B19-assoziierte **Polyarthrit**, die bevorzugt Knie-, Fuß- und die proximalen Interphalangealgelenke befällt und häufiger bei Mädchen und jungen Frauen auftritt, ist praktisch immer selbstlimitierend.

Hydrops fetalis Eine Parvovirus-B19-Primärinfektion in der Schwangerschaft führt in bis zu 35% auch zu einer Infektion des Feten. In den allermeisten Fällen ist diese **fetale Infektion** klinisch stumm, in bis zu 5% der Fälle kommt es zum **Abort** (meist innerhalb von 3–6 Wochen nach der mütterlichen Infektion). Die Entwicklung eines Hydrops fetalis nach einer mütterlichen (und fetalen) Parvovirus-B19-Infektion ist insgesamt selten, sie liegt bei ca. 4%. Trotzdem ist die Parvovirus-B19-Infektion wahrscheinlich die häufigste Ursache des nicht immunologisch bedingten Hydrops fetalis. Die fetalen Komplikationen sind am höchsten bei einer Parvovirus-B19-Infektion zwischen der 13. und 20. Gestationswoche.

Aplastische Krise Bei Patienten mit **hämolytischen Anämien** und infolgedessen verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten (Sphärozytose, Thalassämie u. a.) führt eine Parvovirus-B19-Infektion u. U. zu einer lebensbedrohlichen aplastischen Krise (**Retikulozytopenie**). Zum Teil ist auch die Regeneration der weißen Reihe und der Thrombozyten beeinträchtigt: in diesem Fall kommt es bei dem Patienten zu einer Panzytopenie (aplastische Anämie).

➤ **Eine aplastische Krise durch Parvovirus B19 ist oft die Erstmanifestation einer Sphärozytose.**

Chronische Anämien Bei **immunodefizienten** Patienten (Immundefekt, akute lymphatische Leukämie, HIV-Infektion) kann es zu chronisch-persistierenden Parvovirus-B19-Infektionen mit der Folge einer chronisch-rezidivierenden hyporegeneratorischen Anämie kommen, nicht selten auch zu Granulozyto- und Thrombozytopenie.

Seltene Parvovirus-B19-assoziierte Erkrankungen Bei Kindern (<5 Jahren) kann eine **fulminante Hepatitis** wahrscheinlich durch eine akute Parvovirus-B19-Infektion ausgelöst werden. Die Prognose ist gut. Parvovirus B19 wird weiterhin als Ursache von Myokarditiden und Enzephalitiden angeschuldigt.

■ Diagnose

Die Diagnose von Ringelröteln kann bei Auftreten des typischen Exanthems **klinisch** gestellt werden. In unklaren Fällen, v. a., wenn die genaue Diagnose mögliche Konsequenzen nach sich zieht (Infektion in der Schwangerschaft), sollte eine frische Parvovirus-B19-Infektion **serologisch** gesichert werden. Bei immunodefizienten Kindern, bei Neugeborenen mit einem nicht immunologisch bedingten Hydrops fetalis sowie bei chronischen Krankheitsverläufen wird eine Parvovirus-B19-Infektion am sichersten durch den direkten Nachweis des **Virusgenoms im Blut oder Knochenmark** mittels Polymerasekettenreaktion gesichert.

■ Therapie, Prophylaxe

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Kinder mit hämolytischer Anämie plus akuter aplastischer Krise oder immunsupprimierte Kinder mit chronischer virusbedingter Anämie müssen ggf. **transfundi**ert werden. Bei immuninsuffizienten Patienten mit chronischer Anämie und Parvovirus-B19-Persistenz sollten Immunglobuline therapeutisch eingesetzt werden.

■ Prophylaxe

Einen Impfstoff gegen Parvovirus B19 gibt es nicht. Immunkompetente Kinder mit Exanthem sind bereits nicht mehr ansteckend und brauchen deshalb nicht isoliert zu werden. Immundefiziente Kinder mit Parvovirus-B19-Infektion sind häufig über einen längeren Zeitraum infektiös und sollten **isoliert** werden. Während einer aplastischen Krise im Rahmen einer Parvovirus-B19-Infektion sind Kinder mit vorbestehender hämolytischer Anämie hoch infektiös. Sie sollten deshalb von potenziell gefährdeten Patienten fern gehalten werden. Transfusionen bei Risikopersonen (seronegative Schwangere, immunsupprimierte Kinder) sollten möglichst nur mit Parvovirus-B19-freiem Blut durchgeführt werden. Parvoviren sind außerordentlich stabil. Gründliches Händewaschen ist wichtig, um nosokomiale Infektionen zu verhindern.

Bei einer serologisch gesicherten Parvovirus-B19-Infektion in der Schwangerschaft sind wöchentliche Ultraschallkontrollen (Dopplersonographie) zum Ausschluss einer fetalen Anämie und eines Hydrops fetalis angezeigt. Bei Auftreten eines Hydrops fetalis nach der 20. Gestationswoche werden bei Nachweis einer schweren fetalen Anämie **intrauterine Erythrozytentransfusionen** durchgeführt, um das Leben des Kindes zu retten.

14.15 Gastrointestinale Virusinfektionen

14.15.1 Rotavirusinfektionen

■ Epidemiologie

Rotaviren sind ubiquitär verbreitet.

➤ **Rotavirusinfektionen sind insgesamt die häufigste Ursache von akuten Gastroenteritiden bei Säuglingen und Kleinkindern.**

Infektionen treten gehäuft in den Wintermonaten auf. Nicht selten kommt es zu **endemischen** Infektionen in Krankenhäusern (v. a. Neugeborene) und Kindergärten. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion auf **fäkal-ora**lem Weg. Infektionsquelle sind nicht nur infizierte symptomatische Kinder, sondern häufig auch subklinisch erkrankte Erwachsene. Die Virusausscheidung im Stuhl dauert meist eine, maximal 2 Wochen. Bei Frühgeborenen und immunsupprimierten Kindern kann Rotavirus über mehrere Wochen und Monate im Stuhl nachgewiesen werden.

Rotaviren sind **hochinfektiös**, bereits wenige Viruspartikel können zu einer symptomatischen Infektion führen. Die Infektion erfolgt praktisch immer nur von Mensch zu Mensch. Spezifische IgA-Antikörper im Kolostrum geben bei gestillten Kindern einen gewissen Nestschutz in den ersten Lebensmonaten. Die Infektion hinterlässt nur eine Teilimmunität, **Reinfektionen** kommen regelmäßig vor. Die **Inkubationszeit** dauert 1–4 Tage.

■ Ätiopathogenese

Rotaviren fallen im Elektronenmikroskop auf durch ihre charakteristische radspeichenähnliche Struktur (rota, Rad; ■ Abb. 14.20). Sie enthalten eine doppelsträngige RNA. Rotaviren infizieren praktisch

■ **Abb. 14.20** Elektronenmikroskopisches Bild von humanen Rotaviren A mit der charakteristischen Radspeichenstruktur (Negativfärbung, 100 nm, Hans R. Gelderblom; Mit freundl. Genehmigung des RKI)

nur ausdifferenzierte **Enterozyten** an der Spitze der **Dünndarmzotten**. Diese Zellen enthalten Enzyme zur Spaltung von komplexen Kohlenhydraten und spielen darüber hinaus eine wichtige Rolle in der Homöostase von Sekretion und Resorption von Wasser und Elektrolyten.

Nach einer Infektion mit Rotavirus gehen die Enterozyten zugrunde. Dies führt zu einem ausgeprägten **Flüssigkeits- und Elektrolytverlust** beim infizierten Wirt mit der Folge von Durchfall, Exsikkose und u. U. auch einer Elektrolytverschiebung. Histologisch finden sich zu diesem Zeitpunkt im Dünndarm eine **Zottenatrophie** sowie eine lokale Infiltration von **mononukleären Zellen**. Nach einigen Tagen hat sich die Schleimhaut meist wieder vollständig regeneriert.

■ Klinik

Eine Rotavirusinfektion führt bei kleinen Kindern praktisch immer zu **Fieber**, **Erbrechen** sowie **Enteritis** mit häufigen **wässrigen, nicht blutigen Stühlen**. Die Durchfälle können bis zu 5–7 Tage andauern. In der Mehrzahl der Fälle kommt es hierbei zu einer unterschiedlich ausgeprägten, meist isotonen, selten einer hypertonen **Dehydratation**. Ein Teil der Kinder zeigt zusätzliche klinische Symptome wie leichte Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten, Otitis und Rhinitis.

Bei **immunsupprimierten Kindern** kann eine Rotavirusinfektion **chronisch** und teilweise **sehr schwer** verlaufen. In sehr seltenen Fällen können Rotavirusinfektionen auch zu einer Enzephalitis und zu Krampfanfällen mit und ohne Fieber führen.

■ Diagnose

Die praktikabelste und schnellste Methode zum Nachweis einer Rotavirusinfektion ist der **Rotavirusantigennachweis im Stuhl** (EIA).

■ Therapie

Die Behandlung beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen. Im Vordergrund steht der **Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts**, in leichten Fällen p.o. oder via Magensonde. Bei schwerer Dehydratation erfolgt die Flüssigkeitssubstitution über eine Infusion. Nach initialer vollständiger Rehydrierung kann bei den meisten Kindern direkt wieder auf eine normale altersentsprechende Nahrung übergegangen werden. Nur in Ausnahmefällen ist eine **laktosearme Nahrung** für einige Tage sinnvoll. Vorher gestillte Kinder sollten möglichst weiter gestillt werden.

■ Prophylaxe

Rotaviren sind bereits in geringster Konzentration hochkontagiös. Intensives Händewaschen sowie die Entfernung bzw. Desinfektion von kontaminierten Gegenständen können die Übertragungsrate von Rotavirusinfektionen senken. Im Krankenhaus sollten erkrankte Kinder wie bei anderen infektiösen Gastroenteritiden **isoliert** werden (Einzel-/Kohortenpflege, Benutzung von Schutzkitteln). Für die Normalpflege ist die hygienische Händedesinfektion ausreichend, beim Wechseln von Windeln sollten möglichst Einmalhandschuhe getragen werden. Die Eltern betroffener Kinder müssen über die notwendigen Hygienemaßnahmen ausreichend informiert werden.

Nosokomiale Rotavirusinfektionen auf Neugeborenenstationen werden häufig durch weniger pathogene Virusstämme verursacht, sie bedürfen meist keiner zusätzlichen hygienischen und therapeutischen Maßnahmen. Betroffene Kinder erkranken später seltener an schweren Rotavirusinfektionen. **Oral verabreichte Probiotika** (Lactobacillus GG) können die Schwere und Dauer einer Rotavirusinfektion abmildern.

Seit einigen Jahren stehen **zwei wirksame Rotavirus-Schluckimpfstoffe** zur Verfügung, die v. a. schwere Komplikationen und Hospitalisationen verhindern können.

➤ **Rotavirusinfektionen sind seit dem 01.01.2001 namentlich meldepflichtig.**

14.15.2 Weitere viral verursachte Gastroenteritiden

Norovirusinfektionen Das Norovirus ist ein RNA-Virus aus der Familie der Caliciviren. Noroviren werden häufig als Erreger von endemisch auftretenden viralen Gastroenteritiden bei älteren Kindern und Erwachsenen gefunden. Nach Rotaviren sind Noroviren die zweithäufigste Ursache von viralen Gastroenteritiden bei Kleinkindern.

Astrovirusinfektionen Elektronenmikroskopisch fallen diese kleinen RNA-Viren durch ihre **zentrale sternförmige Struktur** (astro, Stern) auf. Die klinische Symptomatik bei Astrovirusenteritiden ist im Vergleich zu Rotavirusinfektionen meist sehr viel **milder**.

Enterische Adenoviren Sie sind insgesamt der **dritthäufigste Erreger** von viralen Gastroenteritiden bei Kindern und Kleinkindern (► Abschn. 14.16).

Sonstige Viren Bei endemischen Gastroenteritiden wurden im Stuhl von betroffenen Patienten z. T. noch andere Viren nachgewiesen, u. a. Coronaviren. Es ist allerdings nicht bekannt, inwieweit diese Viren tatsächlich ursächlich für die klinische Symptomatik verantwortlich sind. Enteroviren (ECHO-, Coxsackieviren) sind insgesamt keine häufigen Erreger bei Gastroenteritiden.

14.16 Adenovirusinfektionen

■ Epidemiologie

Adenoviren sind ubiquitär und rufen **Epidemien** (Winter, Frühling, früher Sommer), Endemien und sporadische Infektionen hervor. Die Inzidenz ist am höchsten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren. Maternale neutralisierende Antikörper scheinen einen relativ guten Nestschutz in den ersten Lebensmonaten zu bieten. Adenovirusinfektionen im Kindesalter werden verantwortlich gemacht für bis zu 11% der oberen Atemwegsinfekte, bis zu 10% der Pharyngitiden, bis zu 9% des Infektkrups, bis zu 11% aller Bronchitiden, bis zu 10% der Bronchiolitis und bis zu 10% der Pneumonien sowie bis zu 15% der akuten Gastroenteritiden. Adenovirusinfektionen des **Respirationstrakts** werden meist durch die Serotypen 1–3 und 5 verursacht, bei **Gastroenteritiden** durch Adenoviren finden sich am häufigsten die Typen 40 und 41.

Die Durchseuchung im Kindesalter liegt (je nach Serotyp) bei bis zu 80%. Erwachsene sind praktisch zu 100% seropositiv für die Typen 1–7. Die Übertragung erfolgt über **Tröpfcheninfektion** und direkten **Kontakt** mit virushaltigem Material (virushaltiger Stuhl, kontaminiertes Wasser, Hände, kontaminierte medizinische Instrumente). Die **Inkubationszeit** variiert von 2–14 Tagen.

■ Ätiopathogenese

Adenoviren sind relativ stabile Viren ohne eine lipidhaltige Hülle, die eine doppelsträngige DNA enthalten. Es sind über **51 Stämme** (Serotypen) bekannt, die sich u. a. auch in ihrer Virulenz und ihrem Organotropismus unterscheiden.

Eintrittspforte für Adenoviren ist meist der **obere Respirationstrakt**, wo sich das Virus in den **Schleimhäuten** vermehrt. Abhängig von der Virulenz kann sich das Virus von hier aus in tiefere Regionen des Respirationstrakts ausbreiten und zu einer Laryngotracheitis oder Pneumonie führen. Darüber hinaus kann die Virusausbreitung auch durch virusinfizierte **mononukleäre Zellen** (wahrscheinlich Lymphozyten) während der **virämischen Phase** erfolgen und zu einer Krankheitsmanifestation an der Haut (Exantheme), Leber (Hepatitis), Harnblase (Zystitis) und ZNS (Enzephalitis) führen. Die Infektion des Gastrointestinaltrakts erfolgt wahrscheinlich durch verschlucktes infektiöses Virus.

Adenoviren **persistieren** in lymphatischem Gewebe (Tonsillen). Die Virusinfektion führt zum Zelluntergang der infizierten Zellen, reaktiv kommt es zu einer Infiltration mit mononukleären Zellen (v. a. Lymphozyten). Adenovirale Erkrankungen gehen häufig mit starken Entzündungszeichen einher (Leukozytose, hohe BSG, erhöhtes CRP).

■ Klinik

Ein **Großteil** der Adenovirusinfektionen (ca. 50%) verläuft **asymptomatisch**. Das durch Adenoviren hervorgerufene Krankheitsspektrum ist sehr variabel und vom Lebensalter, Erregertyp und Organmanifestation abhängig ■ Tab. 14.2).

Erkrankungen des Respirationstrakts Sie stellen die häufigste klinische Manifestation von Adenovirusinfektionen bei Kindern und Erwachsenen dar. Häufig treten diese Infektionen epidemisch auf. Vor allem die Serotypen 1–6 führen zu meist leichten **fieberhaften Luftwegsinfektionen**, oft begleitet von einer Otitis media. Ein Teil dieser Kinder hat gleichzeitig eine Gastroenteritis. **Nasopharyngitis**, **Pharyngitis** und **Tonsillitis** sind akute fieberhafte Infektionen v. a. durch die Serotypen 1–5 und 7.

➤ Eine **Pharyngotonsillitis** in den ersten 3 Lebensjahren ist fast immer durch Adenoviren und so gut wie nie durch hämolyisierende Streptokokken verursacht!

Die regionalen Lymphknoten sind häufig reaktiv angeschwollen. Die Infektion kann sich weiter ausbreiten und zu einer Laryngotracheitis, Bronchitis oder Pneumonie führen. Die Krankheitsdauer beträgt meist ca. 1 Woche. **Pneumonien** sind insgesamt selten, sie betreffen besonders Säuglinge und Kleinkinder.

Besonders schwere Krankheitsbilder werden durch die Serotypen 3, 7 und 21 verursacht. Die Letalität beträgt bis zu 10%, Langzeitkomplikationen sind Bronchiektasen, Bronchiolitis obliterans und Lungenfibrose. Teilweise kommt es zu Spätkomplikationen mit Bronchiektasenbildung. Die **akute Laryngotracheitis** wird durch die Serotypen 1–3 und 5–7 verursacht. Die klinische Kruppsymptomatik ist meist nicht sehr schwer.

Gastrointestinale Infektionen Adenoviren sind in bis zu 15% der Fälle der ursächliche Erreger einer **akuten Gastroenteritis** im Kindesalter. In über 50% finden sich die Serotypen 40 und 41. Als Begleitsymptome können eine Lymphadenitis mesenterialis, Appendizitis und Hepatitis auftreten. Gelegentlich werden auch **Invaginationen** beobachtet.

Augeninfektionen Die akute **follikuläre Konjunktivitis** tritt nach einer Inkubationszeit von 5–7 Tagen meist einseitig mit vermehrtem Tränenfluss, Brennen, Fremdkörpergefühl und starker Rötung der follikulär und hyperplastisch veränderten Konjunktiven auf. Die Erkrankung ist meist nach 10 Tagen ausgeheilt.

Das **pharyngokonjunktivale Fieber** führt zu einer ein- oder beidseitigen follikulären Konjunktivitis und Pharyngitis und geht einher mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl, hohem Fieber und lokaler oder generalisierter Lymphadenopathie. Die Krankheitssymptome sind meist nach einer Woche abgeklungen. Epidemische Infektionen (v. a. Serotyp 3) erfolgen durch kontaminierte Gewässer oder Swimmingpools.

Die **Keratoconjunctivitis epidemica** betrifft vorwiegend Erwachsene, seltener Kinder, und wird v. a. durch die Serotypen 8, 19 und 37 verursacht. Die Infektion wird neben Schwimmbadinfektionen häufig iatrogen (Augenkliniken, Arztpraxen) übertragen. Die Inkubationszeit beträgt meist 5–10 Tage, in Ausnahmefällen 2 Tage bis 2 Wochen. Nach initialer häufig beidseitiger Konjunktivitis kommt es häufig zu einer Keratitis. Länger anhaltende Hornhauttrübungen sind möglich.

Andere Organmanifestationen Akute **hämorrhagische Zystitiden**, **Nephritiden** und **Orchitiden** sind insgesamt seltene Manifestationen einer Adenovirusinfektion. Die klinische Symptomatik ist leicht und selbstlimitierend. Gelegentlich kann es nach einer Adenovirusinfektion zu einer Myo- oder Perikarditis oder einer Meningoenzephalitis kommen.

Adenovirusinfektionen bei Immunsuppression Bei immunsupprimierten Kindern (angeborene Immundefekte, HIV-Infektion, maligne Erkrankungen, Organtransplantationen) führen Adenovirusinfektionen (v. a. mit den Typen 1–7, 11, 31–35) gehäuft zu schweren, **fulminanten Krankheitsbildern**, die einer bakteriellen Sepsis ähneln. Zum Teil kommt es zu generalisierten Infektionen mit Pneumonie, Hepatitis, Zystitis und Enzephalitis. Das Risiko für lebensbedrohliche systemische Adenovirusinfektionen ist bei Kindern nach T-Zell-depletierter Stammzelltransplantation besonders hoch.

Tab. 14.2 Klinisches Spektrum bei Adenovirusinfektionen

Krankheitsbild	Besonderheiten	Virustypen
Respirationstrakt		
Nasopharyngitis, Pharyngitis, Tonsillitis	Häufig, Dauer meist 5–7 Tage	1–5, 14, 15
Pneumonie	Dritthäufigste (nach RSV und Parainfluenza) Viruspneumonie bei Kleinkindern	1–7, 21, 35
	Schwere Verläufe mit Bronchiektasen und Lungenfibrose (Letalität bis zu 10%)	V. a. 3, 7, 21
Akute Laryngotracheitis	Meist nur leichte Kruppsymptomatik	1–3, 5–7
Pertussisähnliches Krankheitsbild	Selten, meist Kinder <36 Monate	1–3, 5, 12, 19
Akute Bronchiolitis	5% aller Bronchiolitiden im Kindesalter	7, 21
Akute Respirationstrakterkrankungen	Epidemisch auftretende Infektionen, v. a. bei Adoleszenten	2–5, 7, 8, 11, 14, 21
Gastrointestinaltrakt		
Gastroenteritis Epidemisch und sporadisch, häufig; z. T. zusätzlich Infektion des Respirationstrakts		40 und 41 (50%); 1–7, 31
Lymphadenitis mesenterialis		1–7
Hepatitis	Selten	1–7
Genitaltrakt		
Hämorrhagische Zystitis, Nephritis, Orchitis	Selten	3, 4, 7, 11, 21
ZNS		
Enzephalitis	Selten, bei immunsupprimierten Kindern	1–3, 5–7, 12, 32
Herz		
Myokarditis, Perikarditis	Selten	7, 21
Augen		
Keratoconjunctivitis epidemica	Schmierinfektion, häufiger bei Erwachsenen	Epidemisch v. a. 8, 19, 37
Pharyngokonjunktivales Fieber	Häufig, epidemisch und sporadisch	V. a. 3 und 7
Follikuläre Konjunktivitis	Häufig, meist unilateral	1–7, 9–11, 15–17, 19, 20, 22, 37
Haut		
Exantheme (morbilli-, rubelli- und roseola-form)		1–4, 7
Multiorganerkrankung		
Disseminierte Infektion (Pneumonie, Hepatitis und andere Organe)	Insgesamt selten, häufiger bei immunsupprimierten Kindern, hohe Letalität	3, 5, 7, 11, 34, 35

■ Diagnose

Eine vermutete Adenovirusinfektion kann durch den **Erregernachweis** (Virusanzucht, Antigen- oder Virusgenomnachweis) in Patientenmaterial (Nasopharyngealaspirat, Trachealsekret, Blut, Stuhl etc.) gesichert werden. Die quantitative PCR (Viruslast) aus EDTA-Blut oder Serum kann besonders bei Immunsupprimierten diagnostisch hilfreich sein. Antikörpernachweise zur Diagnose einer frischen Adenovirusinfektion haben nur eine untergeordnete Bedeutung.

■ Therapie

Im Allgemeinen ist die Prognose günstig. Die Behandlung – falls erforderlich – beschränkt sich auf **symptomatische Maßnahmen**. Eine spezifische Therapie existiert nicht. Bei schweren Adenovirusinfektionen, z. B. unter immunsuppressiver Therapie oder nach

T-Zell-depletierter Stammzelltransplantation, ist ein Therapieversuch mit **Cidofovir** angezeigt.

! Cave

Bei einer Konjunktivitis durch Adenoviren sollten steroidhaltige Augentropfen vermieden werden.

■ Prophylaxe

Impfstoffe gegen Adenovirusinfektionen sind in Deutschland nicht zugelassen.

Geeignete **hygienische Maßnahmen** wie intensives Händewaschen nach Kontakt mit infizierten Patienten sowie ausreichende Desinfektion von kontaminierten medizinischen Instrumenten (Augenärzte!) sind erforderlich, um eine mögliche weitere Ausbrei-

tung der Infektionen zu verhindern. Bei **Gastroenteritiden** durch Adenoviren ist, wie bei anderen Erregern auch, eine **enterische Isolation** erforderlich. Patienten mit epidemischer Konjunktivitis dürfen während der floriden Infektion und zusätzlich für mindestens weitere 2 Wochen keinen (öffentlichen) Swimmingpool benutzen.

Meldepflicht besteht nur für den direkten Nachweis von Adenoviren im Konjunktivalabstrich.

14.17 Rhinovirusinfektionen

■ Epidemiologie

Rhinoviren kommen ubiquitär vor. Es finden sich jahreszeitliche Häufungen von Rhinovirusinfektionen am **Herbstanfang** und **Winterende**. Die Übertragung erfolgt über **virushaltige Aerosole** durch Niesen, Husten und Sprechen, daneben durch **Schmierinfektion** mit virushaltigen Sekreten. Die Ansteckungsfähigkeit entspricht in etwa der klinischen Krankheitsdauer. In den ersten Lebensjahren treten durchschnittlich 1–2 Rhinovirusinfektionen auf, anschließend nimmt die Frequenz bis ins hohe Lebensalter kontinuierlich ab. Rhinovirusinfektionen hinterlassen eine (wahrscheinlich kurzlebige) serotypspezifische Immunität. Die **Inkubationszeit** beträgt 2–3, seltener bis 7 Tage.

■ Ätiopathogenese

Rhinoviren sind RNA-Viren aus der Familie der **Picornaviren** (pico, klein). Rhinoviren infizieren v. a. die **Schleimhäute** der Nase und des oberen Respirationstrakts, seltener auch die unteren Atemwege. Hier vermehrt sich das Virus im Zytoplasma. Anschließend werden die neu gebildeten Rhinoviren in großer Menge (bis zu 106 Viruspartikel pro ml Nasensekret), v. a. in den ersten 3 Tagen der Erkältung, sowie meist noch 2–3 Wochen danach ausgeschieden. Während einer Rhinovirusinfektion kommt es meist nur zu **minimalen Epithelsschäden** ohne Zilienvverlust sowie zu einer lokalen Infiltration mit Granulozyten und Monozyten.

■ Klinik

In den meisten Fällen führt eine Rhinovirusinfektion zu einer „**Erkältung**“ der oberen Luftwege („common cold“) mit einer nur geringen allgemeinen klinischen Beeinträchtigung. Hauptsymptome sind Schnupfen, Husten und Halsschmerzen. Die regionalen zervikalen Lymphknoten sind in ca. 50% vergrößert. Eine meist leichte **Otitis media** tritt in ca. 20% der Fälle auf. Die klinischen Beschwerden sind in den ersten 3 Tagen am ausgeprägtesten, in den meisten Fällen bilden sie sich innerhalb einer Woche, seltener nach 2 Wochen zurück.

Vor allem bei jüngeren Kindern können Rhinovirusinfektionen auch zu schweren Verläufen mit **Bronchiolitis**, **Bronchopneumonie** und **obstruktiver Bronchitis** führen. Todesfälle sind beschrieben worden.

➤ **Neben RS-Viren spielen Rhinoviren möglicherweise eine wichtige Rolle in der Pathogenese eines hyperreagiblen Bronchialsystems und bei der Entstehung des infektionsassoziierten Asthma.**

■ Diagnose

Die Diagnose kann **klinisch** vermutet werden. Ähnliche klinische Symptome werden allerdings auch durch andere Respirationstraktviren (RSV, Parainfluenza etc.) verursacht. Ein Erregernachweis ist in den meisten Fällen nicht erforderlich.

■ Therapie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Bei ausgeprägten katarrhalischen Beschwerden können physiologische Kochsalzlösung oder abschwellende **Nasentropfen** (z. B. Xylometazolin) für einige Tage verabreicht werden.

■ Prophylaxe

Ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung. Zur Vermeidung der Übertragung während der Pflege ist hygienisches Händewaschen im Allgemeinen ausreichend.

14.18 Respiratory-Syncytial-Virus-Infektionen

■ Epidemiologie

Infektionen mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) treten weltweit auf. In gemäßigten Regionen findet sich eine saisonale Häufung von RSV-Infektionen in den **Wintermonaten** Oktober bis März. Die meisten primären RSV-Infektionen erfolgen im Alter von 6 Wochen bis 2 Jahren. Spätere Reinfektionen sind häufig, sie verlaufen aber i. A. weniger schwer als Primärinfektionen. Bis zu 2% aller Kinder mit RSV-Infektion müssen aufgrund der Schwere der klinischen Symptomatik hospitalisiert werden. Die Letalität dieser hospitalisierten Kinder liegt bei bis zu 1,5%.

➤ **RSV ist in bis zu 75% der Fälle ursächlicher Erreger einer Bronchiolitis.**

RSV ist **hochkontagiös**. Die Übertragung erfolgt v. a. durch direkten Kontakt mit RSV-haltigem Sekret aus dem Respirationstrakt (meist Hand-zu-Nase- oder Hand-zu-Auge-Inokulation, selten primär aerogene Ausbreitung). Die Virusausscheidung beginnt bereits 24–48 h vor Auftreten der ersten klinischen Symptome und persistiert für ca. 1 Woche (ältere Kinder und Erwachsene) bis 4 Wochen (Neugeborene). Bei unreifen Frühgeborenen und immunsupprimierten Kindern kann die Virusausscheidung noch länger andauern. Die **Inkubationszeit** beträgt meist 3–5 Tage.

■ Ätiopathogenese

RSV ist ein RNA-Virus aus der Familie der **Paramyxoviren** (Genus **Pneumovirus**). Zwei Glykoproteine spielen für die Infektiosität von RSV eine wichtige Rolle:

- Für die Anheftung von RSV an die Wirtszelle ist das **G-Protein** erforderlich („attachment protein“).
- Das **F-Protein** (Fusionsprotein) vermittelt die Viruspenetration in die Wirtszelle und die spätere Zellfusion von benachbarten Zellen (Synzytienbildung).

RSV infiziert Flimmerepithelzellen. Es kommt zur **Nekrose der infizierten Zellen** mit konsekutiver reaktiver peribronchialer Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten und Makrophagen sowie einem Schleimhautödem. Dies führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten **peripheren Atemwegsobstruktion**. Die mukoziliäre Clearance erholt sich meist erst nach 2–3 Wochen.

RSV-Infektionen hinterlassen nur eine Teilimmunität (humoral und zellulär). Reinfektionen sind daher häufig.

■ Klinik

Bei Kindern unter 2 Jahren verläuft die RSV-Primärinfektion in ca. 40% der Fälle symptomatisch, meist mit den klinischen Zeichen einer Infektion der unteren Atemwege. Am häufigsten manifestiert sich die RSV-Primärinfektion als **Pneumonie**, etwas seltener als

Tab. 14.3 Altersabhängigkeit der klinischen Manifestationen von RSV-Infektionen

Neugeborene	Infekte der oberen Luftwege
Säuglinge <6 Monate	Bronchiolitis, Pneumonie
Kleinkinder, Schulkinder	Pharyngitis, Bronchitis, Infektkrupp, Pneumonie, Otitis media
Jugendliche, Erwachsene	Subklinische Infektionen (mit Virusausscheidung)
Ältere Menschen	Bronchitis, Pneumonie

Bronchiolitis. In ca. 5% findet sich eine **Krupp-Symptomatik**. Das klinische Bild einer RSV-Infektion zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit (■ Tab. 14.3).

In den meisten Fällen entwickeln die betroffenen Kinder einen zunehmenden **keuchenden Husten** und **Dyspnoe** bei häufig nur leicht erhöhten Temperaturen. In schweren Fällen finden sich eine Tachypnoe mit Nasenflügelatmen und thorakalen Einziehungen, eine Zyanose sowie eine Tachykardie. Das Atemgeräusch kann (als indirektes Zeichen der Überblähung bei Atemwegsobstruktion) abgeschwächt sein. Die Röntgenaufnahme der Lunge zeigt als typischen Befund bei einer Bronchiolitis eine **Überblähung der Lungen** und ggf. einige Infiltrate. Die Blutgasanalyse ergibt häufig eine leichte bis mäßige Hypoxie, eine Hyperkapnie ist Ausdruck der zunehmenden Ateminsuffizienz, die einer dringenden intensivmedizinischen Betreuung bedarf.

Bei **Früh- und Neugeborenen** kann eine RSV-Infektion mit plötzlich auftretenden teils massiven Apnoen, Irritabilität, Trinkverweigerung und Lethargie – ohne äußere Zeichen eines Atemwegsinfekts – einhergehen. **RSV-Reinfektionen** verlaufen i. A. milder und manifestieren sich häufig als oberer Atemwegsinfekt oder Tracheobronchitis. Bei Kindern mit schweren Grunderkrankungen (bronchopulmonale Dysplasie, Herzfehler, Immundefizienz) kann jede RSV-Infektion zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild führen.

■ Diagnose

Die Diagnose einer RSV-Infektion basiert auf der klinischen Symptomatik, auf dem zeitlichen Hintergrund (Winterhalbjahr? bekannte RSV-Epidemie?), auf der Altersverteilung (Kind <2 Jahre) und der positiven Virusdiagnostik.

Für den klinischen Alltag sind **RSV-Antigen-Tests** zum Virusnachweis in Nasopharyngealsekret von großer praktischer Bedeutung. Daneben ist der Nachweis von RSV durch Anzucht in der Zellkultur oder mittels PCR möglich. Die serologische Diagnostik spielt in der Praxis keine Rolle.

■ Therapie

Im Vordergrund steht die **intensivmedizinische Betreuung** (u. U. kontrollierte Beatmung) der meist schwer kranken Kinder. **Symptomatisch** können β_2 -Sympathomimetika, racemisches Epinephrin oder Adrenalin verabreicht werden. Kortikosteroide, Theophyllin und Mukolytika sind unwirksam.

Ribavirintherapie Als **Virostatikum** steht Ribavirin zur Verfügung. Aufgrund unterschiedlicher, z. T. enttäuschender Studienergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit, der umständlichen inhalativen Applikation sowie potenzieller Nebenwirkungen (Teratogenität) ist die Indikation für Ribavirin seit 1996 stark eingeschränkt worden.

■ Prophylaxe

RSV-positive Kinder sollten im Krankenhaus kohortiert und von eigenem Pflegepersonal betreut werden. Weiterhin ist auf strikte Händedesinfektion nach jedem Kontakt mit diesen Kindern zu achten. Bei Kleinkindern unter 2 Jahren mit chronischer Lungenerkrankung (bronchopulmonale Dysplasie) oder hämodynamisch relevantem Herzfehler führt die prophylaktische Gabe von **Palivizumab**, einem monoklonalen humanisierten Antikörper gegen das F-Protein von RSV, zu einer signifikanten Abnahme von Krankenhaushospitalisationen aufgrund schwerer RSV-Infektionen. Die Prophylaxe mit Palivizumab soll nur während der RSV-Saison (Oktober bis Mai) und nach strenger Indikationsstellung erfolgen (AWMF-Leitlinie 048/012). Ein Impfstoff zur aktiven Immunisierung steht bisher nicht zur Verfügung.

14.19 Infektionen durch humane Papillomaviren (HPV)

■ Epidemiologie

Hautwarzen an Händen und Füßen sind im Kindesalter häufig, bis zu 50% der Schulkinder können betroffen sein. Die Ansteckung erfolgt häufig durch direkten Kontakt. Eine Autoinokulation durch Kratzen ist möglich. Papillomaviren sind sehr stabil und können daher auch über kontaminierte Fußböden und Matten (Schwimbäder!) übertragen werden. Die Inkubationszeit liegt bei 6 Monaten bis 2 Jahren. Larynxpapillome treten insgesamt selten auf. 80% der Patienten sind unter 7 Jahre alt, 5–30% der Kinder erkranken bis zum 6. Lebensmonat. Die Übertragung erfolgt in diesem Fall unter der Geburt durch die genitale HPV-Infektion der Mutter. **Genitale HPV** werden meist durch Geschlechtsverkehr, seltener durch Schmierinfektion übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 4 Wochen bis mehrere Monate.

■ Ätiopathogenese

Papillomaviren sind kleine, recht stabile DNA-Viren aus der Familie der **Papovaviren**. Papillomaviren infizieren nur Epithelzellen (Basalzellschicht), hier findet eine meist langsame lokale Replikation statt. Die HPV-Infektion bewirkt eine vermehrte **Proliferation der Epithelzellen**, 1–6 Monate nach Infektion kommt es zu einer sichtbaren Warzen- bzw. Papillombildung. Häufig persistiert das Virus monate- bis jahrelang ohne klinische Symptomatik. Hautwarzen können sich spontan zurückbilden, bei immunsupprimierten Kindern treten Rezidive gehäuft auf. Über die Immunreaktion bei HPV-Infektionen ist nur wenig bekannt. Anhand der unterschiedlichen Genomstruktur sind bisher über **100 Genotypen** bekannt, die sich teilweise auch hinsichtlich der klinischen Manifestation und der Krankheitslokalisation unterscheiden. Bestimmte Virustypen (HPV-Typ 16, 18, 31, 45 u. a.) besitzen bei genitaler Infektion ein **onkogenes Potenzial**.

■ Klinik

Humane Papillomaviren verursachen Haut- und Genitalwarzen sowie Papillome im Larynx- und Mundbereich.

- Gemeine Warzen (**Verrucae vulgares**, HPV-Typen 1, 2, 4, 7) manifestieren sich als oft **gruppiert** auftretende, schuppig verhornende, papulöse Effloreszenzen (■ Abb. 14.21), die v. a. an den Fingern, Händen, Ellenbogen und Knien lokalisiert sind. Besonders unangenehm und oft schmerzhaft sind diese Warzen, wenn sie periungual auftreten.
- Von den gemeinen Warzen abzugrenzen sind **Mollusca contagiosa** (Dellwarzen), die durch die Infektion mit einem Pockenvirus hervorgerufen werden (■ Abb. 14.22).

■ **Abb. 14.21** Verrucae vulgaris. **a** Im Bereich der Hand. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Sticherling, Hautklinik der Universität Erlangen).

b Periungual. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Höger, Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg)

■ **Abb. 14.22** Mollusca contagiosa (Dellwarzen). (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Sticherling, Hautklinik der Universität Erlangen)

■ **Abb. 14.23** Larynxpapillome bei einem Säugling

- Gestielte **filiforme Warzen** sind eine Variante der gemeinen Warzen. Sie finden sich häufig an Lippen, Augenlidern und Nase.
- Plantarwarzen (**Verrucae plantares**, HPV-Typen 1, 2, 4, 7) manifestieren sich häufig als schmerzhafte, nach außen meist nur wenig erhabene Dornwarzen der **Fußsohle**. Betroffen sind gehäuft Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 15 Jahren (Benutzung von Gemeinschaftsduschen, öffentlichen Schwimmbädern etc.).
- Plane oder juvenile Warzen (**Verrucae planae juveniles**, HPV-Typen 3, 10, 29) sind kleine (<3 mm), weiche, leicht erhabene

Warzen von rosa bis brauner Färbung, die meist in großer Anzahl im Gesicht, am Hals und auf den Handrücken lokalisiert sind. Bei länglichen Hautläsionen (z. B. nach Kratzen) können sie **perlschnurartig** angeordnet sein. Sie finden sich häufig bei Kindern und Jugendlichen.

- **Larynxpapillome** (HPV-Typen 6, 11; ■ Abb. 14.23) treten bei infizierten Kindern meist zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr auf. Die Primärinfektion erfolgt **unter der Geburt**. Klinisch können Larynxpapillome z. T. gravierende Atembeschwerden mit inspiratorischem **Stridor** sowie **Husten** und **Heiserkeit** hervorrufen. Die Schwere der Symptomatik ist abhängig von der Ausdehnung und Lokalisation der Papillome.
- **Orale Papillome** (HPV-Typ 1 und 13) treten multipel in der Mundschleimhaut auf und sind überwiegend asymptomatisch.
- **Genitale Papillomavirusinfektionen** (meist HPV-Typ 6, 11, 16 und 18) treten in bis zu 40% bei sexuell aktiven Adoleszenten auf, häufig in Form von **Condylomata acuminata** (syn.: Feigwarzen, genitale Warzen; ■ Abb. 14.24) oder nur mit Hilfe des Essigtests erkennbaren Dysplasien. Condylomata acuminata sind exophytisch wachsende, meist multipel auftretende, häufig

■ **Abb. 14.24** Condylomata acuminata im Anogenitalbereich. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Höger, Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg)

gelappte, hautfarbene, papillomatöse Effloreszenzen, die bevorzugt im Genital- und Analbereich auftreten. Neben der Perianalzone und der Analschleimhaut kann bei Mädchen der gesamte Genitaltrakt, v. a. die Vulva, seltener die Harnröhre betroffen sein. Bei Jungen ist v. a. die Penisspitze eine bevorzugte Lokalisation. Dysplasien sind das häufigste klinische Erscheinungsbild der Papillomavirusinfektion der Cervix uteri oder Vulva.

➤ **Frühere HPV-Infektionen sind die häufigste Ursache des Zervixkarzinoms.**

In über 90% lässt sich in Tumorgewebe HPV nachweisen. Zu den kanzerogenen Typen gehören v. a. HPV-16 und HPV-18.

■ **Diagnose**

Die Diagnose erfolgt in den allermeisten Fällen **klinisch** anhand der typischen Manifestation (Warzen, Papillome). In unklaren Fällen sollte immer eine **histologische Abklärung** erfolgen.

Der Nachweis und die Typisierung von Papillomaviren im Biopsat erfolgt – falls überhaupt erforderlich – mit molekularbiologischen Techniken. Bei genitaler Krankheitslokalisation sind immer auch andere Geschlechtskrankheiten auszuschließen. Bei kleinen Kindern sollte auch an einen **sexuellen Missbrauch** gedacht werden. Larynxpapillome verursachen bei Kindern eine mehr oder weniger ausgeprägte Dyspnoe, die Diagnose erfolgt mittels Laryngo- oder Bronchoskopie.

■ **Therapie**

Vor jeder Therapieentscheidung ist die hohe Spontanremissionrate von Warzen im Kindesalter zu bedenken! **Hautwarzen** werden durch **Kontaktvereisung** mit Flüssigstickstoff oder durch eine keratolytische und antiproliferative Lokalbehandlung mit Salicylsäure- und 5-Fluorouracil-haltigen Präparaten (z. B. Verrumal) behandelt. Die früher durchgeführte Warzenentfernung mittels Elektrokauter

ist wegen der Schmerzhaftigkeit und der möglichen Narbenbildung obsolet. Filiforme Warzen können chirurgisch im Hautniveau exziiert werden. **Larynxpapillome** werden, v. a. bei entsprechenden Atembeschwerden, mittels **Laser- oder Kryotherapie** behandelt. Unterstützend kann zur Proliferationshemmung lokal oder systemisch Interferon α appliziert werden.

Die Behandlung von **genitalen Warzen** kann sehr schwierig sein und sollte immer von einem erfahrenen Gynäkologen durchgeführt werden. Die Lokalbehandlung erfolgt u. a. mit Podophyllinlösung (5–25%), Kryotherapie sowie mittels CO₂-Laser.

■ **Prophylaxe**

Allgemeine Empfehlungen zur Verhütung von Papillomavirusinfektionen gibt es nicht. Das Aufkratzen von Warzen sollte wegen der Gefahr von Autoinokulationen vermieden werden. Bei Schwangeren mit Condylomata acuminata sollten 4 Wochen vor Geburt die Läsionen abgetragen werden. Aktive HPV-Läsionen im Genitalbereich bei der Mutter zum Geburtszeitpunkt sind nach derzeitigem Kenntnisstand keine Indikation für eine Entbindung durch Sectio. Sexuell aktive Jugendliche mit Warzen im Genitalbereich sollten zum Schutz des nichtinfizierten Partners rechtzeitig über geeignete präventive Maßnahmen (Kondom, Entfernung der Warzen) informiert werden. Seit März 2007 empfiehlt die STIKO eine generelle Impfung gegen humane Papillomaviren (v. a. HPV-Typ 16, 18) für alle Mädchen im Alter von 9–14 Jahren als Prophylaxe vor HPV 16- und HPV 18-induziertem Zervixkarzinom.

14.20 Masern

■ **Epidemiologie**

Masern sind weltweit verbreitet. Durch konsequente Impfprogramme konnten Masern in einigen Ländern fast vollständig eliminiert werden (z. B. in Nord- und Südamerika, Schweden und Finnland).

➤ **Aufgrund mangelnder Durchimpfungsraten treten in Deutschland immer wieder regionale Ausbrüche von Masern auf, wie z. B. 1.243 Fälle in Berlin von Oktober 2014 bis August 2015.**

Die **Übertragung** erfolgt durch direkten Kontakt über Tröpfchen, in seltenen Fällen aerogen durch Luftzug über weitere Entfernungen. Die Patienten sind 3–5 Tage vor Ausbruch des Exanthems bis 4 Tage danach infektiös. Die **Inkubationszeit** (Intervall zwischen Exposition und Auftreten der Prodromi) beträgt 8–12 Tage. Überstehen der Erkrankung hinterlässt eine lebenslange Immunität. Die passive Immunität bei Säuglingen, deren Mütter die Erkrankung durchmachten, hält etwa 6 Monate lang an.

■ **Ätiopathogenese**

Das Masernvirus ist ein umhülltes RNA-Virus aus der Familie der **Paramyxoviren**. Das Virus ist lympho- und neurotrop und besitzt einen ausgeprägten immunsuppressiven Effekt.

Eintrittspforten des Virus sind der Nasen-Rachen-Raum oder die Konjunktiven. Nach initialer Virusvermehrung im oberen Respirationstrakt kommt es 2–4 Tage p. i. zur **primären Virämie**. Dadurch wird das Virus in entferntere lymphatische Organe abgesiedelt, wie Tonsillen, Thymus, Milz, Knochenmark, Lymphknoten, Peyer-Plaques u. a., wo eine massive Virusvermehrung stattfindet. Etwa 7 Tage p. i. erfolgt von hier aus die **sekundäre Virämie** mit Virusausaat in Schleimhäute, Haut und kleine Gefäße. Das Masernvirus hat die Fähigkeit, Zellen zu fusionieren, wodurch mehrkernige Riesenzellen (Synzytien) mit häufig >100 Kernen auftreten.

■ Abb. 14.25 Koplik-Flecken

■ Abb. 14.26 Masernexanthem bei einem 8-jährigen Jungen (hinter den Ohren beginnend)

■ Abb. 14.27 Generalisiertes Masernexanthem bei einem älteren Säugling

Die Prodromi mit Fieber und katarrhalischen Symptomen (8–12 Tage p. i.) signalisieren den Beginn der immunologischen Abwehrreaktion. So ist auch das Exanthem Folge der explosiven Auseinandersetzung zwischen virusspezifischen T-Zellen und virusinfizierten Epithel- und Endothelzellen. Spezifische Antikörper scheinen bei der Überwindung der akuten Phase keine Rolle zu spielen.

➤ **Masern gehen immer mit einer Immunschwäche einher, die Wochen bis Monate anhalten kann.**

Hauttests vom verzögerten Typ (Tuberkulintest!) werden vorübergehend negativ. Außerdem kommt es durch die Immunschwäche zu bakteriellen Zweiterkrankungen oder zur Aktivierung chronischer Krankheitsprozesse.

Die Pathogenese der para-(post-)infektiösen **Masernenzephalitis** ist bisher nicht geklärt. Histopathologisch finden sich im Gehirn perivaskuläre Demyelinisierungen und perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate. Virale Antigene oder RNA-Sequenzen lassen sich aber nicht nachweisen.

■ **Klinik**

Die Erkrankung beginnt mit hohem Fieber und uncharakteristischen katarrhalischen Symptomen, wie Schnupfen, Halsschmerzen, Heiserkeit und bellendem Husten (**Prodromalstadium**). Die Patienten sind aufgrund einer Konjunktivitis und einer (milden) Keratitis ausgesprochen **lichtscheu**. Gleichzeitig oder 1–2 Tage später treten feine, kalkspritzerartige Stippchen, bevorzugt an der Wangenschleimhaut gegenüber den Molaren, auf (**Koplik-Flecken**; ■ Abb. 14.25). Außerdem entwickelt sich ein fleckiges, dunkelrotes Exanthem am weichen Gaumen.

Nach leichtem Fieberabfall geht das Prodromalstadium 3–4 Tage später unter erneutem hohem Fieberanstieg in das Exanthemstadium über. Das makulopapulöse **Exanthem** beginnt hinter den Ohren (■ Abb. 14.27) und im Gesicht und breitet sich weiter zentrifugal über den ganzen Körper bis zu den Füßen aus (■ Abb. 14.28). Nach dem 3. Exanthemtag folgt bei unkomplizierten Verläufen

rasche Entfieberung und Abblassen des Exanthems. Meist besteht eine generalisierte **Lymphadenopathie**, wobei auch die hilären, paratrachealen und mesenterialen Lymphknoten betroffen sind. Bei ca. 50% der Infizierten treten pathologische EEG-Veränderungen auf, die sich später in den allermeisten Fällen zurückbilden.

Besondere Verlaufsformen

- **Mitigierte Masern** treten bei jungen Säuglingen auf, die noch maternelle Antikörper besitzen und auch bei Kindern nach Gabe von Immunglobulinen.
- Bei Patienten mit schweren T-Zelldefekten kann das Exanthem völlig fehlen („**weiße Masern**“). Es entwickelt sich eine **Riesenzellpneumonie**, die fast immer zum Tode führt.

■ **Komplikationen**

Am häufigsten sind bakterielle Sekundärinfektionen; und zwar Bronchopneumonien, Otitis media und Diarrhö. Weitere Komplikationen betreffen das zentrale Nervensystem.

Im Vordergrund steht die akute **Masernenzephalitis** mit einer Häufigkeit von 1:500–1:2000. Die Masernenzephalitis tritt bevorzugt am 3.–9. Tag nach Exanthembeginn auf. Typisch sind Bewusstseinsstörungen (Somnolenz, Koma), zerebrale Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome (Hemiplegien, Hirnnervenparesen) und gelegentlich auch myelitische Symptome. Die Masernenzephalitis hat auch heute noch eine Letalität von 30% und eine Defektheilungsrate von ca. 20%. Eine weitere seltenere Komplikation ist die subakute sklerosierende Panenzephalitis (► Abschn. 14.23.1).

! **Cave**

Masern sind immer eine ernste und gefährliche Krankheit.

Todesfälle kommen besonders im Säuglingsalter, bei älteren Probanden und besonders bei immundefizienten Patienten vor. Die Krankheit verläuft besonders schwer in Entwicklungsländern bei unterernährten Kindern.

■ Diagnose

Im Rahmen einer Epidemie wird die Diagnose meistens **klinisch** gestellt.

Labor Ein typischer Laborbefund ist die **Leukopenie** mit Erniedrigung sowohl der Granulozyten als auch der Lymphozyten. Bei Einzelerkrankungen sollte die Diagnose **serologisch** bestätigt werden. Das **masernspezifische IgM** ist meist nach den ersten 3 Exanthemtagen mittels Enzymimmunoassay (ELISA) nachweisbar. Bei trotz Impfung an Masern Erkrankten ist nur ein 4-facher Titeranstieg im IgG-ELISA oder im Hämagglutinationshemmtest (HHT) diagnostisch sichernd (bei Geimpften findet sich oft keine IgM-Antwort).

In fraglichen Fällen, z. B. bei immunsupprimierten Patienten oder bei Verdacht auf Riesenzellpneumonie ist zur Diagnosestellung der **Virusdirektnachweis** (PCR oder Virusisolierung) erforderlich. Die Diagnose einer **Masernenzephalitis** beruht allein auf dem zeitlichen Zusammenhang der Enzephalitis mit einer akuten Maserninfektion (IgM-Nachweis!), da sich im Liquor in der Regel weder das Virus noch eine intrathekale Antikörpersynthese nachweisen lassen.

■ Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie. Da das Virostatikum **Ribavirin** die Virusreplikation in vitro hemmt, wurde in Einzelfällen Ribavirin i. v. zusammen mit Immunglobulinen bei der Masernpneumonie eingesetzt. Es gibt allerdings keine kontrollierten Studien.

In den Ländern der Dritten Welt wird **Vitamin A** bei akuten Masern verabreicht (Dosierung: maximal 200.000 IE p. o. über 2 Tage). Dadurch konnte die Letalität beträchtlich gesenkt werden. **Bakterielle Zweitinfektionen** erfordern den Einsatz von Antibiotika.

■ Prophylaxe

Alle Kinder mit Ausnahme von Patienten mit schweren Störungen der T-Zell-Immunität sollen unbedingt 2-mal gegen Masern geimpft werden (► Kap. 17). Durch den Lebendimpfstoff kann auch der Ausbruch von Wildmasern wirksam unterdrückt werden, wenn dieser innerhalb der ersten 3 Tage nach Exposition verabreicht wird (Riegelungs- bzw. Inkubationsimpfung). Bei abwehrgeschwächten Patienten und chronisch kranken Kindern ist die Prophylaxe von Masern auch mit humanen Immunglobulinen möglich. Durch Gabe von 0,25–0,5 ml/kgKG Standardimmunglobulin i.m. (oder 1–2 ml/kgKG eines i. v. zu verabreichenden normalen Immunglobulins) innerhalb von 2–3 Tagen nach Kontakt kann die Erkrankung mit relativ großer Wahrscheinlichkeit verhütet werden. Bei späterer Gabe bis zum 6. Tag ist noch Mitigierung der Erkrankung möglich. Inkubierte Patienten sind im Krankenhaus vom 7. Tag p. i. bis zum 5. Exanthemtag zu isolieren.

Seit dem 01.01.2001 sind der Verdacht auf Masern, die Erkrankung und der Tod sowie der Erregernachweis nach dem Infektionsschutzgesetz **meldepflichtig**.

14.21 Röteln

■ Epidemiologie

Die **Übertragung** erfolgt durch Tröpfchen oder direkten Kontakt (vertikale Übertragung in der Schwangerschaft, ► Kap. 4). Die Patienten sind bereits 7 Tage vor Auftreten des Exanthems bis 7 Tage danach infektiös. Der genaue Zeitpunkt der Infektion ist daher bei Rötelnkontaktpersonen oft schwer bestimmbar.

Vor der Impfära lag der Altersgipfel der Infektion bei den 5- bis 9-Jährigen. Infolge unzureichender Durchimpfungsraten verschiebt sich der Infektionszeitpunkt ins höhere Lebensalter zu den Adoles-

■ Abb. 14.28 Feinfleckiges Rötelnexanthem bei einem 13-jährigen, bisher nicht geimpften Mädchen

zenten und jungen Erwachsenen. In Deutschland besitzen ca. 3% der Frauen im gebärfähigen Alter keine spezifischen Antikörper. Die **Inkubationszeit** beträgt in der Regel 14–21 Tage. Röteln hinterlassen eine lebenslange Immunität. Reinfektionen kommen in seltenen Fällen vor.

■ Ätiopathogenese

Das Rötelnvirus ist ein RNA-Virus aus der Familie der **Togaviridae**. Das Virus ist lymphotrop, mitunter neurotrop und nur geringfügig oder gar nicht zytopathogen. Im Gegensatz zu Masern kommt es nach Röteln zu keiner vorübergehenden Immunsuppression. Eintrittspforte des Virus ist der obere **Respirationstrakt**. Nach initialer Virusvermehrung in der Mukosa kommt es lymphogen zur Infektion der zervikalen und okzipitalen Lymphknoten. Infektiöses Virus kann frühestens 7–9 Tage p. i. im Blut und Nasopharyngealsekret nachgewiesen werden. Im Rahmen der **Virämie** gelangt das Virus auch in die Haut und andere Organe, wie z. B. die Gelenke. Das Exanthem ist Ausdruck der immunologischen Interaktion.

■ Klinik

In 25–50% der Fälle verläuft die Infektion klinisch stumm. Bei symptomatischen Verläufen kommt es ca. 7 Tage p. i. zu einer symmetrischen Schwellung der zervikalen und **nuchalen Lymphknoten** mit mäßigen Allgemeinerscheinungen (**Prodromi**) wie leichtem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Halsschmerzen und Konjunktivitis. Einige Tage später folgt dann ein zartrosa gefärbtes, kleinleckiges **Exanthem**, das hinter den Ohren oder im Gesicht beginnt und sich rasch über den Körper ausbreitet (■ Abb. 14.28). Verläufe ohne Exanthem, aber mit Fieber und Lymphadenopathie sind möglich.

■ Besondere Verlaufsformen und Komplikationen

Bei bis zu 60% der älteren Mädchen und jungen Frauen tritt eine transiente **Polyarthralgie/Polyarthritis** auf. Finger- und Kniegelenke sind bevorzugt betroffen. Die Beschwerden, die durch direkte Erregerinvasion und/oder Ablagerung von Immunkomplexen bedingt sind, verschwinden in der Regel nach einigen Wochen. Weitere Komplikationen sind: **Postinfektiöse, thrombozytopenische Purpura** und **akute Rötelnenzephalitis**. In sehr seltenen Fällen wur-

de auch eine **progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP)** als Folge einer postnatalen oder konnatalen Rötelninfektion beobachtet. Die Hauptkomplikation von Röteln bei Schwangeren ist die **Rötelnembryofetopathie** ► Kap. 4).

■ Diagnose

Wegen der Ähnlichkeit mit anderen viralen und nichtviralen Exanthemen ist die klinische Diagnose oft schwierig. Charakteristische Blutbildveränderungen (Leukopenie mit relativer Lymphozytose und Auftreten von Plasmazellen) können von diagnostischer Bedeutung sein. Ansonsten muss die Infektion **serologisch** bestätigt werden. Beweisend sind ein 4-facher Titeranstieg im **Hämagglutinationshemmtest** (aus 2 Serumproben) oder der Nachweis von **rötelnspezifischem IgM** mittels Enzymimmunoassay (ELISA). Je nach Empfindlichkeit der Testmethode sind spezifische IgM-Antikörper mitunter lange (bis zu einem Jahr) im Serum nachweisbar. Um zwischen einer primären Infektion und der (seltenen) Reinfektion bei Schwangeren zu unterscheiden, stehen spezielle Tests zur Verfügung.

Bei der akuten Rötelnenzephalitis findet man im **Liquor** eine leichte lymphozytäre Pleozytose. Das Liquoreiweiß ist normal. Virale RNA und oligoklonale Banden lassen sich in der Regel nicht nachweisen.

■ Therapie, Prophylaxe

Es gibt keine spezifische Therapie. Alle Kinder (Jungen und Mädchen) sollen 2-mal gegen Röteln geimpft werden. Hinzu kommt die Überprüfung der Rötelnserologie bei allen Frauen im gebärfähigen Alter.

! Cave

Bei seronegativen Frauen im gebärfähigen Alter muss die Impfung mit Erfolgskontrolle erfolgen!

Ein Titer von $\geq 1:32$ im HHT gilt als sicherer Schutz. Ob eine Rötelninfektion durch passive Immunisierung (z. B. nach Rötelnkontakt in der Frühschwangerschaft) verhindert werden kann, gilt als unsicher.

Kinder mit Röteln werden im Krankenhaus bis zum 7. Tag nach Exanthembeginn **isoliert**. Säuglinge mit konnatalen Röteln müssen bis zum Ende des 1. Lebensjahrs als infektiös betrachtet werden.

Seit 2012 sind Röteln meldepflichtig.

14.22 Mumps, Parotitis epidemica

■ Epidemiologie

Mumps ist ubiquitär. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Vor der Impfära lag das Prädispositionsalter für Mumps zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr. **Jungen** erkranken häufiger als Mädchen. Nach Einführung der Mumpsvakzine ging die Erkrankungshäufigkeit drastisch zurück. In den letzten Jahren ist es auch in Deutschland wieder zu lokalen Mumpsausbrüchen gekommen, ebenso in europäischen Ländern sowie in Nordamerika. Die Übertragung erfolgt v. a. **aerogen** durch Tröpfchen und durch **direkten Kontakt**. Der Speichel ist hochkontagiös. Die Patienten sind 3–5(–7) Tage vor Auftreten der Parotitis bis max. 9 Tage danach infektiös. Die **Inkubationszeit** variiert von 12–25 Tagen (16–18 Tage). Mumps hinterlässt eine lebenslange Immunität.

■ Ätiopathogenese

Mumpsvirus ist ein RNA-Virus aus der Familie der **Paramyxoviridae**. Es sind 12 Genotypen bekannt. Die Eintrittspforte ist der **obere Respirationstrakt**. Nach initialer Virusvermehrung in den Schleim-

■ Abb. 14.29 Linksseitige Parotisschwellung bei einem 12-jährigen Jungen mit Mumps

häuten und regionalen Lymphknoten kommt es zu einer Virämie mit sekundärer Infektion von Speicheldrüsen, Tränendrüsen, Schilddrüse, Brustdrüsen, Pankreas, Testes, Ovarien und Nieren. Auch Innenohr, Gelenke, Herz und Leber können betroffen sein. Virale **Neuroinvasion** ist die Regel! Bis zu 70% der Mumpsfälle zeigen eine Liquorpleozytose ohne die typischen Zeichen der Mumpsmeningitis. In infizierten Organen finden sich diskrete, virusbedingte Parenchymschäden. Diese lösen heftige entzündliche Reaktionen aus. Die Krankheitssymptome werden vermutlich hauptsächlich durch die immunologischen Wirtsreaktionen verursacht, wobei **spezifische T-Zellen** eine entscheidende Rolle spielen. Sind die immunologischen Abwehrfunktionen gestört, wie bei Patienten unter zytostatischer/immunsuppressiver Therapie, verläuft die Infektion in den meisten Fällen subklinisch.

Mumps ist in den meisten Fällen eine akute, selbstlimitierende Erkrankung. Chronische Erkrankungen wurden nur vereinzelt beschrieben. Nach Mumps können zwar in vereinzelt Fällen **transitorische Glukoseverwertungsstörungen** und Inselzellantikörper auftreten. Nach heutiger Auffassung besteht dennoch kein direkter, kausaler Zusammenhang zwischen Mumps und Diabetes mellitus Typ 1.

■ Klinik

Mumps zeigt eine große **Variabilität** im klinischen Erscheinungsbild und in der Reihenfolge der Organmanifestationen. In bis zu 50% der Fälle verläuft die Infektion entweder klinisch stumm oder unter dem Bild einer **grippalen Infektion** mit Fieber und leichten katarrhalschen Symptomen. Nur in ca. 30–40% der Fälle tritt 16–18 Tage nach Infektion eine bilaterale oder (weniger häufig) unilaterale Parotitis auf (■ Abb. 14.29), begleitet von Fieber über 3–4 Tage. Nicht selten sind auch die anderen Speicheldrüsen betroffen. Eine Pharyngitis fehlt fast immer.

Häufig besteht auch eine **Pankreatitis**. Sie äußert sich klinisch durch Appetitlosigkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Steatorrhö, mitunter transitorische Glykosurie und Azetonurie. Die Serumamylase ist erhöht. In ca. 4–6% der Fälle tritt eine **aseptische (seröse) Meningitis** auf. Sie kann bereits eine Woche vor Ausbruch oder

bis zu 3 Wochen nach Beginn der Parotitis manifest werden oder nicht selten isoliert auftreten.

Die **Mumpsorchitis** manifestiert sich erst während oder nach der Pubertät in bis zu 30% der mumpsinfizierten Adoleszenten und jungen Männer. Sie beginnt meist am Ende der ersten Krankheitswoche unter erneutem Fieberanstieg mit starker Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit (oft nur einseitig). Eine vorangehende Parotitis kann auch fehlen.

Weitere **seltene Manifestationen** sind: Mumpsenzephalitis (mit Bewusstseinsstörungen, zerebralen Krampfanfällen, Hirnnervenschwächen und Hemiplegien), Oophoritis, Thyreoiditis, Uveitis, Myokarditis und Arthritis.

► Bei jeder aseptischen Meningitis sollte auch an eine Mumpsinfektion gedacht werden!

Nach Mumpsmeningitis kann in ca. 1:10.000 Fällen eine Innenohrschwerhörigkeit (oft nur partiell oder unilateral) auftreten.

Eine Mumpsinfektion im 1. Drittel der Schwangerschaft kann zum Absterben der Frucht und zum **Abort** führen. Eine Mumpsembryopathie ist nicht bekannt.

■ Diagnose

Die akute Infektion kann durch die Bestimmung **spezifischer IgM-Antikörper** mittels ELISA nachgewiesen werden. In besonderen Fällen ist auch die Virusanzucht aus Rachenabstrich, Speichel, Liquor, Urin oder Biopsiematerial möglich oder der Nachweis von **Mumps-RNA** mittels spezieller PCR.

Bei Mumpsmeningitis zeigt der **Liquor** eine mäßige lymphozytäre Pleozytose (10–2.000 Zellen/μl) bei normalem bis leicht erhöhtem Eiweiß und normalem bis leicht erniedrigtem Liquorzucker. Im Liquor treten 2–3 Wochen später virusspezifische oligoklonale Mumpsantikörper auf als Ausdruck einer intrathekalen Immunreaktion.

■ Therapie, Prophylaxe

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Auch eine symptomatische Behandlung ist selten erforderlich. Bei schweren Verläufen (Mumpsenzephalitis, Orchitis) sind u. U. Kortikosteroide indiziert.

Alle Kinder (und noch seronegative Adoleszenten und Erwachsene) sollten 2-mal gegen Mumps geimpft werden (► Kap. 17). Spezielle Immunglobuline zur passiven Immunisierung stehen nicht zur Verfügung. Gemeinschaftseinrichtungen dürfen 9 Tage nach Beginn der Parotitis wieder besucht werden.

Seit 2012 ist Mumps meldepflichtig.

14.23 Slow-Virus-Erkrankungen

Diese Erkrankungen sind **charakterisiert** durch:

- monate- bis jahrelange Inkubationszeit,
- ein zum Exitus letalis führender, langsam progredienter Krankheitsverlauf,
- Beschränkung der Infektion auf eine Spezies und ein Organ, bzw. Organsystem.

Zu den Slow-Virus-Erkrankungen werden heute folgende **Krankheitsbilder** gezählt:

- subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE),
- progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP),
- progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML),
- klassische und neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK),

- Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS),
- fatale familiäre Insomnie (FFI).

14.23.1 Subakute sklerosierende Panenzephalitis

■ Epidemiologie

Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) kommt weltweit vor. Nach neueren Untersuchungen liegt das Risiko für masernkranke Kinder unter 5 Jahren bei 1:2.000 bis 1:4.000. Säuglinge haben ein besonderes Risiko. Jungen sind 3-mal so häufig betroffen wie Mädchen. Zwischen der vorausgegangenen Maserninfektion und dem Erkrankungsbeginn liegen in der Regel 5–10 Jahre. Das durchschnittliche **Erkrankungsalter** wird mit **8–11 Jahren** angegeben. Der jüngste bisher beschriebene Patient erkrankte nach einer perinatalen Infektion im Alter von 4 Monaten. In Ländern mit einer konsequenten Impfpolitik und einem drastischen Rückgang der natürlichen Masern ist die SSPE fast verschwunden.

■ Ätiopathogenese

Wie das Masernwildvirus ursprünglich in das ZNS gelangt und wodurch die lange Inkubationszeit zwischen der akuten Maserninfektion und dem Ausbruch der SSPE bestimmt wird, ist nach wie vor nicht klar. Fast immer lässt sich anamnestisch eine vorausgegangene Maserninfektion erfassen. In einem hohen Prozentsatz (ca. 50%) der an SSPE Erkrankten erfolgte die Maserninfektion vor dem 2. Lebensjahr. Weitere Risikofaktoren sind nicht bekannt.

Es gibt bisher keine Hinweise für einen spezifischen zellulären oder humoralen Immundefekt. Im Gegenteil, Patienten mit SSPE besitzen in der Regel hohe Titer an neutralisierenden Antikörpern, die man sowohl im Serum als auch im Liquor oder Hirngewebe nachweisen kann.

Bei dem im Gehirn persistierenden Masernvirus ist die **virale Genexpression eingeschränkt**. Es werden relativ große Mengen der internen viralen Proteine (Nukleokapsid, Phosphorprotein) produziert, während das Matrixprotein und die äußeren Proteine (Fusionsprotein, Hämagglutinin) entweder gar nicht oder in nur sehr kleinen Mengen exprimiert werden. Vollinfektiöses Virus wird nicht gebildet.

■ Klinik

Die Krankheit zeigt eine große Variabilität hinsichtlich ihrer klinischen Manifestationen. Der Verlauf wird in **3 Stadien** eingeteilt:

- Das **Stadium I** ist gekennzeichnet durch Verhaltensauffälligkeiten, Persönlichkeitsveränderungen und ein Nachlassen intellektueller Leistungen. Mitunter finden sich in diesem Stadium charakteristische Augenhintergrundveränderungen als Folge der zentralnervösen Masernvirusinfektion.
- Im **Stadium II** treten neurologische Symptome auf, v. a. Myoklonien, abrupt einsetzende rhythmische Zuckungen an einzelnen Gliedern oder am ganzen Körper sowie zerebrale Anfälle.
- Das **Stadium III** zeigt eine zunehmende, extrapyramidale Tonussteigerung sowie zentrale, vegetative Regulationsstörungen bis hin zu einem Zustand der Dezerebration. In ca. 80% der Fälle finden sich charakteristische EEG-Muster, periodische, hochvoltige Slow-wave-Komplexe („**Radermecker-Komplexe**“), die nach Intervallen von 3,5–12 s wiederkehren.

Die Erkrankung führt meistens innerhalb von 3–5 Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tode. Darüber hinaus gibt es auch sehr rasch progrediente und extrem langsame Verläufe. In ca. 5% werden auch Spontanremissionen beobachtet.

■ Diagnose

Die Diagnose basiert auf der klinischen Symptomatologie, den charakteristischen EEG-Veränderungen und dem Nachweis hoher Titer masernviruspezifischer Antikörper im Serum und Liquor. Der Liquor ist bis auf eine Erhöhung der Immunglobuline normal. Das **Liquor-IgG** ist oligoklonal und besteht zu 70–80% aus masernviruspezifischen Antikörpern. Im kranialen MRT lassen sich bei fortgeschrittener Erkrankung hyperintense Läsionen v. a. in den Marklagern nachweisen.

■ Therapie, Prophylaxe

Es existiert bisher keine spezifische Therapie. Steroide führen meist zu einer Verschlechterung des Krankheitsbilds. In Einzelfällen wurde über eine klinische Besserung unter Therapie mit Interferon α , Ribavirin und Isoprinosin berichtet. Die **Masernimpfung** schützt mit großer Sicherheit vor dem Auftreten einer SSPE.

14.23.2 Progressive Rötelnenzephalitis (PRP)

Diese chronisch progrediente, entzündliche ZNS-Erkrankung tritt als seltene Folge einer konnatalen oder postnatal erworbenen Rötelninfektion auf. Die Krankheit ist **extrem selten**. Die neurologischen Symptome, die in der Regel 8–12 Jahre nach Infektion auftreten, zeigen große Ähnlichkeit mit denen einer SSPE. Im Serum und Liquor lassen sich hohe Titer rötelnviruspezifischer Antikörper nachweisen. Im Unterschied zur SSPE zeigt der Liquor meistens eine mäßige, lymphozytäre Pleozytose. Die Prognose der Erkrankung ist ungünstig. Es existiert keine spezifische Therapie.

14.23.3 Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

■ Grundlagen

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine stets tödlich verlaufende, subakute demyelinisierende Erkrankung bei Patienten mit **schwerer zellulärer Immunsuffizienz**. Die Erkrankung wurde vereinzelt bei Kindern mit angeborenen Immundefekten beschrieben. Vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie trat sie hauptsächlich bei Kindern und Erwachsenen mit fortgeschrittener HIV-Infektion auf. Verantwortlicher Erreger ist **Polyomavirus JC**. Die Seroprävalenz im Erwachsenenalter liegt bei ca. 80–90%.

■ Klinik

Die Infektion verläuft bei immunkompetenten Individuen immer asymptomatisch. Bei Patienten mit schwerer Immunsuffizienz kommt es infolge Primärinfektion (bei Kindern) oder lokaler Reaktivierung (bei Erwachsenen) zur zytolytischen Infektion der Oligodendrozyten mit nachfolgender **Demyelinisierung**. Die Krankheit beginnt schleichend mit Wesensveränderung, kognitiven Dysfunktionen und motorischen Störungen in Form von Ataxien, Hemiparesen und bulbären Symptomen. Die Krankheit führt meistens innerhalb von 12–24 Monaten zum Tode.

➤ **Wenn bei einem Patienten mit schwerer zellulärer Immunsuffizienz neurologische Auffälligkeiten auftreten, sollte immer an eine PML gedacht werden!**

■ Diagnose

Diagnostische Methode der Wahl ist der Nachweis von Polyomavirus JC im Liquor mittels PCR.

■ Therapie

Es existiert keine spezifische Therapie.

14.23.4 Übertragbare spongiforme Enzephalopathien (Prionerkrankungen)

■ Definition

Übertragbare spongiforme Enzephalopathien (sog. Prionkrankheiten) sind **infektiöse, neurodegenerative Erkrankungen** des ZNS, die nach kurzem klinischem Verlauf innerhalb von 2 Monaten bis 2 Jahren zum Tode führen. Dazu gehören beim Menschen die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Scrapie beim Schaf und die bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE).

■ Epidemiologie

Die **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit** (CJK) tritt mit einer Häufigkeit von 1:1 Mio. Einwohner weltweit auf. Man unterscheidet zwischen einer sporadischen (ca. 90%) und einer familiären Form (ca. 10%). Bis auf wenige Ausnahmen sind ältere Menschen betroffen (Altersgipfel bei 65 Jahren). Die **Inkubationszeit** beträgt in der Regel 10(–30) Jahre. CJK ist keine ansteckende Krankheit im üblichen Sinn. Der Erreger wird von den Erkrankten nicht ausgeschieden. Lediglich nach therapeutischen Eingriffen (Dura mater- oder Hornhauttransplantationen, Verwendung kontaminierter Instrumente, Substitution von erregerehaltigem Wachstumshormon) wurde von einer Übertragung berichtet. Neben der seit langem bekannten klassischen Form wurde 1996 in England erstmalig eine neue **Variante** der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen beschrieben. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich bei dieser neuen Variante um eine BSE-Infektion beim Menschen handelt (durch Verzehr von prionenverseuchtem Rindfleisch).

■ Ätiologie

Nach heutiger Auffassung handelt es sich bei den infektiösen Erregern um Prionen, infektiöse Eiweißmoleküle mit einem Molekulargewicht von 28 kd und der Fähigkeit zur Selbstreplikation ohne eigenes nukleinsäurehaltiges Genom.

Neuropathologie Durch die Vermehrung des infektiösen Erregers im Gehirn kommt es zum **Absterben von Neuronen**, zu ausgeprägter astrozytärer Gliose und zur Bildung von Mikrovesikeln. Dadurch entsteht eine schwammartige Auflockerung des Hirnparenchyms. Charakteristisch sind ferner regional unterschiedliche Ablagerungen vom Amyloid. Die neue Variante der CJK geht mit besonders auffälligen und extensiven **Amyloidablagerungen** einher. Bemerkenswert ist das Fehlen jeglicher lokaler (und systemischer) Entzündungsreaktionen.

■ Klinik

Im Frühstadium der **klassischen CJK** stehen psychopathologische Symptome im Vordergrund, wie Gedächtnis-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, erhöhte Reizbarkeit und ängstlich agitierte oder depressive Zustandsbilder. Darauf tritt eine **progrediente Demenz** immer mehr in Erscheinung. Hinzu kommen vielfältige neurologische Symptome (Myoklonien, visuelle oder zerebelläre Veränderungen, pyramidale und extrapyramidale Symptome u. a.). Mitunter finden sich typische EEG-Veränderungen in Form von periodischen scharfen Wellen.

Das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom und die tödliche familiäre Insomnie sind besondere klinische Verlaufsformen der CJK.

■ Diagnose

Die Diagnose wird in der Regel nach **klinischen Symptomen** und dem **EEG-Befund** gestellt. Gestützt wird die Diagnose durch den Nachweis von neuronalen Destruktions- und glialen Aktivierungsmarkern im Liquor (neuronenspezifische Enolase, Proteine 14-3-3, S100- β -Protein). Die genannten Marker sind allerdings nicht spezifisch für CJK. Ansonsten ist der **Liquor** unauffällig. Eine definitive Diagnose kann nur durch die Untersuchung von Hirngewebe gestellt werden.

■ Therapie und Prophylaxe

Es gibt bisher keine wirksame Therapie. Iatrogene Übertragungen durch chirurgische Instrumente können durch **adäquate Dekontaminationsmaßnahmen** vermieden werden (z. B. Dampfautoklavieren bei 134°C für 1 h, Behandlung mit 2,5–5%iger Natriumhypochloritlösung oder 1–2 N Natronlauge für 1 h. **Prionenverseuchte Nahrungsmittel** dürfen auf keinen Fall in den Verkehr gebracht werden. Humane spongiforme Enzephalopathien – außer familiär-hereditären Formen – sind meldepflichtig.

14.24 Tollwut (Rabies, Lyssa)

■ Epidemiologie

Tollwut ist eine weltweit verbreitete **Zoonose**. Das Tollwutvirus wird durch infektiösen Speichel bei Kratz- und Bisswunden von infizierten Tieren (Füchse, Hunde, Fledermäuse, Katzen u. a.) übertragen. Die jährliche Inzidenz von Tollwut beim Menschen wird weltweit auf 40.000–100.000 Fälle geschätzt.

Deutschland gilt derzeit als „tollwutfrei“.

Die **Inkubationszeit** beträgt 5 Tage bis mehrere Jahre. Sie ist abhängig von der Lokalisation der Bissstelle (Cave: Gesicht, Augenregion!) und der inokulierten Virusmenge. Bei Kindern ist die Inkubationszeit kürzer.

■ Ätiologie

Lyssaviren sind RNA-Viren aus der Familie der Rhabdoviridae.

■ Klinik

Bei ca. 20–50% der von einem mit Tollwutvirus infizierten Tier gebissenen Personen kommt es zu einer manifesten Tollwuterkrankung. Die klinische Symptomatik beginnt mit unspezifischen **Symptomen am Inokulationsort** (lokale Schmerzen, Parästhesien u. a.). Später kommen starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber hinzu. Mit fortschreitender Erkrankung treten generalisierte motorische Unruhe, Erregungszustände, Halluzinationen, Muskelkrämpfe und Tremor auf. Tollwutverdächtige Symptome sind Hypersalivation, Hydro- und Aerophobie, Photophobie und aggressive Beißbewegungen. Nach wenigen Tagen stellt sich ein paralytisches Stadium mit schlaffen Paresen ein. Ohne intensivmedizinische Maßnahmen dauert die manifeste klinische Symptomatik meist 2–6 Tage an, Todesursachen sind zentrale oder periphere Ateminsuffizienz oder Herzversagen aufgrund einer Myokarditis.

➤ **Eine manifeste Tollwuterkrankung endet immer letal!**

■ Diagnose

Die Verdachtsdiagnose einer Tollwutinfektion ergibt sich u. a. aus den Begleitumständen der Infektion (auffälliges Verhalten des beißen Tiers) und der klinischen Symptomatik. Das Tollwutvirus kann in der Haut (oberhalb des Nackens), im Speichel, im Liquor und (post mortem) im Hirngewebe nachgewiesen werden. Lyssaspe-

zifische Serumantikörper lassen sich erst ab dem 10. Krankheitstag nachweisen. Bei mit Tollwut infizierten Tieren endet die Krankheit innerhalb 4–8 Tagen tödlich.

! Cave

Wenn irgend möglich, sollte ein verendetes tollwutverdächtig Tier veterinärmedizinisch untersucht werden.

■ Therapie, Prophylaxe

Mangels einer antiviralen Therapie ist nur eine **symptomatische** Linderung der neurologischen Beschwerden möglich.

Nach jeder potenziellen **Tollwutexposition** muss die Bisswunde gründlich mit Wasser und Seife gereinigt und mit einem alkoholhaltigen oder jodhaltigen Desinfektionsmittel desinfiziert werden. Ggf. muss eine Wundexzision durchgeführt werden. Anschließend erfolgt – bei hohem Erkrankungsrisiko – sofort **simultan** eine passive und aktive Immunisierung mit:

- Tollwutimmunglobulin (z. B. Berirab oder Tollwutglobulin Mérieux P), 20 IE/kgKG) 50%, um die Bisswunde infiltrieren, 50% intragluteal injizieren,
- Tollwutimpfstoff (z. B. Rabipur) je 1 Dosis an den Tagen 0, 3, 7, 14, 28 i.m. in den M. deltoideus (bei Kleinkindern in den M. vastus lateralis).

Das beißende Tier sollte – wenn möglich – 10 Tage lang eingesperrt werden. Ein mit Tollwut infiziertes Tier muss nach dieser Zeit typische Tollwutsymptome zeigen und nach einigen Tagen verenden.

➤ **Die Verletzung eines Menschen durch ein tollwutkrankes, -verdächtiges oder -ansteckungsverdächtiges Tier sowie die Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers ist meldepflichtig.**

14.25 Poliomyelitis

■ Epidemiologie

Die Poliomyelitis kommt weltweit vor. Durch weltweite Impfprogramme ist die Erkrankung heute in vielen Ländern verschwunden. In Deutschland tritt die Poliomyelitis zurzeit nur noch als „**importierte Form**“ (letzter gemeldeter Fall: 1992) auf. Die Übertragung des Virus erfolgt meist auf **fäkal-oralem** Weg. Infektiöses Virus wird im Rachen 1 Woche, im Stuhl 3–6 Wochen lang ausgeschieden. Nach einer Poliowildvirusinfektion besteht in der Regel lebenslange Immunität. Die klinische Symptomatik einer Poliovirusinfektion ist altersabhängig: Je älter ein Patient ist, umso schwerer ist im Allgemeinen die Erkrankung (paralytische Form). Die **Inkubationszeit** beträgt in der Regel 7–14 Tage (3–35 Tage).

■ Ätiologie

Polioviren gehören zur Gruppe der **Enteroviren** (► Abschn. 14.26) und zur Familie der Picornaviren (Pico-RNA-Viren). Es existieren **3 Serotypen**, von denen Typ I am virulentesten ist.

■ Klinik

In 90–95% der Fälle verläuft eine Poliovirusinfektion asymptomatisch. In 4–8% tritt, v. a. bei Kleinkindern, nach einer Poliovirusinfektion eine **abortive Poliomyelitis** („minor illness“) mit Fieber von 1–3 Tagen Dauer, Abgeschlagenheit, Halsschmerzen sowie oft Durchfall und Erbrechen auf. Etwa 5–10% dieser Patienten, v. a. ältere Kinder und Erwachsene, entwickeln nach einem beschwerdefreien Intervall von ca. 1 Woche eine **2. Krankheitsphase** mit folgenden 2 Krankheitsbildern („major illness“):

- **nichtparalytische Poliomyelitis** in Form einer aseptischen Meningitis,
- **paralytische Poliomyelitis** (bis zu 1% aller Poliomyelitisinfektionen).

Bei der paralytischen Form treten meist einige Tage nach der lymphozytären Meningitis nicht selten abrupt **schlaaffe Lähmungen**, Adynamie und oft erhebliche Schmerzen auf. Die Lähmungen sind meist in den proximalen Muskelgruppen der unteren Extremitäten lokalisiert und **asymmetrisch** verteilt. Bei Beteiligung der Interkostalmuskulatur, des Zwerchfells und des Hirnstamms (bulbopontine und bulbäre Form) kann es zur **Atemlähmung** kommen. Bei den bulbopontinen und bulbären Formen treten darüber hinaus Schluckstörungen und vegetative Symptome (Tachykardie, Hypertonie, Schweißausbrüche) auf. Bei Beteiligung weiterer Rückenmarksegmente können auch Blasen- (20%) und Mastdarmfunktion beeinträchtigt sein.

■ Prognose

Die **abortiven** und **nichtparalytischen** Formen der Poliomyelitis heilen innerhalb weniger Tage (bis 2 Wochen) folgenlos aus. Bei der **paralytischen** Poliomyelitis kommt es in ca. 50% zu einer Restitutio ad integrum. Etwa 25% der Patienten leiden unter milden, ca. 25% unter schweren **permanenten Muskelschwächen bzw. Lähmungen**. Die Rückbildung der Symptomatik kann bis zu 2 Jahre beanspruchen, die ersten 6 Monate nach Erkrankung sind allerdings prognostisch entscheidend. Die **Letalität** der paralytischen Poliomyelitis beträgt ca. 1–4%, bei der bulbären Verlaufsform bis zu 10%. Nach 2–3 Jahrzehnten kann es bei einem Teil der Patienten mit durchgemachter paralytischer Poliomyelitis erneut zu Muskelschwund, Ermüdungserscheinungen und Schmerzen in betroffenen und vorher nicht betroffenen Muskelpartien kommen (sog. **Postpoliomyelitisyndrom**). Die Ursache ist noch nicht geklärt.

■ Diagnose

Charakteristisch für die schwere paralytische Form ist der **doppelgipflige Fiebertverlauf** („Dromedarkurve“). Die Diagnose wird gesichert durch den **serologischen** Nachweis von Poliovirusserumantikörpern und den **Erregernachweis** (Isolierung, RT-PCR) aus Stuhl, Rachenspülwasser und Liquor. Die Liquoruntersuchung ergibt meist eine lymphozytäre Pleozytose (20–300 Zellen/μl) bei leicht erhöhtem Proteingehalt.

■ Therapie

Eine etablierte antivirale Therapie existiert nicht. Die Behandlung ist rein symptomatisch. Bei Schluck- und Atemstörungen ist eine frühzeitige **intensivmedizinische Betreuung** erforderlich. Bei der paralytischen Form sollten immer geeignete **Rehabilitationsmaßnahmen** folgen. Patienten mit Poliomyelitis sowie asymptomatische Poliovirusausscheider sind enterisch zu isolieren.

■ Prophylaxe

Eine Poliomyelitis kann durch eine **aktive Immunisierung** zu 100% verhindert werden.

- **Zur aktiven Immunisierung wird in Deutschland nur noch die inaktivierte trivalente Poliovirusimpfung nach Salk empfohlen (► Kap. 17).**

Meldepflichtig bei Poliovirusinfektionen sind Verdacht, Erkrankung und Tod.

14.26 Enterovirusinfektionen

■ Epidemiologie

Enteroviren sind ubiquitär vorhanden. Enterovirusinfektionen treten in temperierten Klimazonen v. a. in den Sommermonaten auf. Der Mensch stellt das einzige Erregerreservoir dar. Die Ansteckung erfolgt überwiegend auf **fäkal-oralem** Weg, selten auch oral-oral (respiratorisch). Enteroviren können bis zu 6 Wochen nach Beginn der Infektion im Stuhl ausgeschieden werden. Eine Enterovirusinfektion hinterlässt wahrscheinlich eine lebenslange, (allerdings nur) **typenspezifische Immunität**. Die **Inkubationszeit** beträgt in der Regel 3–6 Tage (2–35 Tage).

■ Ätiologie

Enteroviren sind kleine, nicht umhüllte RNA-Viren aus der Familie der **Picornaviridae**. Zum Genus Enterovirus zählen:

- Poliovirus: (3 Serotypen, ► Abschn. 14.25),
- Coxsackievirus A (23 Serotypen),
- Coxsackievirus B (6 Serotypen),
- ECHO-Virus (29 Serotypen) und
- neue Enteroviren 68–71 und 73–78.

■ Klinik

Infektionen mit nichtpolioviralen Enteroviren (Coxsackie-, ECHO- und Enterovirustypen 68–71 und 73–78) sind im Kindesalter sehr häufig. In den meisten Fällen (>95%) verlaufen sie **subklinisch**.

Enterovirusinfektionen manifestieren sich klinisch meist als unspezifische fieberhafte **Erkrankungen** der **oberen Luftwege** mit Kopf- und Gliederschmerzen, Pharyngitis, Tonsillitis, Lymphadenopathie und Bronchitis. Weiterhin können Enterovirusinfektionen eine Vielzahl von spezifischen Krankheitsbildern verursachen (► Tab. 14.4, ► Abb. 14.30).

■ Diagnose

Beweisend für eine Enterovirusinfektion ist die **Virusisolierung** (mit anschließender Typisierung) aus Liquor, Blut, Rachenspülwasser, Bläscheninhalt oder Biopsiematerial. Der Virusnachweis allein im Stuhl ist für die Diagnose unzureichend. Enterovirus-RNA kann darüber hinaus auch mit **molekularbiologischen Methoden** nachgewiesen werden. Serologische Untersuchungen sind überhaupt nur dann indiziert, wenn bereits ein gezielter Verdacht auf eine Infektion mit einem bestimmten Serotyp vorliegt. Ein mindestens 4-facher Titeranstieg in der Komplementbindungsreaktion oder im Neutralisationstest spricht für eine frische Infektion.

■ **Abb. 14.30** Hauteffloreszenzen bei Hand-Fuß-Mund-Krankheit

Tab. 14.4 Erkrankungen durch Enteroviren (Coxsackie- und ECHO-Viren, Enteroviren 68–71)

Krankheitsbild	Virustypen
Fieberhafte morbilliforme, rubeoliforme, urtikarielle oder petechiale Exantheme	Coxsackie A4, A9, B5, ECHO 4, 9, 16; Enterovirus Typ 71
Herpangina	Coxsackie A2, A4–A6, A8, A10
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	Coxsackie A16, A6, A10 (Abb. 14.30)
Pleurodyn timer (Bornholm-Erkrankung)	Coxsackie B1–B6, ECHO 6, 9
Myositis, Polymyositis	Coxsackie A2, A9; ECHO 18
Myokarditis, Perikarditis	Coxsackie B1–B5, A4, A9; ECHO 6, 9
Schlaffe Muskellähmungen	Coxsackie A4, A7, A9, B2, B3; ECHO 9, 11, 20; Enterovirus Typ 68, 70 und 71
Akute hämorrhagische Konjunktivitis	Meist Enterovirus 68, 70 und 71
Meningitis	Coxsackie A7, A9, B2, B4, B5; ECHO 4, 6, 9, 11, 30, 33
Enzephalitis	Coxsackie A9, B2, B4, B5; ECHO 3, 4, 6, 9, 11, 30; Enterovirus Typ 71
Zerebelläre Ataxie	Coxsackie A4, A7, A9; ECHO 9
Orchitis	Coxsackie B2, B4, B5
Schwere Neugeborenen-erkrankungen	Coxsackie B1–B5, ECHO 9, 11, 17, 19, 31
Chronische Meningoenzephalitis bei Agammaglobulinämie	ECHO 6, 9, 11, 18 u. a.

➤ **Eine „ungerichtete“ Serodiagnostik auf Enteroviren ist bei der Vielzahl der Erreger sinnlos.**

■ **Therapie**

Eine wirksame virusspezifische Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung. Bei Patienten mit Agammaglobulinämie, die an einer chronischen ECHO-Virusinfektion leiden, kann ein Behandlungsversuch mit möglichst hochtitrigen typenspezifischen **Antikörpern** evtl. in Verbindung mit Interferon sinnvoll sein.

Bei leichteren Krankheitsverläufen ist die Behandlung rein **symptomatisch**. Steroide sollten bei einer akuten Enterovirusinfektion, v. a. bei Myokarditis, nicht verabreicht werden.

■ **Prophylaxe**

Impfstoffe gegen Enteroviren (mit Ausnahme von Polioviren) existieren nicht. Bei Ausbrüchen von schweren Enterovirusinfektionen (Myokarditis, Meningitis) auf Neugeborenenstationen ist eine Prophylaxe mit **Immunglobulinen** für die gesunden Kindern zu erwägen. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass man oft nicht weiß, ob überhaupt ausreichende Mengen an spezifischen Antikörpern gegen den ursächlichen Serotyp in dem verwendeten Immunglobulinpräparat enthalten sind. Zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen ist gründliches Händewaschen äußerst wichtig. Patienten mit akuter Enterovirusinfektion sind enterisch zu isolieren.

14.27 Parechovireninfektion

Parechoviren (PeV) gehören zur Familie der Picornaviren. Parechoviren können Gastroenteritiden und Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts verursachen (v. a. PeV1 und 2). Daneben werden sie zunehmend als Auslöser von sepsisähnlichen Krankheitsbildern mit neurologischer Beteiligung, insbesondere in der Neonatalperiode, identifiziert (v. a. PeV3). Das Parechovirusgenom kann mittels RT-PCR in respiratorischem Sekret, Stuhl oder Liquor nachgewiesen werden. Die Therapie ist rein symptomatisch.

14.28 Hantavirusinfektionen

■ **Epidemiologie**

Hantaviren (aus der Familie der **Bunyaviridae**) sind in weiten Teilen Eurasiens endemisch, u. a. Skandinavien, Russland, Balkanregion. Die natürlichen Wirte der Hantaviren sind chronisch infizierte Mäuse und Ratten. Jeder Virustyp hat seinen ganz speziellen Nager als Wirt. Der in Deutschland vorherrschende Virustyp, das Puumalavirus, wird durch die Röteldmaus übertragen. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt wahrscheinlich durch infektiöse Aerosole der Nagerexkrementen (staubhaltige Luft in alten Scheunen, Dachböden etc.) oder durch Biss von infizierten Nagern. Es besteht eine saisonale Häufung im Herbst und Winteranfang. Die **Inkubationszeit** beträgt in der Regel 12–16 Tage.

■ **Klinik**

Hantaviren verursachen, je nach auslösendem Hantavirussubtyp und geographischer Region, folgende Krankheitsbilder:

- hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (Subtypen Hantaan, Seoul),
- Nephropathia epidemica (Subtyp Puumala; kommt auch in Deutschland vor),
- hantavirusvermitteltes pulmonales Syndrom (meistens Subtyp Sin Nombre).

Es wird vermutet, dass 90% der Hantavirusinfektion (Puumala-Subtyp) in Deutschland asymptomatisch verlaufen. Die Letalität beträgt ca. 1%.

Bei Kindern mit **Nephropathia epidemica** stehen unspezifische grippale Symptome, abdominale Schmerzen (u. a. Nierenlager), Oligurie und Blutdruckerhöhung im Vordergrund. Laboruntersuchungen ergeben am häufigsten eine Protein- und/oder Hämaturie, Erhöhung der Nierenretentionswerte sowie eine Thrombozytopenie. Hämorrhagische Symptome mit Petechien oder gastrointestinalen Blutungen sind selten. Die Entwicklung eines schweren Nierenversagens mit Dialysepflichtigkeit ist die Ausnahme.

■ **Diagnose, Therapie**

Die Verdachtsdiagnose einer Hantavirusinfektion (Epidemiologie, Klinik) kann durch den serologischen Nachweis von **virusspezifischen Antikörpern** (v. a. IgM) erhärtet werden. Die Therapie von leichter verlaufenden Hantavirusinfektionen ist rein symptomatisch. Bei schweren Verläufen kann ein Therapieversuch mit **Ribavirin** erwogen werden. Impfstoffe oder spezielle Immunglobuline stehen bisher nicht zur Verfügung. Bei allen Formen des viral bedingten hämorrhagischen Fiebers sind Verdacht, Erkrankung und Tod **meldepflichtig**.

14.29 Frühsommermeningoenzephalitis

■ Epidemiologie

Die Frühsommermeningoenzephalitis (FSME, Zeckenzephalitis, zentraleuropäische Enzephalitis) kommt europaweit, v. a. in Russland, im Balkan sowie in Zentral- und Nordeuropa vor. Die **Endemiegebiete** in Deutschland liegen hauptsächlich in Bayern, Baden-Württemberg und im Saarland. FSME-Erkrankungen treten v. a. in den Monaten April bis November auf. Das FSME-Virus wird überwiegend durch **Zeckenstiche** übertragen. Wichtigster Überträger ist *Ixodes ricinus*, der „Gemeine Holzbock“.

➤ In Endemiegebieten sind ca. 0,1–1% der Zecken durchseucht.

Etwa 12–15% aller FSME-Erkrankungen betreffen das Kindesalter. Die **Inkubationszeit** beträgt ca. 10 Tage (3–28 Tage). Nach einer FSME-Infektion besteht lebenslange Immunität.

■ Ätiopathogenese

Das FSME-Virus gehört zur Familie der **Flaviviren**. Über die Pathogenese ist relativ wenig bekannt. Nach der Infektion kommt es zu einer starken Virusvermehrung im retikuloendothelialen System und in Gefäßendothelien. Während der **Virämie** (3–14 Tage nach Zeckenstich) können bei dem Patienten grippeähnliche Symptome auftreten. Nach **ZNS-Invasion** des FSME-Virus und anschließender lokaler Virusreplikation kann es in einer 2. Krankheitsphase zum Auftreten neurologischer Symptome kommen.

■ Klinik

In 70–90% verläuft eine FSME-Infektion asymptomatisch. Bei 10–30% der Infizierten kommt es nach meist ca. 10 Tagen zu einem **grippeähnlichem Krankheitsbild** für ca. 3–7 Tage („Sommergrippe“). Bei ca. 10% dieser Personen tritt nach einem kurzen beschwerdefreien Intervall eine **2. Krankheitsphase** mit Fieberanstieg und folgender neurologischer Symptomatik auf:

- Meningitis (60%),
- Meningoenzephalitis (30%),
- Meningoenzephalomyelitis (10%).

Die **Restitutionsphase** beginnt nach etwa 3 Tagen mit kontinuierlicher klinischer Besserung im Verlauf von 1–3 Wochen. Eine Defektheilung (Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, motorische Lähmungen, Muskelschwäche) tritt v. a. bei älteren Menschen in ca. 10% auf. Die **Letalität** beträgt ca. 1% (beim östlichen FSME-Virusstyp ca. 20%). Kinder und Jugendliche haben in der Regel leichtere (meningitische) Krankheitsverläufe.

■ Diagnose

Bereits anhand der Anamnese (Zeckenstich, Endemiegebiet, Jahreszeit) und der klinischen Symptomatik (biphasischer Krankheitsverlauf) ergibt sich der Verdacht auf eine FSME-Erkrankung. Die Diagnose wird durch den serologischen Nachweis von **FSME-spezifischen Serumantikörpern** gesichert. Die **Liquoruntersuchung** in der 2. Krankheitsphase ergibt typischerweise eine lymphozytäre Pleozytose ($<100\text{--}5.000\text{ Zellen/mm}^3$) sowie eine Liquoreiweißerhöhung.

■ Therapie, Prophylaxe

Eine antivirale Therapie existiert nicht. Die Behandlung ist rein symptomatisch. Zur **aktiven Immunisierung** steht ein Impfstoff auch für Kinder zur Verfügung.

➤ Zielgruppe für eine FSME-Impfung sind alle Personen, die sich in Endemiegebieten vermehrt im Freien aufhalten.

Meldepflichtig sind Erkrankung und Tod nach einer FSME-Infektion.

14.30 HIV-Infektionen

■ Epidemiologie

Die Zahl der HIV-Infizierten in Deutschland seit 1982 wird auf 88.400 (Stand: 2016) geschätzt, darunter befinden sich weniger als 708 Kinder (Stand: 2005).

Insgesamt machen vertikale HIV-Infektionen (Mutter-Kind) weniger als 1% aller HIV-Infektionen aus. Adoleszenten, die sich durch ungeschützten Geschlechtsverkehr oder bei Drogenabusus durch kontaminierte Nadeln infizieren sowie Kinder und Jugendliche mit einer Hämophilie, die nach 1985 Gerinnungsprodukte erhielten, spielen heute bei Neuerkrankungen zahlenmäßig keine große Rolle mehr.

Die **vertikale Transmissionsrate** bei HIV-infizierten Schwangeren lag in Deutschland ursprünglich bei ca. 19%. Die Transmissionsrate kann durch eine Entbindung per elektiver Sektio (vor Blasensprung und Einsetzen der Wehen) und einer antiviralen Therapie mit Zidovudin für Mutter und Kind auf $<2\%$ gesenkt werden. Ein wichtiger Risikofaktor für eine vertikale HIV-Infektion ist eine hohe Viruslast bei der Mutter.

Die **Inkubationszeit** beträgt bei horizontal infizierten Kindern durchschnittlich 8–10 Jahre. Bei vertikal infizierten Kindern liegt die Inkubationszeit bis zum Auftreten erster klinischer Symptome im Mittel bei 2–3 Jahren.

➤ Eine vertikale HIV-Übertragung durch Muttermilch spielt in Europa praktisch keine Rolle, da HIV-infizierten Müttern vom Stillen abgeraten werden muss.

■ Ätiopathogenese

Das „human immunodeficiency virus“ (HIV) gehört zur Gruppe der **Retroviren**. Es existieren 2 Haupttypen (HIV-1 und HIV-2). In Europa und Nordamerika kommen praktisch nur HIV-1-Varianten vor, in Teilen Afrikas findet sich auch HIV-2 bei einem großen Teil der Bevölkerung.

HIV benutzt zur Infektion einer Zelle das **Hüllprotein gp120**, mit dem es sich an den **CD4-Rezeptor** und Korezeptor (CCR5 oder CXCR4) der Zielzelle (T-Helferzellen, Makrophagen, Monozyten, Gliazellen u. a.) anheftet. Anschließend fusioniert die HIV-Hülle mit der Zellmembran, 2 RNA-Stränge und mehrere Virusenzyme werden in das Zytoplasma freigesetzt. Mittels des viralen Enzyms **reverse Transkriptase** (RT) wird die RNA in doppelsträngige DNA „übersetzt“ (Provirus). Diese DNA wird anschließend durch das viral kodierte Enzym Integrase in das Wirtsgenom im Zellkern eingebaut (**Viruslatenz**). Durch verschiedene aktivierende Faktoren kommt es zu einer ausgeprägten Virusreplikation mit Freisetzung von neuen HIV-Partikeln in die Blutbahn. Der Verlust der T-Zellfunktion führt zu einem zunehmenden **zellulären und humoralen Immundefekt** mit der Folge von schweren opportunistischen Infektionen und dem Auftreten von Lymphomen.

■ Klinik

Die klinische Symptomatik bei **horizontal** HIV-infizierten Jugendlichen (Infektion durch Geschlechtsverkehr oder durch kontaminierte Blutprodukte) entspricht im Wesentlichen dem Bild bei Erwachsenen. Der natürliche Verlauf bei **vertikal** HIV-infizierten Kindern variiert sehr stark. Ohne Therapie erkranken bereits 25–30% dieser Kinder sehr früh, meist schon innerhalb des

1. Lebensjahrs, an Aids-definierenden Krankheiten (Kategorie C). Sie haben eine schlechte Prognose. Dagegen tritt bei einem großen Teil der Kinder die klinische Verschlechterung erst im Grundschul- oder Schulalter auf. Prädiktive Parameter für eine schlechte Prognose sind u. a. eine hohe Viruslast im Blut und ein schneller Abfall der CD4⁺-T-Zellen.

Die **Schwere einer HIV-Infektion** bei Kindern wird anhand klinischer Symptome und eines immunologischen Parameters (CD4⁺-Zellen im Blut) klassifiziert (CDC-Klassifikation). Klinische Frühsymptome einer vertikalen HIV-Infektion sind meist noch unspezifisch (Kategorie A). Bei fortschreitender Infektion und Störung im Immunsystem treten klinische Zeichen hinzu, die schon eher an einen Immundefekt denken lassen (Kategorie B). Bei **den Aids-definierenden Erkrankungen** (Kategorie C) dominieren im Kindesalter Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie und lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP), gefolgt von Candidose und schweren rezidivierenden bakteriellen Infektionen (Pneumonie, Meningitis, Osteomyelitis, Sepsis u. a.).

Frühsymptome der kindlichen HIV-Infektion (Kategorie A der CDC-Klassifikation)

- Lymphadenopathie
- Hepatosplenomegalie
- Dermatitis
- Bilaterale Parotisschwellungen
- Rezidivierende oder persistierende Infektionen der oberen Luftwege

Mäßig schwere Symptome der kindlichen HIV-Infektion (Kategorie B der CDC-Klassifikation)

- Persistierendes Fieber, Dauer >1 Monat
- Einzelne schwere bakterielle Infektionen
- Mundsoor > 2 Monate Dauer bei Kindern älter als 6 Monate
- Nokardiose
- CMV-Infektion, Beginn im 1. Lebensmonat
- HSV-Stomatitis (>2 Episoden/Jahr)
- HSV-Bronchitis, Pneumonitis, Ösophagitis, Beginn im 1. Lebensmonat
- Herpes zoster (>2 Episoden an >1 Dermatom)
- Disseminierte Varizellen
- Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)
- Toxoplasmose, Beginn im 1. Lebensmonat
- Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie
- Kardiomyopathie, Karditis
- Diarrhö (rezidivierend oder chronisch)
- Hepatitis
- Nephropathie
- Leiomyosarkom

Aids-definierende Erkrankungen bei Kindern unter 13 Jahren, Kategorie C der CDC-Klassifikation

- **Bakterielle Infektionen**
 - >1 schwere kulturell nachgewiesene Infektion mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren
 - Tuberkulose
 - Atypische Mykobakteriosen (extrapulmonal, disseminiert)

— Pilzinfektionen

- Candidiasis (Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge)
- Extrapulmonale Kryptokokkose
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie

— Virusinfektionen

- Herpesviren
 - HSV-bedingte mukokutane Ulzera (Dauer >1 Monat) oder
 - Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis bei Kindern >1 Monat
 - EBV-assoziierte lymphoide interstitielle Pneumonie
 - CMV: Retinitis, Ösophagitis, Kolitis bei Kindern >1 Monat
- HIV
 - Enzephalopathie
 - Kachexie (Wasting-Syndrom)
- JC-Viren
 - Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

— Parasitäre Infektionen

- ZNS-Toxoplasmose bei Kindern >1 Monat alt
- Kryptosporidiose, chronisch intestinal (Durchfälle dauern >1 Monat)
- Isosporidiasis, chronisch intestinal (Durchfälle dauern >1 Monat)

— Maligne Tumoren

- Lymphome (einschließlich ZNS)
- Kaposi-Sarkom (HHV-8-assoziiert)

■ Diagnostik

Virologische Diagnostik Als sicherer Nachweis einer Infektion gelten **wiederholt positive HIV-Kulturen**, wiederholte Nachweise des **p24-Antigens** oder der **HIV-RNA** (RT-PCR). Die letztere Methode erlaubt die Bestimmung der Viruslast und hilft mit bei der Indikationsstellung für eine antiretrovirale Therapie und beim Therapie-monitoring.

Erst der wiederholte Nachweis von HIV-Antikörpern (ELISA, Immunoblot) nach dem 18. Lebensmonat beweist eine HIV-Infektion. Bereits vorher nachgewiesene HIV-Antikörper können von der Mutter diaplazentar übertragen worden sein.

Immunologische Diagnostik Im Rahmen einer HIV-Infektion kommt es im Verlauf zu einem zunehmend schweren kombinierten (zellulären und humoralen) **Immundefekt**. Im Rahmen der initialen Statusdiagnostik und späterer Verlaufskontrollen sollten bei allen HIV-infizierten oder -exponierten Kindern u. a. folgende Parameter im Blut bestimmt werden:

- quantitative Bestimmung der CD4⁺-Zellen,
- Serumimmunglobuline (IgG, IgA und IgM),
- Impfantikörper nach erfolgter Grundimmunisierung (DTP, Hib, HBV, Polio-Salk),
- Antikörper gegen verschiedene Herpesviren (nach stattgehabter Infektion)!

Diese Untersuchungen sollten möglichst immer nur am selben immunologisch ausgewiesenen Speziallabor durchgeführt werden. Die Viruslast eines Patienten muss immer mit derselben Bestimmungsmethode quantifiziert werden!

Eine nachlassende Immunkompetenz (Abfall der CD4⁺-Zellen im peripheren Blut, fehlende Produktion oder Verlust von spezifischen Antikörpern, Hypergammaglobulinämie) sind relativ frühe Indikatoren für eine **Progression** der HIV-Infektion.

■ Therapie

Derzeit sind eine Heilung von Aids und die Eliminierung des HIV bei Kindern und Erwachsenen noch nicht möglich.

➤ Therapieziel ist eine Lebensverlängerung und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Für eine **antiretrovirale Therapie** stehen z. Z. folgende Substanzklassen zur Verfügung, einige der Substanzen sind bei Kleinkindern allerdings noch nicht zugelassen:

- **nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI):** Zidovudin (AZT), Stavudin (D4T), Zalcitabin (DDC), Didanosin (DDI), Lamivudin (3TC), Abacavir, Tenofovir (TDF), Emtricitabin (FTC)
- **nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI):** Efavirenz, Nevirapin, Etravirin,
- **Proteasehemmer:** Indinavir, u. a.
- **Fusionsinhibitoren:** Enfuvirtide
- **Integraseinhibitoren:** Raltegravir, Elvitegravir
- **Entryinhibitoren:** Maraviroc u. a.

Die Betreuung sowie die antivirale Therapie von HIV-infizierten Kindern erfordert viel Erfahrung und Kenntnisse und sollte nur in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Bei der Auswahl und Kombination der Medikamente richtet man sich unbedingt nach den Empfehlungen der entsprechenden Arbeitsgemeinschaften: Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft Aids (PAAD), Pediatric European Network for Treatment of Aids (PENTA).

Vertikale HIV-Infektionen Zur Senkung der vertikalen Transmissionsrate sollten nach den derzeitigen Empfehlungen alle bisher nicht behandelten HIV-positiven Schwangeren **ab der 32. SSW** mit **Zidovudin** (AZT, 500 mg/Tag p.o.) oder einer Kombinationstherapie behandelt werden. In der 36. SSW sollte die Geburt durch eine **elektive Sektio** erfolgen. Unter der Geburt erhält die Mutter Zidovudin per infusionem (2 mg/kgKG über 1 h, anschließend 1 mg/kgKG/h bis zur Geburt). Die postnatale Chemoprophylaxe des Neugeborenen erfolgt je nach Transmissionsrisiko entweder mit Zidovudin allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten (Lamivudin, Nevirapin). Die aktuellen Empfehlungen können unter <http://www.rki.de/> abgerufen werden.

Hygienemaßnahmen Eine Isolierung im Krankenhaus ist im Allgemeinen nicht erforderlich (Ausnahmen: kontagiöse Sekundärinfektionen, wie z. B. eine offene Tbc). Bei der Pflege sollten bei Kontakt mit Blut **Handschuhe** getragen werden. Blutspritzen lassen sich durch alkoholische Desinfektionsmittel desinfizieren. Nach Stich-/Schnittverletzungen mit HIV-haltigem Material liegt das Infektionsrisiko bei ca. 0,5%. In einem solchen Fall wird allgemein eine **antiretrovirale Prophylaxe** (z. B. mit 2 Nukleosidanaloga und einem Proteasehemmer) für 4 Wochen empfohlen. Die aktuellen Empfehlungen können beim Robert-Koch-Institut in Berlin abgerufen werden: <http://www.rki.de>.

Immunglobuline Bei nachgewiesenem B-Zelldefekt sollten HIV-infizierte Kinder alle 3–4 Wochen Immunglobuline (400 mg/kgKG) i.v. erhalten. Hierdurch lässt sich die Rate von bakteriellen und viralen Infektionen signifikant senken. Immunglobuline (1 g/kgKG i.v.)

helfen meist auch bei der HIV-assoziierten Autoimmunthrombozytopenie.

Chemoprophylaxe Die früher häufigste opportunistische Infektion, die **Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie**, lässt sich durch orale Gabe von Cotrimoxazol (Trimethoprim 150 mg/m² KOF an 3 aneinander folgenden Tagen pro Woche) zu fast 100% vermeiden.

Allgemeine Schutzimpfungen Nur bei einer noch **asymptomatischen** HIV-Infektion wird eine Masern- oder MMR-Impfung empfohlen. Auch gegen Varizellen kann geimpft werden, sofern die relative CD4-Zellzahl $\geq 25\%$ liegt. Ansonsten sollten **keine Lebendimpfungen** erfolgen. Im Übrigen sollten HIV-infizierte Kinder entsprechend dem Impfkalendar mit **inaktivierten Impfstoffen/Toxoiden** (Polio-Salk-Impfstoff, Hepatitis B, Hib, DPT) und zusätzlich gegen **Pneumokokken, Meningokokken** und **Influenza** geimpft werden. Bei Kindern, die regelmäßig mit Immunglobulinen behandelt werden, sind Aktivimpfungen dagegen nicht mehr sinnvoll.

Sexuelle Übertragung Kondome schützen vor einer Infektion durch Geschlechtsverkehr mit einem HIV-positiven Partner.

Eine HIV-Infektion ist namentlich nicht meldepflichtig. Es besteht nur eine **anonyme Labormeldepflicht**.

14.31 Influenza (Grippe)

■ Epidemiologie

Influenzainfektionen sind ubiquitär. Alle 3–5 Jahre treten **Influenza-epidemien** durch **Antigendrift** der zirkulierenden Influenzasubtypen bei nachlassender Immunität der exponierten Bevölkerung auf. In größeren Zeitabständen (10–20 Jahre) treten durch Rekombination zwischen humanen und animalen Influenza-A-Virusstämmen neue Subtypen auf (**Antigenshift**), die zu schweren **Pandemien** führen können. In unseren Breiten tritt die Influenzagrippe üblicherweise in den Monaten Dezember bis April auf. Die Übertragung erfolgt überwiegend durch **Tröpfcheninfektion** (Niesen, Husten), seltener durch Kontaktinfektion. Die Kontagiosität ist kurz vor Ausbruch der klinischen Symptome am höchsten, sie dauert bis zu 1 Woche an. Die **Inkubationszeit** beträgt in der Regel 2–3 Tage (1–7 Tage).

■ Ätiopathogenese

Influenzaviren gehören zur Familie der **Orthomyxoviren**. Es existieren 3 Typen (A, B, C). Influenzaviren enthalten 8 RNA-Segmente, die von einer Hülle von Strukturproteinen umgeben sind. Diese enthält Spikes aus **Hämagglutinin** (H) und **Neuraminidase** (N). Gegenwärtig zirkulieren die Influenza-A-Subtypen H3N2 und H1N1 sowie zwei verschiedene Influenza-B-Virusstämme. Influenzaviren führen zu einer **lytischen Infektion des respiratorischen Epithels**. Hierdurch kommt es zu einem Verlust der Zilienfunktion, zu einer verminderten Schleimproduktion sowie zur Nekrose der Epithelschicht. Es folgt eine Entzündungsreaktion mit Infiltration von Lymphozyten, Histiozyten und Granulozyten. In den folgenden 2 Wochen kommt es wieder zur Regeneration und Erholung der Epithelschicht. Die klinische Symptomatik wie Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen ist immunologisch bedingt (u. a. durch Freisetzung von Zytokinen).

■ Klinik

Bei **älteren Kindern** und **Erwachsenen** führt eine Influenzainfektion typischerweise zur klassischen **Virusgrippe** mit hohem Fieber,

Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, trockenem Husten, Pharyngitis und Konjunktivitis. Nach einigen Tagen tritt meist Entfieberung ein, gefolgt von einer bis zu wochenlangen Rekonvaleszenzphase. Bei 10% der Patienten finden sich klinische und radiologische Zeichen einer pulmonalen Beteiligung.

Bei **kleinen Kindern** manifestiert sich eine Influenzainfektion klinisch meist nicht unterscheidbar von Infektionen durch andere Respirationstraktviren (RSV, Adenoviren, Parainfluenzaviren u. a.), unter dem Bild einer **Bronchiolitis**, einer obstruktiven **Bronchitis**, einer **Pneumonie**, einer akuten subglottischen **Laryngotracheobronchitis** (Infektkrupp) oder einer unspezifischen Atemwegsinfektion. Darüber hinaus können bei kleinen Kindern **gastrointestinale Symptome** (Durchfall, Erbrechen) auftreten. Häufig kommt es auch zu Fieberkrämpfen.

➤ **Bei Neugeborenen kann sich eine Influenzavirusinfektion in Form eines sepsisähnlichen Krankheitsbilds manifestieren.**

Bei Kindern mit chronischen Grunderkrankungen (z. B. zystische Fibrose, Immunsuppression) können Influenzainfektionen sehr schwer verlaufen.

■ Komplikationen

Zu den Komplikationen einer Influenzainfektion gehören:

- Pneumonie (primär viral und/oder durch bakterielle Superinfektion bedingt),
- Myokarditis,
- Myositis,
- Enzephalopathie,
- Reye-Syndrom (v. a. in Verbindung mit der Einnahme von **Salizylaten**),
- Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom (selten).

■ Diagnose

Sie ergibt sich häufig bereits aus dem Kontext einer bestehenden Grippeepidemie und der aktuellen klinischen Symptomatik.

Labor Eine Virusisolierung ist in den ersten 3 Krankheitstagen möglich. **Influenza-A-Schnelltests** (ELISA) haben eine Sensitivität von ca. 80%. Eine Influenzainfektion kann darüber hinaus anhand eines signifikanten Anstiegs influenzavirusspezifischer Serumantikörper diagnostiziert werden.

■ Therapie

Wirksam gegen Influenza A und B sind 2 **Neuraminidasehemmer**: **Oseltamivir** (zugelassen ab einem Alter von 1 Jahr, Anwendung p. o.) und **Zanamivir** (zugelassen ab einem Alter von 5 Jahren, Anwendung per inhalationem). Beide Substanzen sollten sofort bei Auftreten der ersten Krankheitszeichen für 5 Tage gegeben werden. Über den Einsatz dieser neuen Substanzen bei Kindern liegen bisher nur wenige Erfahrungen vor.

Ansonsten wird eine Grippeerkrankung rein **symptomatisch** behandelt. Besonders bei Kindern ist auf eine ausreichende **Flüssigkeitszufuhr** zu achten. Zur medikamentösen Fiebersenkung sollten immer nur salizylatfreie **Antipyretika** (z. B. Paracetamol, Ibuprofen) verwendet werden. Bei Hinweisen für eine bakterielle Superinfektion (erneute klinische Verschlechterung nach 2 Tagen, prolongiertes Fieber) ist eine adäquate staphylokokkenwirksame antibiotische Behandlung indiziert.

■ Prophylaxe

Die wirksamste Prophylaxe ist die **Impfung** mit inaktivierter oder lebend attenuierter Influenzavakzine. Letztere ist besonders für Kin-

der geeignet (intranasale Anwendung, höhere Immunogenität). Alle zugelassenen Influenzaimpfstoffe werden jedes Jahr den aktuell vorliegenden epidemischen Subtypen angepasst. Der Impfschutz beginnt 2 Wochen post vaccinationem ► Kap. 17). Bei ungeimpften oder zu spät geimpften Risikopersonen ist während einer Influenza-A- oder -B-Epidemie auch eine **Chemoprophylaxe mit Neuraminidasehemmern** möglich.

Hospitalisierte Patienten mit Influenza sollten mindestens 1 Woche lang isoliert (einzeln, kohortiert) werden. Bei engem Kontakt mit Influenzapatienten wird das Tragen eines Mundschutzes empfohlen. Auf ausreichende Händedesinfektion ist zu achten.

Der direkte Nachweis von Influenzaviren ist namentlich meldepflichtig.

14.32 Parainfluenzavirusinfektionen

■ Epidemiologie, Ätiologie

Bis zu einem Alter von 3 Jahren haben fast alle Kinder eine Infektion mit Parainfluenzaviren (Typ 1–3) durchgemacht. Die **Übertragung** erfolgt durch virushaltige Aerosole und Tröpfchen (Niesen, Husten) oder durch Kontakt mit virushaltigem Sekret. Die Virusausscheidung dauert meist 4–7 Tage, in seltenen Fällen auch länger, v. a. bei immunsupprimierten Patienten. Die **Inkubationszeit** beträgt 2–4 Tage. Parainfluenzaviren gehören zur Familie der **Paramyxoviren**. Sie sind im Gegensatz zu den Influenzaviren genetisch stabil. Man unterscheidet **4 Typen**.

■ Klinik

Parainfluenzavirusinfektionen betreffen fast ausschließlich die **Atemwege**. Folgende Krankheitsbilder können auftreten:

- akute Laryngotracheobronchitis (Infektkrupp). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist Parainfluenzavirus Typ 1 in ca. 75% für dieses Krankheitsbild verantwortlich.
- Bronchiolitis, Pneumonie (v. a. bei Kindern <1 Jahr, überwiegend durch Parainfluenzavirus Typ 3),
- Rhinitis,
- Pharyngitis,
- Otitis media.

Die meisten Erkrankungen verlaufen insgesamt gutartig. Bei immunsupprimierten Kindern können Erkrankungen mit Parainfluenzaviren äußerst schwer und u. U. letal verlaufen (Riesenzellpneumonie).

■ Diagnose

Eine spezifische Diagnostik ist meist nur bei schweren Krankheitsverläufen erforderlich. Parainfluenzaviren können im Nasopharynxsekret nachgewiesen werden (Immunfluoreszenztest, ELISA, RT-PCR). Der serologische Nachweis von parainfluenzavirusspezifischen Antikörpern spielt im klinischen Alltag keine Rolle.

■ Therapie, Prophylaxe

Eine spezifische antivirale Therapie oder eine Impfung existieren nicht. Die Behandlung der klinischen Beschwerden ist **symptomatisch**. Bei immunsupprimierten Kindern mit schwerer Parainfluenzavirusinfektion (Pneumonie) kann ein Therapieversuch mit **Ribavirin** unternommen werden. Bezüglich Hygienemaßnahmen gelten die gleichen Empfehlungen wie für RSV-Infektionen.

14.33 Weitere atemwegsassoziierte Viren

Das **humane Metapneumovirus (hMPV)**, das erst 2001 entdeckt wurde, ist bei Kindern der zweithäufigste Erreger der Bronchiolitis. Darüber hinaus verursacht hMPV auch Bronchitiden und Pneumonien. Die Hospitalisierungsrate ist wahrscheinlich ähnlich hoch wie bei RSV- und Influenza-Infektionen.

Das **humane Bocavirus (hBoV)** wurde im Sommer 2005 am Karolinska Institutet Stockholm entdeckt. Besonders bei kleinen Kindern führt eine hBoV-Infektion zu Erkrankungen des oberen (Husten, Rhinitis, Pharyngitis) und unteren Respirationstrakts (obstruktive Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie).

Infektionen mit humanen **Coronaviren (HCoV)** können v. a. bei Kleinkindern zu Erkrankungen der unteren und oberen Luftwege führen. Nicht selten finden sich Koinfektionen mit anderen Respirationstraktviren. Bei Säuglingen kann HCoV auch zu Gastroenteritiden führen.

Der Nachweis aller drei Erreger in infektiösen Körperflüssigkeiten gelingt meist mittels Polymerasekettenreaktion.

Die Therapie ist in allen Fällen symptomatisch. Ein attenuierter hMPV-Lebendimpfstoff befindet sich derzeit in der Entwicklung.