

■ **Tab. 99.14.** Fortsetzung

Krankheit	Erreger	Vektoren	Verbreitung	Übertragung	Reservoir	Inkubation	Symptome	Exanthem	Verlauf
Muriner Typhus	R. typhi	Rattenfloh	Weltweit, sporadisch	Kot (Hautkontakt)	Kleine Nagetiere	6–12 Tage	Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien	60%; papulös, ab 5.–8. Tag, von Stamm zu Extremitäten	Meist leicht
Früher als Rickettsiosen klassifiziert									
Q-Fieber (▶ 99.29)	Coxiella burnetti	Zecke	Weltweit	Aerogen (Staub, Zeckenkot)	Schaf, Ziege, Rind	14–21 Tage	Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Pneumonie	Selten, makulös (flüchtig)	Leicht bis mittelschwer, oft über Wochen
Grabenfieber (▶ 99.31), Fünftagefieber, Wohlnisches Fieber	B. quintana	Läuse	Weltweit	Kot (Hautkontakt)	Mensch	15–25 Tage	Fieber, Kopf- und Beinknochenschmerzen	Kein	Prolongierte Schwäche, nicht letal
Japanisches Fleckfieber	Orientia tsutsugamushi	Milbe	Südpazifik, Asien, Australien	Kot (Hautkontakt)	Wilde Nagetiere	?	Wie epidemischer Typhus, lokale Läsion an Bissstelle, Lymphadenitis	Von Stamm zu Extremitäten	Schwere Fälle möglich

## 100 Virale Infektionen

J. Forster, V. Schuster, H. W. Kreth, D. Nadal, H.-J. Schmitt

### 100.1 Adenovirus-Infektionen

J. Forster

Adenoviren verursachen im Kindesalter Krankheiten der Atemwege und des Darms, aber auch Krankheiten der Harnwege, der Lymphorgane und kardiologische und neurologische Manifestationen werden beobachtet. Einige typische Krankheitsbilder können klinisch diagnostiziert werden.

**Epidemiologie.** Adenovirus-Infektionen werden nur von Mensch zu Mensch übertragen. Sie treten das ganze Jahr über auf, insbesondere mit gastroenteritischen Erscheinungen. Konjunktivale/pharyngeale Krankheiten kommen häufiger im Sommer, Infektionen der Atemwege häufiger im Winter vor.

Durch diaplazentar übertragene mütterliche neutralisierende Antikörper sind die meisten Kinder bis etwa zum 6. Lebensmonat vor klinisch schweren Manifestationen geschützt. Wenn Neugeborene und junge Säuglinge erkranken, verläuft die Infektion überwiegend sehr schwer. Die meisten klinischen Infektionen treten zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 5. Lebensjahr auf. Mit 5 Jahren haben 70–80% der Kinder neutralisierende Antikörper gegen Typ 1 und 2, 50% gegen Typ 5.

Insgesamt wird geschätzt, dass Adenoviren 25% der Atemwegsinfektionen und 10–15% der gastrointestinalen Infektionen im Kindesalter ausmachen.

**Ätiologie.** Adenoviren sind hüllenlose Doppelstrang-DNA-Viren. Die DNA liegt in einem Kapsid (Eikosaeder) aus 240 sechseckigen Untereinheiten (Hexone), welche das gruppenspezifische Antigen tragen, 12 Untereinheiten sind fünfeckig (Pentone) und tragen mit den Fibern das typenspezifische Antigen. Dieses wird im Neutralisationstest nachgewiesen. Frühere Klassifizierungen benutzten daneben die Eigenschaften des Virus zur Hämagglutination (Gruppe I–IV) sowie den Basengehalt der DNA und biochemische sowie biophysikalische Kriterien (Subgruppen A–F). Moderne Methoden sind die Analyse von DNA-Bruchstücken aus Restriktionsenzymverdau sowie die Sequenzierung der DNA selbst. Eine Zusammenstellung der gegenwärtig bekannten Adenovirustypen (1–49) mit den durch sie ausgelösten Krankheitsbildern enthält ■ Tab. 100.1.

**Pathogenese.** Primär infiziert werden die Schleimhäute des Auges und der oberen Atemwege. Von dort aus gelangt das Virus an das Epithel der Bronchien und des Darms. Es führt zu zytopathogenen Effekten und ruft dadurch eine Nekrose des Epithels hervor. Es ist in den Zellkernen dieser Zellen als Einschlusskörper oder durch DNA-Nachweis zu finden. Der Entzündungsort wird durch ein mononukleäres Infiltrat umschlossen. Virämie findet statt, führt jedoch nur bei immunsupprimierten Patienten zu allgemeiner Organbeteiligung. Immungesunde Patienten zeigen gelegentlich ein

■ **Tab. 100.1.** Gruppen und Serotypen humaner Adenoviren

Subgruppen	Typ	Infektionsort und Krankheitsbild
A	12, 18, 31	Gastroenteritis; z. B. bei Kindern
B1	3, 7, 16, 21	Atemwege, Auge, Darm
B2	11, 14, 34, 35	Harnwege (hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten) und Atemwege
C	1, 2, 5, 6	Atemwege und generalisiert (v. a. mit Hepatitis) bei immunsupprimierten Patienten
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49	Augeninfektion allgemein; gastrointestinale Krankheiten bei immunsupprimierten Patienten
E	4	Augen und Atemwege
F	40, 41	Gastroenteritis

Exanthem, das auf Gefäßschädigung im Rahmen der Virämie zurückgeht.

### Klinische Manifestationen

**Akute respiratorische Krankheiten.** Diese treten 2–4 Tage nach der Ansteckung auf und sind klinisch von Krankheiten, die durch andere Erreger hervorgerufen sind, nicht zu unterscheiden. Die häufigsten Erreger sind die Typen 1, 2, 3, 5 und 6.

**Obere Atemwege.** Eine typische Manifestation ist die isolierte Pharyngitis mit Fieber und Exsudation.

Das pharyngokonjunktivale Fieber ist ein typisches Syndrom, das häufig durch Typ 3 ausgelöst wird: 4- bis 5-tägiges hohes Fieber, zusammen mit ausgeprägter Pharyngitis und entsprechender präaurikulärer und zervikaler Adenopathie sowie nichteitrigte Konjunktivitis und Rhinitis.

**Pneumonie.** Die Adenovirusätiologie beträgt 5–10%, die Verläufe sind oft schwerwiegend. Aus der oben beschriebenen Pathogenese lässt sich leicht das Entstehen von Restzuständen wie Bronchiektasen, Bronchiolitis obliterans oder, selten vorkommend, der »einseitigen hellen Lunge« oder Lungenfibrose erklären.

**Konjunktivitis und Keratokonjunktivitis.** Die typische folliculäre Konjunktivitis und Keratokonjunktivitis tritt oft epidemisch (Typ 8, 19, 37) im Sommer und in Gemeinschaftsrichtungen auf.

**Gastrointestinale Infektionen.** Adenoviren (Typ 40 und 41) werden als Gastroenteritiserreger ganzjährig gefunden, es treten jedoch auch viele asymptomatische Fälle auf, sodass die Ätiologie immer etwas zweifelhaft bleibt. Einen mechanischen Grund für Invaginationen bieten die durch Adenovirus-Infektionen angeschwollenen Lymphfollikel des Darms. Adenoviren sind auch gefunden worden im lymphatischen Gewebe bei Appendizitis.

**Hämorrhagische Zystitis.** Hier findet sich ein typisches, plötzlich einsetzendes Krankheitsbild mit Hämaturie (Typ 11 und 21) und Dysurie für 1–2 Wochen.

**Reye-Syndrom und ähnliche Syndrome.** Typische Reye-Syndrome sind nach Infektionen mit verschiedensten Serotypen gefunden worden, ein Reye-ähnliches Syndrom nach Adenovirus-Typ-7-Infektion mit Bronchopneumonie, Krämpfen, Hepatitis und disseminierter intravasaler Gerinnung.

**Infektionen bei Neugeborenen und immundefizienten Patienten.** Bei Neugeborenen und T-Zell-Defekten führt ein Multiorganbefall (Lunge, Leber, Niere, ZNS) zu schweren und oft tödlichen Krankheiten. Kinder mit B-Zell-Defekt können chronische Meningoenzephalitiden durchmachen.

**Diagnose.** Für die Enteritistypen 40 und 41 sind Enzymimmuntests im Handel, die das Antigen im Stuhl nachweisen. Die Diagnostik bei akuter Luftwegsinfektion geschieht mit Multiplex-PCR. Die Diagnostik und Bestimmung der Viruslast bei schwer erkrankten Patienten geschieht mit spezifischer PCR. Bei all diesen Virusnachweisverfahren ist zu bedenken, dass klinisch asymptomatische Infektionen im Darm und chronische Virusausscheidung aus lymphatischem Gewebe (Tonsillen) vorkommen können, sodass positive Tests nicht immer zwingend auch die Ätiologie beweisen.

Serologische Tests mit Serumpaaren (Komplementbindungsreaktion) oder mit spezifischem IgM-Nachweis können die Ätiologie untermauern, ihr Ergebnis kommt für aktuelle Behandlungsindikationen jedoch zu spät.

**Differenzialdiagnose.** Die durch Adenovirus ausgelösten Krankheiten der Atemwege können in ähnlicher Form auch durch Parainfluenzaviren, RS-Virus und Influenzaviren ausgelöst werden, prominente Adenopathien durch Epstein-Barr-Virus oder Zytomegalievirus. Pulmonale Krankheiten, v. a. beim Schulkind, können gleichermaßen durch *Mycoplasma pneumoniae* oder *Chlamydia pneumoniae* hervorgerufen sein.

Konjunktivale und korneale Krankheiten werden durch Herpes-simplex-Virus, Varicella-Zoster-Virus und Chlamydien ausgelöst.

**Therapie.** Eine spezifische Behandlung der leichten Krankheitsformen ist nicht nötig, bei schweren systemischen Verläufen ist eine Therapie mit Ribavirin (30 mg/kgKG/Tag in 3 Dosen am 1. Tag, 15 mg/kgKG/Tag an den folgenden Tagen) indiziert. Ob Cidofovir allein oder in Kombination mit Ribavirin besser wirkt, ist offen.

**Prognose.** Die Prognose der Adenovirus-Infektionen ist i. Allg. gut, fraglich bei schweren Pneumonien in jedem Lebensalter, bei generalisierten Infektionen im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter sowie bei immunsupprimierten Patienten.

### Literatur

- Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ et al. (1969) Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. *Am J Epidemiol* 90: 484–500
- Hoffman JA, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N (2001) Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 7: 388–394
- McCarthy AJ, Bergin M, Silva LM de, Stevens M (1995) Intravenous ribavirin therapy for disseminated adenovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 14: 1003–1004

Schleuning M, Buxbaum-Conradi H, Jager G, Kolb HJ (2004) Intravenous ribavirin for eradication of respiratory syncytial virus (RSV) and adenovirus isolates from the respiratory and/or gastrointestinal tract in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Hematol J* 5: 135-144

Watzinger F, Suda M, Preuner S et al. (2004) Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol* 42: 5189-5198

## 100.2 Rhinovirus-Infektionen

J. Forster

Rhinoviren sind die Haupterreger der sog. Erkältungskrankheiten. Eine wichtige Rolle spielen sie auch als Auslöser von Asthmaattacken.

**Epidemiologie.** Es findet eine stete Kozirkulation mehrerer Serotypen statt, im gemäßigten Klima gibt es Herbst-, Winter- und Frühjahrsepidemien, die Übertragung geschieht weit häufiger über infizierte Sekrete als durch Aerosole.

**Ätiologie.** Rhinoviren gehören zu den Picornaviren, sehr kleinen Viren mit einem positiven Einzelstrang-RNA-Genom ohne Lipidhülle und sind daher gegen Detergens enthaltende Desinfektionsmittel sehr resistent. Sie sind empfindlich gegen Umgebungs-pH außerhalb des Bereiches 5,0–7,5.

Serologisch lassen sich über 100 Typen unterscheiden. Kennzeichnend ist die Bindungsfähigkeit an das von den meisten Rhinoviren für die Zelladsorption genutzte ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül).

**Pathogenese.** Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Tagen tritt Schnupfen auf, die höchste Viruskonzentration im Nasensekret nach 2–4 Tagen, wiederum nach 2–4 Tagen bei disponierten Patienten auch bronchiale Obstruktion. Es konnte gezeigt werden, dass zu dieser Zeit auch Virus-RNA im Bronchialepithel vorhanden sind. Die postinfektiöse bronchiale Hyperreagibilität korreliert mit der Dauer des Virus-RNA-Nachweises im Nasopharynx. Die Immunität ist im Wesentlichen abhängig von der nur sehr kurzen Anwesenheit sekretorischer spezifischer IgA-Antikörper. Die bei den Serotypen beobachtbare Kreuzreaktivität spiegelt sich nicht in Kreuzimmunität wider.

**Klinische Symptome.** Umgangssprachlich werden die klinischen Symptome mit Schnupfen, Erkältung oder Grippe beschrieben, je nach Ausbreitung und Auftreten von Allgemeinsymptomen. Bei Kleinkindern lösen Rhinoviren auch obstruktive Bronchitis aus.

Die Diagnostik erfolgt zur PCR aus Nasopharynxsekret (üblicherweise Multiplex-PCR bei Luftwegsinfektionen (s. unten)).

**Differenzialdiagnose.** In Frage kommen Erreger von akuten Krankheiten der Atemwege, im Speziellen leichte Influenza, Parainfluenza sowie Adeno- und RS-Virus-Infektion mit leichten klinischen Verläufen.

**Therapie und Prognose.** Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Die prinzipielle Prognose ist gutartig, lediglich durch die Infektion ausgelöste Asthmaereignisse können gefährlich werden.

## Literatur

Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN et al. (1997) Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1159-1161

Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T et al. (2004) Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 10: 1095-1101

Kling S, Donninger H, Williams Z et al. (2005) Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy* 35: 672-678

Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M et al. (2004) Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 23: 995-999

Turner RB (1997) Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78: 531-539; quiz 539-540

## 100.3 Enterovirus-Infektionen

J. Forster

Enteroviren haben ihren primären Vermehrungsort im menschlichen Darm. Signifikante Krankheiten entstehen jedoch nur bei Befall weiterer Organe (ZNS, Muskeln, Herz).

**Ätiologie.** Enteroviren gehören zur Familie der Picornaviren. Ihr Genom besteht aus einem positiven RNA-Einzelstrang, die Hülle enthält keine Lipide. Sie sind daher sehr stabil gegen Umwelteinflüsse. Sie lassen sich unterteilen in Polioviren (3 Typen), Coxsackie-Viren (Subgruppen A und B, benannt nach der Stadt der beschriebenen Ersterkrankung), ECHO-Viren (*enteric cytopathogenic human orphan viruses*), anderweitig nicht zugeordnete Enteroviren 68–71 sowie das Enterovirus 72, welches das Hepatitis-A-Virus ist. Die Zuordnung wurde primär durch physikochemische und Zellkultureigenschaften festgelegt. Über die moderne Methode der Sequenzierung des Genoms lassen sich einerseits Stammbäume der Viren in die Vergangenheit zurückverfolgen, andererseits können fortwährende Veränderungen des Genoms dargestellt werden, die bei Replikation von RNA-Viren häufiger sind als bei DNA-Viren.

Der Übertragungsweg von Mensch zu Mensch ist fäkooral, regelmäßig werden vermehrungsfähige Enteroviren auch in Abwässern gefunden.

Aufgrund der Polioimpfung sind in Deutschland im letzten Jahrzehnt nur noch importierte Wildvirusinfektionen aufgetreten. Coxsackie- und ECHO-Viren haben wegen ihrer hohen Kontagiosität häufige nosokomiale Infektionen zur Folge, was besonders im Bereich der Neonatologie und bei immunsupprimierten Patienten bedeutsam ist.

Anhand der Zahlen von Polioepidemien wird geschätzt, dass von allen immungesunden Infizierten nur etwa 5% überhaupt erkranken, 1% mit einer Beteiligung eines Organs, das dem Organotropismus des Virus entspricht. Nur 1% der Patienten erleidet bleibende Schäden oder stirbt.

**Pathogenese.** Die Inkubationszeit bei Enteroviren beträgt 3–6 Tage, bei einer nennenswerten Zahl von Fällen auch bis zu 35 Tage. Das erste Kranksein ist uncharakteristisch mit fieberhafter Allgemeinerkrankung und Entzündungszeichen der oberen Atemwege und des oberen Gastrointestinaltraktes. Einzig der zweigipfelige Fieberverlauf kann Hinweis auf eine Enterovirus-Infektion sein.

In dieser Zeit sind die Viren aus dem Rachen isolierbar, gegen Ende beginnt dann die Ausscheidung über den Stuhl, die einige Wochen, selten wenige Monate dauert. Daueraus-scheider werden nicht gefunden.

In der ersten Krankheitsphase gelangen Viren über das lymphatische System ins Blut. Hierüber erreichen sie ihre Zielorgane. Eine Liste der Viren, die häufig für die betreffende Organmanifestation verantwortlich gemacht werden können, enthält ■ Tab. 100.2.

In der zweiten Phase kommen auch seltene neurologische Manifestationen wie Guillain-Barré-Syndrom, zerebellare Ataxie sowie Orchitis und Nephritis vor. Der epidemiologische Zusammenhang von Coxsackie-Virus-Infektionen und Diabetes mellitus Typ I ist nicht durch direkten Organotropismus allein zu erklären. Alle Enteroviren haben eine gewisse Neuro-tropie.

### Klinische Manifestationen

**Poliomyelitis.** Nach dem Initialstadium mit allgemeinen Krankheitszeichen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Obstipation und Bauchschmerzen folgt ein meningitisches und präparalytisch-adyndisches Stadium, dem das paralytische Stadium folgt. Dieses klassische Krankheitsbild wird seltener als 10-mal pro Jahr in Deutschland gesehen. In der augenblicklichen Situation ist die Sammlung und Bewertung aller schlaffen Paresen eminent wichtig. Das deutsche WHO-Meldezentrums befindet sich im Landesgesundheitsamt Hannover.

Neben dieser typischen Krankheit sind nur wenige andere Krankheitsbilder klinisch mit hoher Sicherheit Enterovirus-Infektionen zuzuordnen:

**Herpangina.** Typisch ist plötzlich einsetzendes hohes Fieber mit 1–2 mm im Durchmesser messenden Bläschen, spä-

■ **Tab. 100.2.** Durch Enteroviren verursachte Krankheiten und Prävalenz einzelner Serotypen

Krankheit	Serotyp
Herpangina	Coxsackie A1–10, -16, -22, seltener: Coxsackie-B- und ECHO-Viren
Pharyngitis	Alle Typen
Hand-Fuß-Mund-Krankheit	Coxsackie A16, seltener A5, -9, -10, B2, -5, verschiedene ECHO-Viren
Exantheme (rubeoliform, morbilliform)	ECHO 4, 9 16, Coxsackie A5, -9, B5, Enterovirus 71
Hämorrhagische Konjunktivitis	Überwiegend durch Enterovirus 71
Myalgia epidemica	Coxsackie B1–6, verschiedene Coxsackie-A- und ECHO-Viren
Myoperikarditis	Coxsackie B1–5, ECHO 6 und 9, seltener Coxsackie-A- und andere ECHO-Viren
Seröse Meningitis	Coxsackie A9, B2, -4, -5, verschiedene ECHO- und andere Coxsackie-Viren
Enzephalitis	Coxsackie B5, A9, ECHO 4, 6, 9, 11, 30, Enterovirus 71
Spinale Muskellähmungen	Enterovirus 70, Coxsackie A4, -7, -9, ECHO-Virus 9, 11, 30, 71
Schwere Neugeborenen-krankheiten	Coxsackie B1–5, verschiedene ECHO-Viren

ter Geschwüren am harten und weichen Gaumen mit einem umgebenden Erythem. Gleichzeitig bestehen im Bereich der Effloreszenzen deutliche Schmerzen. Die Krankheit dauert 4–6 Tage.

**Hand-Fuß-Mund-Krankheit.** Im Mund werden Ulzera von einigen Millimetern Durchmesser mit einem roten Hof gefunden, Wangenschleimhaut und Zunge sind gleichermaßen befallen. An den Palmarseiten von Händen und Füßen werden Papeln, nach wenigen Stunden Pusteln von 3–5 mm gefunden. Es bestehen Juckreiz und ein leichtes lokales Ödem.

**Pleurodynie.** Die Pleurodynie (Bornholmer Krankheit, Myalgia epidemica) beginnt mit hohem Fieber und ist gekennzeichnet durch schwerste krampfartige Schmerzen in der oberen Bauchmuskulatur. Im Deutschen wird der Schmerz auch beschrieben als »Teufelsgriff«.

**Akute hämorrhagische Konjunktivitis.** Epidemien betreffen eher ältere Erwachsene, schließen jedoch auch Kinder ein. Die Krankheit beginnt fulminant mit deutlicher Beeinträchtigung des Sehens (Tränenfluss, Keratitis und Fremdkörpergefühl durch Konjunktivalfollikel).

Die masern- oder rötelnartigen Hauterscheinungen treten meist in sommerlichen Epidemien auf, desgleichen grippear-tige oder pharyngeale Verlaufsformen, die ZNS-Krankheiten, wie seröse Meningitis, Enzephalitis, Paralyse, sowie die schwer verlaufende Myokarditisform kommen eher sporadisch vor.

**Diagnose.** Akute tiefe Luftwegsinfektionen im Alter bis zu 4 Jahren werden zu etwa 20% durch Enteroviren verursacht. Klinisch stellen sie keine Besonderheiten dar. Spezifisch ist der Nachweis von Virus (PCR, Anzüchtung) an üblicherweise virusfreien Körperstellen. Ausscheidung von Virus mit dem Stuhl ist nicht beweisend für die Krankheitsursache, außer bei gleichzeitigem Anstieg des neutralisierenden Serumantikörpertiters aus einem Serumpaar des Patienten.

**Differenzialdiagnose.** Für die ZNS-Symptome, insbesondere Lähmungen, kommen in Frage: Guillain-Barré-Syndrom oder periphere Neuritis. Auch für die anderen Organmanifestationen müssen differenzialdiagnostisch toxische, parainfektiose und vaskulitische Ursachen in Betracht gezogen werden.

**Therapie.** Luftwegs- und Darminfektionen werden symptomatisch behandelt. Für die Poliomyelitis konnte gezeigt werden, dass eine Ruhigstellung des Patienten die Prognose verbessert. Pleconaril kann bei lebensgefährlicher Erkrankung eingesetzt werden.

In den sehr seltenen Fällen von chronischer Meningitis bei antikörperdefizienten Patienten war die intrathekale Gabe von Antikörpern (7s-IgG) hilfreich.

**Verlauf und Prognose.** Die Prognose für das allgemeine Kranksein zu Beginn der Enterovirus-Infektion und für die Verläufe mit leichten Symptomen an Atemwegen und Gastrointestinaltrakt ist sehr gut.

Bei der Polio wie bei den schweren Organmanifestationen der übrigen Enterovirus-Infektionen ist die Prognose am ehesten aus dem persönlichen Krankheitsverlauf ablesbar. Ledig-

lich bei den systemischen Enterovirus-Infektionen von Neugeborenen ist eine hohe Letalität von etwa 50% voraussagbar.

**Prophylaxe.** Gegen die Polioviren stehen wirksame Impfstoffe zur Verfügung.

#### Internetadresse

Aktuelle Informationen über Polio und WHO-Meldestelle für schlaffe Lähmungen in Deutschland: Landesgesundheitsamt Niedersachsen: <http://www.apps.nlga.niedersachsen.de/polio/Deutschland.htm>. Gesehen 09 Sept 2005

#### Literatur

- Abzug MJ, Cloud G, Bradley J et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group (2003) Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 22: 335-341
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T et al. (2004) Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 10: 1095-1101
- Kearns GL, Bradley JS, Jacobs RF et al. (2000) Single dose pharmacokinetics of pleconaril in neonates. *Pediatric Pharmacology Research Unit Network. Pediatr Infect Dis J* 19: 833-839
- Sawyer MH (2002) Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 13: 40-47

## 100.4 Influenzavirus-Infektionen

J. Forster

Influenzaviren rufen Krankheiten der Atemwege hervor mit hoher Morbidität und auch im Kindesalter bedeutsamer Letalität.

**Epidemiologie.** Influenza ist eine hoch kontagiöse Krankheit, die hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion übertragen wird. Dies geschieht im gemäßigten Klima überwiegend in der Winterzeit. Dabei verlaufen Krankheiten des Typs A nach Antigen shift pandemisch, nach Antigen drift ebenso wie die des Typs B epidemisch, Typ C tritt überwiegend sporadisch auf.

Die Pandemien nehmen wahrscheinlich im ostasiatischen Raum ihren Anfang, wo bei Koinfektionen in Warmblütlern (Schwein, Geflügel) das geänderte Virus entsteht. Nach einer ersten winterlichen Pandemie erfolgt meist während eines guten Jahrzehnts die nahezu vollständige Durchseuchung der Weltbevölkerung, sodass der Stamm letztlich einen solchen Selektionsnachteil hat, dass sein Umlauf endet.

Ein Netz von WHO-Laboratorien überwacht das Auftauchen neuer Stämme und gibt jeweils im Herbst anhand der Einschätzung der kommenden Virusentwicklung eine Empfehlung zur Zusammenstellung der aktuellen Impfstoffe.

**Ätiologie.** Influenzaviren sind Orthomyxoviren. Die RNA liegt als negativer, segmentierter Einzelstrang vor, von einem Schlauch des Nukleokapsidproteins eingehüllt. Zwischen Nukleokapsid und Hülle sitzt das M-Protein, das immunologisch typenspezifisch reagiert. Die eigentliche polymorphe Hülle des Virus enthält das Hämagglutinin sowie die Neuraminidase. Das Kapsidantigen bestimmt den Typ (A, B, C), die Eigenschaften der Hülle den Subtyp und seine Varianten (Hämagglutinin=H, Neuraminidase=N).

Der Antigenwandel bei Typ A geschieht langsam durch Punktmutationen (Antigen drift) oder durch Austausch des gesamten Gens (Antigen shift). Bedeutsam ist, dass menschenpathogene Viren ihre Gene mit denen anderer Warmblütler austauschen können. Die Bezeichnung der Viren erfolgt nach einer Formel, z. B. A/Hongkong/1/68 (H3N2). Dabei ist A der Typ, der Ortsname der Fundort, die Ziffer 1 die laufende Nummer des Isolierungsjahres (68), H3N2 gibt die Subtypenkomposition wieder. Bislang sind 14 H- und 9 N-Varianten bekannt.

**Pathogenese.** Die Inkubationszeit beträgt 2–3 Tage. Die Infektion betrifft die Epithelien der Atemwege und ist zytotoxisch. Damit verschwindet die Zilienfunktion in der obersten Zellschicht, und bakterieller Superinfektion wird der Weg bereitet. Virusausscheidung besteht für etwa 1 Woche bei Typ A und für 2 Wochen bei Typ B und C.

**Klinische Symptome.** Die Virusgrippe beginnt schlagartig mit hohem Fieber und Zeichen der Atemwegsinfektion wie Schnupfen, Pharyngitis und Husten. Das schwere allgemeine Kranksein ist eher ein Ausdruck der virusbedingten Interferonproduktion als der eines allgemeinen Organbefalls. Myokarditiden, Myositis und ZNS-Infektion sind selten.

Zwar sind in der Epidemiezeit bis zu 25% der hospitalisierungspflichtigen Pneumonien durch Influenza bedingt, die primäre hämorrhagische und die schwere bakterielle Sekundärpneumonie sind im Kindesalter jedoch selten.

**Diagnose.** Goldstandard ist die Anzüchtung aus Rachenspülwasser. In Nichtepidemiezeiten wird die therapeutische Diagnose durch PCR aus dem Nasopharynxsekret gestellt. In Epidemiezeiten genügt die typische Klinik.

**Differenzialdiagnose.** Aufgrund der ähnlichen klinischen Befunde kommen differenzialdiagnostisch Infektionen mit Parainfluenzavirus, Adenovirus, RS-Virus, Rhinoviren, *Mycoplasma pneumoniae* (Multiplex-PCR) sowie Coronavirus (SARS) in Betracht.

**Therapie.** Eine spezifische antivirale Therapie gegen Typ A ist mit Amantadin während der ersten beiden Krankheitstage möglich. In der symptomatischen Therapie ist die Verwendung von Salicylaten wegen der Gefahr eines Reye-Syndroms kontraindiziert. Die Neuraminidasehemmer Zanamivir (inhalativ) und Oseltamivir (oral) wirken gegen Typ A und B und können auch zur Prophylaxe eingesetzt werden.

**Verlauf und Prognose.** Bekannte, häufig auftretende Komplikationen sind bakterielle Otitis media und Pneumonie. Diese und andere bakterielle Folgekrankheiten sind zu vermuten, wenn 3–4 Tage nach Krankheitsbeginn noch keine klinische Besserung zu beobachten ist. Seltene Komplikationen sind Myositis, Myokarditis und toxisches Schocksyndrom. Kinder mit Risiko für einen schweren klinischen Verlauf sind solche mit angeborenen Herzfehlern, bronchopulmonaler Dysplasie, zystischer Fibrose und neuromuskulären Krankheiten. Influenzaviren gehören zu den potentesten Auslösern von Asthmaanfällen bei Kindern mit Asthma bronchiale.

Obwohl funktionell der Mechanismus nicht bekannt ist, spielt die Influenzainfektion eine Rolle bei der Entstehung des Reye-Syndroms. Dies wird aus beobachtenden epidemiologischen Studien deutlich.

Bei nicht vorerkrankten Patienten, die die Krankheit ohne Komplikation durchmachen, ist eine Restitutio ad integrum zu erwarten.

**Prophylaxe.** Wegen des Wechsels der antigenen Eigenschaften der Viren ist eine jährliche, bei Pandemien punktuelle Neuformulierung der Zusammensetzung der Vakzine unumgänglich. Die Neuraminidasehemmer stehen erst in der zweiten Reihe (u. a. bei Antigen-Shift).

#### Literatur

- Bueving HJ, Bernsen RM, Jongste JC de et al. (2004) Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 488-493
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al. (2003) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 326: 1235
- Denison MR (2004) Severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis, disease and vaccines: an update. *Pediatr Infect Dis J* 23: S207-214
- Jefferson T, Smith S, Demicheli V et al. (2005) Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 365: 773-780
- Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R (2005) Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 24: 225-232
- Uyeki TM (2003) Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 22: 164-177

## 100.5 Parainfluenzavirus-Infektionen

J. Forster

Parainfluenzaviren verursachen frühkindliche, letztlich gutartige Krankheiten der Atemwege, am häufigsten Laryngotracheitis (Pseudokrapp).

**Epidemiologie.** Ein gewisser Schutz vor schwerer Erkrankung besteht durch diaplazentar übertragene mütterliche neutralisierende Antikörper. Der Erkrankungsgipfel für Parainfluenza 3 liegt in der Altersgruppe 6–24 Monate, der für Parainfluenza 1 und 2 im 3.-5. Lebensjahr. Typ 1 und 2 zeigen ein saisonales Auftreten im Herbst und Frühwinter in einem meist 2-jährigen Zyklus, Typ 3 eher ein endemisches Verhalten.

**Ätiologie.** Parainfluenzaviren sind Paramyxoviren mit negativ orientierter, unsegmentierter Einzelstrang-RNA, darum das Nukleokapsid, im Virus selbst das L-Protein (RNA-Polymerase), Phospho- und Matrixprotein. Die Hüllproteine sind eine Hämagglutinin-Neuraminidase (HN) und ein Fusionsprotein (F). Die Familie der Parainfluenzaviren enthält 4 Typen (1–4), von denen die ersten 3 auch in Nagern und Meerschweinchen gefunden werden, der letzte nur beim Menschen. Obwohl es auch primär animale Paramyxoviren gibt, ist ein entsprechender Genaustausch wie bei Influenzaviren nicht üblich.

**Pathogenese.** Die Infektionsübertragung erfolgt durch Tröpfchen, die Inkubationszeit beträgt 2–4 Tage. Das Virus vermehrt sich in den Epithelien der Atemwege. Die entzündliche Immunreaktion bestimmt ganz wesentlich das Krankheitsbild. Bakterielle Folgeinfektionen wie Otitis media oder Bronchopneumonie sind selten.

Die Virusausscheidung für Parainfluenzavirus Typ 1 dauert im Durchschnitt 1 Woche, bei den anderen Typen 2 Wochen. Immunität ist am engsten verkoppelt mit IgA-Schleimhautantikörpern gegen HN- und F-Protein.

**Klinische Symptome.** Die Parainfluenzaviren verursachen etwa 50% der Fälle von Hospitalisation mit Laryngotracheitis (Pseudokrapp) und bis zu 30% der Fälle von Bronchiolitis und Viruspneumonie. Parainfluenza 1 ist am häufigsten für die Laryngotracheitis verantwortlich, die übrigen Manifestationen werden von den Typen 1-4 in gleicher Häufigkeit ausgelöst; sie umfassen Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis und bei Astmatikern die Auslösung von Asthmaanfällen. Geringes Fieber ist die Regel, allgemeines Kranksein fehlt. Die mittlere Krankheitsdauer beträgt 3–4 Tage.

**Diagnose.** Die Diagnose erfolgt durch Multiplex-PCR.

**Differenzialdiagnose.** Vergleichbare Krankheiten entstehen durch Influenza-, Adeno-, RS- und Metapneumo-Viren. Eine klinische Differenzialdiagnose der Laryngotracheitis ist die Epiglottitis.

**Therapie.** Die Therapie der Laryngotracheitis und der obstructiven Bronchitis ist symptomatisch.

**Verlauf und Prognose.** Der Verlauf ist kurz bis sehr kurz. Bleibende Schäden durch die lokale Infektion sind nicht beschrieben, können jedoch indirekt durch Hypoxämie auftreten. Beim Pseudokrapp halten die Krankheitserscheinungen 1–2 Nächte an. Dann sollte auch das Fieber verschwunden sein. Bei fortbestehendem Fieber und Krankheitssymptomen besteht der Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion. Ein wesentlicher Erreger in diesem Zusammenhang scheint *Branhamella catarrhalis*. Allgemeine Entzündungsparameter sind für diesen Zustand nur wenig sensitiv.

**Prophylaxe.** Impfstoffe liegen zurzeit nicht vor.

#### Literatur

- Knott AM, Long CE, Hall CB (1994) Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 13: 269-273
- Lindquist SW, Darnule A, Istars A, Demmler GJ (1997) Parainfluenza virus type 4 infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 16: 34-38
- Marx A, Török TJ, Holman RC et al. (1997) Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. *J Infect Dis* 176: 1423-1427
- Reed G, Jewett PH, Thompson J et al. (1997) Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. *J Infect Dis* 175: 807-813
- Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ et al. (2004) Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 350: 443-450

## 100.6 Respiratory-syncytial-virus-Infektionen

J. Forster

*Respiratory syncytial virus* (RSV) ist der wichtigste Erreger von Krankheiten der Atemwege im 1. Lebensjahr, besonders der Bronchiolitis und der obstruktiven Bronchitis.

**Epidemiologie.** Diaplazentar übergetretene mütterliche Antikörper schützen in den ersten 4–6 Lebenswochen vor schweren Erkrankungen, subklinische Schleimhautinfektionen können gleichwohl vorkommen. Im 1. Lebenshalbjahr treten die Bronchiolitis sensu strictu und die RS-Virus-Pneumonie am häufigsten auf, danach das Krankheitsbild der obstruktiven Bronchitis. Die Krankheit tritt gehäuft in den Wintermonaten auf, üblicherweise dominiert der Subtyp A, in größeren Abständen treten Subtyp-B-Epidemien auf. Antikörper gegen das Virus haben am Ende des 1. Lebensjahres mehr als 50% aller Kinder, zum Ende des 2. Lebensjahres nahezu alle. Da die Infizierbarkeit jedoch von der Anwesenheit von Schleimhautantikörpern abhängig ist, treten nahezu jährlich neue Infektionen auf, üblicherweise jedoch mit geringer Morbidität, lediglich bei Asthmatikern können Anfälle ausgelöst werden.

**Ätiologie.** Das RS-Virus gehört zur Familie der Paramyxoviren und zum Genus der Pneumoviren, zusammen mit dem RSV des Rindes und der Ziege. Das Genom besteht aus einem negativen Einzelstrang von RNA und codiert für 10 virale Proteine: das Nukleokapsid entsteht durch Assoziation von Nukleoprotein, Phosphoprotein und L-Protein, die Verbindung zur Lipidhülle schaffen die Matrixproteine, die Lipidhülle selbst entstammt der Wirtzelle, daraus hervor ragen das SH-Protein sowie das Glyko- (G-) und das Fusionsprotein (F). Anhand des Glykoproteins lassen sich 2 Virussubgruppen unterscheiden, das Fusionsprotein ist wesentliches Ziel von neutralisierenden Antikörpern.

**Pathogenese.** Das RS-Virus schädigt die infizierten Zellen zunächst funktionell (Synzytienbildung), die wesentliche Rolle in der Pathogenese kommt der Immunantwort des Wirtes zu. Es ist auch für den Menschen gezeigt worden, dass Antikörper gegen die Nichthüllproteine nicht nur nicht neutralisierend wirken, sondern auch einen deutlichen Risikofaktor für einen schweren klinischen Verlauf darstellen. Diese Konstellation ist z. B. gegeben nach einer sehr frühen Infektion, bei dem der Organismus eher Antikörper gegen diese Proteinantigene als gegen die glykosylierten Hüllantigene bildet. Eine Typ-1-allergische Reaktion, durch spezifische IgE-Antikörper vermittelt, ist prinzipiell möglich, erklärt aber nicht die lymphomonozytären Infiltrate, die zusammen mit der im Verlauf entstehenden Epithelnekrose in den schwer verlaufenden Krankheitsfällen zur Verstopfung der Bronchien und Bronchiolen führen.

**Klinische Symptome.** Die Inkubationszeit bis zur pulmonalen Erkrankung beträgt 3–5 Tage, zuvor können Krankheitszeichen an den oberen Atemwegen auftreten. Die Bronchiolitis im strengen Sinne bietet das Bild einer stummen Überblähung. Die Kinder fallen auf durch »geräuschlose« Tachypnoe, schlechte periphere Kreislaufperfusion und Trinkunfähigkeit. Patienten mit obstruktiver Bronchitis bieten klinisch expira-

torisches Giemen, inspiratorisch mehr oder minder deutliches Einziehen. Bei beiden Patientengruppen besteht die Gefahr einer Hypoxämie. Fieber ist ein inkonstantes Krankheitszeichen.

Schwer immunsupprimierte Patienten, z. B. solche nach Organtransplantationen, können schwerste RSV-Pneumonien mit hoher Mortalität erwerben.

**Diagnose.** Die ätiologische Diagnose kann durch immunologischen Schnelltest auf Antigen im Nasopharynxsekret gestellt werden. RSV wird bei allen Multiplex-PCR für Luftwegsinfektionen miterfasst. Laborbefunde sind uncharakteristisch. Liegen keine Komplikationen vor, kann auf ein Thoraxröntgenbild verzichtet werden.

**Differenzialdiagnose.** In den ersten beiden Lebensjahren kommen als differenzialdiagnostisch wichtige Erreger Metapneumo-, Parainfluenza-, Influenza-, Adenoviren und Chlamydien in Betracht. Hinsichtlich der Asthmaauslösung bei Klein- und Schulkindern auch Rhinoviren und *Mycoplasma pneumoniae*.

**Therapie.** Eine virostatistische Therapie mit Ribavirin ist inhalativ möglich, hat aber wegen der geringen Effizienz keine Indikation bei Kindern ohne Vorerkrankungen. Sie ist indizierbar bei Patienten mit Risiken für einen schweren Verlauf: Herzfehler, bronchopulmonale Dysplasie, Kinder in sich rasch verschlechterndem Zustand.

Die Therapie der Bronchiolitis und der obstruktiven Bronchitis erfolgt ansonsten symptomatisch (► Kap. 138). Die meisten der genannten Studien sind an Patienten durchgeführt worden, bei denen eine RSV-Ätiologie gesichert war. Die RS-Virus-Pneumonie, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, kann auch parenteral mit Ribavirin behandelt werden (30 mg/kgKG in 3 Dosen am 1. Tag, 15 mg/kgKG/Tag an den folgenden Tagen). Der monoklonale Antikörper Palivizumab ist zur Therapie nicht geeignet.

**Verlauf und Prognose.** Verlauf und Prognose der RSV-Infektion haben sich in den vergangenen Jahren durch die angemessene Anwendung intensivmedizinischer Techniken deutlich verbessert. Die Mortalität bei nicht vorerkrankten hospitalisierten Patienten beträgt unter 1%, diejenige von Patienten mit Vorerkrankungen (Herzfehler, bronchopulmonale Dysplasie) etwa 1,5%.

Die obstruktive Bronchitis in den ersten 2 Lebensjahren hat für sich genommen keinerlei prädiktiven Wert für die Entstehung eines Asthma bronchiale. Dieses hat lediglich eine erhöhte Inzidenz bei pulmonal schwer Erkrankten und bei Patienten aus atopischen Familien.

**Prophylaxe.** Für Patienten mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, Frühgeborenen, Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie und Herzfehlern ist eine winterliche Prophylaxe mit monatlicher Immunglobulininjektion möglich (Palivizumab). Für die Anwendung liegen in Österreich, Deutschland und der Schweiz unterschiedliche Empfehlungen der pädiatrisch-infektiologischen und pädiatrisch-kardiologischen Gesellschaft vor. Allgemein praktikabel ist die Hygieneprävention, besonders von nosokomialen Infektionen (► Kap. 96).

## Literatur

- Anderson LJ, Heilman CA (1995) Protective and disease-enhancing immune responses to respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 171: 1–7
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al.; Cardiac Synagis Study Group (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 143: 532–540
- Impact-RSV Study Group (1998) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 102: 531–537
- Hall CB (1998) Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds) *Textbook of pediatric infectious diseases*, 4th edn. Saunders, Philadelphia, pp 2084–2111
- Wang EE, Law BJ, Stephens D (1995) Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 126: 212–219

## 100.7 Metapneumovirus

J. Forster

Humane Metapneumoviren wurden 2001 bei der Aufarbeitung von eingefrorenen Nasopharynxsekreten von Kindern mit Bronchiolitis/obstruktiver Bronchitis entdeckt, in denen bis dahin kein Virus nachgewiesen worden war.

**Epidemiologie.** Die Durchseuchung erfolgt etwas später als bei RS-Virus. Mit 4 Jahren haben alle Kinder – serologisch nachweisbar – mindestens eine Infektion durchgemacht.

**Ätiologie.** Metapneumoviren sind Paramyxoviren mit Verwandten im Tierreich, die aber keine bisher bekannten Genaustausche haben.

**Pathogenese.** Die Infektion und akute Erkrankung entspricht – soweit bekannt – den Wegen und Mechanismen des RS-Virus. Lediglich die Dauer der nachfolgenden bronchialen Hyperreagibilität ist kürzer.

**Klinische Symptome.** Wesentliche Erkrankungsformen sind die Bronchiolitis/obstruktive Bronchitis, gefolgt von Laryngotracheitis und grippeähnlichen Erkrankungen.

**Diagnose.** Moderne Multiplex-PCR zur Diagnostik von frühkindlichen Luftwegserkrankungen weisen auch dieses Virus nach.

**Differenzialdiagnose.** RS-, Influenza-, Parainfluenza- und Adeno-Viren.

**Therapie.** Die Therapie erfolgt symptomatisch. Bei lebensgefährlichen Erkrankungen besteht aufgrund von In-vitro-Daten die Option der Ribavirin-Behandlung.

**Verlauf und Prognose.** Der durchschnittliche klinische Verlauf ist etwas milder als bei RSV. Die langfristige Prognose hinsichtlich der Entstehung von Asthma erscheint ebenfalls günstiger.

**Prophylaxe.** Impfstoffe liegen zurzeit nicht vor.

## Literatur

- Crowe JE Jr (2004) Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 23 [Suppl 11]: S215–221
- Hoogen BG van den, Jong JC de, Groen J et al. (2001) A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7: 719–724
- König B, König W, Arnold R et al. (2004) Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age. *J Clin Microbiol* 42: 4632–4635
- Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ et al. (2004) Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 350: 443–450

## 100.8 Masern

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Masern sind eine systemische Virusinfektion von hoher Kontagiosität und mit einem hohen Manifestationsindex. Die Krankheitsmanifestationen sind Fieber, Exanthem und katarrhalische Symptome.

**Epidemiologie.** Masern sind weltweit verbreitet. Der Mensch ist der einzige Wirt. Durch konsequente Impfprogramme konnten Masern in einigen Ländern fast vollständig eliminiert werden (Nord- und Südamerika, England, Schweden und Finnland). Aufgrund mangelnder Durchimpfungsraten treten Masern in Deutschland noch immer in größeren Epidemien auf, zuletzt in Nordrhein-Westfalen 2006 mit schätzungsweise 1000 Erkrankungen. 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 beträgt 8–12 Tage. Nach überstandener Krankheit besteht lebenslange Immunität. Die passive Immunität bei Säuglingen, deren Mütter die Krankheit durchmachten, hält etwa 6 Monate lang an.

**Ätiologie.** Das Masernvirus ist ein umhülltes, einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren im Genus Morbillivirus. Es gibt nur einen Serotyp. Das Virus ist lympho- und neurotrop und besitzt einen ausgeprägten immunsuppressiven Effekt.

**Pathogenese.** Die 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, z. B. in 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.

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. Kinder mit isoliertem humora-



lem Immundefekt (Agammaglobulinämie) überstehen Masern komplikationslos.

Masern gehen immer mit einer vorübergehenden, 4–6 Wochen dauernden Immunschwäche einher. Hauttests vom verzögerten Typ (Tuberkulinprobe!) werden vorübergehend negativ. Außerdem kommt es durch die Immunschwäche zu bakteriellen Zweitinfektionen 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. Deshalb wird zurzeit ein immunologischer Pathomechanismus vermutet, der allerdings bisher nicht bewiesen wurde.

**Klinische Manifestationen.** Die Krankheit 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-Flecke). 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 und im Gesicht und breitet sich weiter zentrifugal über den ganzen Körper bis zu den Füßen aus. Nach dem 3. Exanthemtag folgen 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.

**Mitigierte Masern** treten bei jungen Säuglingen auf, die noch maternelle Antikörper besitzen und auch bei Kindern nach Gabe von Immunglobulinen.

**Atypische Masern** werden heutzutage nur noch bei jungen Erwachsenen beobachtet, die in ihrer Kindheit mit Maserntimpfstoffen immunisiert wurden und die daraufhin nur eine Teilimmunität entwickelten. Charakteristisch für atypische Masern: sehr hohes Fieber, ein distal an den Extremitäten beginnendes und sich zentripetal ausbreitendes Exanthem und hartnäckige pneumonische Infiltrate.

Bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen T-Zell-Defekten (z. B. DiGeorge-Syndrom, symptomatische HIV-Infektion) kann das Exanthem völlig fehlen (»weiße Masern«). Es entwickelt sich eine Riesenzellpneumonie, die fast immer zum Tode führt.

Bei Patienten unter massiver Immunsuppression wurde außerdem eine besondere Enzephalitisform beobachtet (*measles inclusion body encephalitis*, MIBE), die auf direkter Virusinvasion beruht, sich aber – im Gegensatz zur subakuten sklerosierenden Panenzephalitis – bereits nach einer Latenz von 5 Wochen bis 6 Monaten klinisch manifestiert.

**Komplikationen.** Am häufigsten sind bakterielle Sekundärinfektionen, v. a. Bronchopneumonien, Otitis media und Diarrhöen. Die früher gefürchtete Masernbronchiolitis bei Kleinkindern und die Laryngotracheobronchitis (Masernkrupp) werden heutzutage nur noch selten beobachtet. Weitere Komplikationen betreffen das ZNS. Fieberkrämpfe treten in bis zu 2% der Fälle auf. Die Masernenzephalitis (Häufigkeit 1:500–1:2000) 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 über 30%.

Eine weitere, sehr seltene Komplikation ist die subakute sklerosierende Panenzephalitis (► Abschn. 100.9).

**Diagnose.** Im Rahmen einer Epidemie wird die Diagnose meistens klinisch gestellt. 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 in der Regel bereits 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) diagnostesichernd. Bei Geimpften findet sich oft keine IgM-Antwort. In fraglichen Fällen, z. B. bei immunsupprimierten Patienten, Verdacht auf Riesenzellpneumonie oder MIBE, ist zur Diagnosestellung der Virusdirektnachweis erforderlich, und zwar mittels PCR oder Virusisolierung aus Lymphozyten, bronchoalveolärer Lavage, Urin, Liquor oder Hirnbiopsie.

Die Diagnose einer Masernenzephalitis beruht allein auf dem zeitlichen Zusammentreffen der Enzephalitis mit einer akuten Maserninfektion (IgM-Nachweis!), da sich im Liquor in der Regel weder das Virus noch eine intrathekale Antikörpersynthese nachweisen lässt.

Zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ► Abschn. 100.9.

**Therapie.** Es gibt keine etablierte antivirale 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: Säuglinge 1-mal 100.000 IE p.o.; Kleinkinder und ältere Kinder 1-mal 200.000 IE p. o.). Dadurch konnte die Letalität beträchtlich gesenkt werden.

Bakterielle Zweitinfektionen erfordern den Einsatz von Antibiotika.

**Prophylaxe.** Alle Kinder mit Ausnahme von Patienten mit angeborenen oder erworbenen Störungen der zellulären Immunität sollten unbedingt 2-mal gegen Masern geimpft werden (► Kap. 10).

Durch den Lebendimpfstoff kann auch der Ausbruch von Wildmasern wirksam unterdrückt werden, wenn die Impfung innerhalb der ersten 3 Tage nach Exposition erfolgt (Riegelungsimpfung).

Bei abwehrgeschwächten Patienten und chronisch kranken Kindern ist die Masernprophylaxe auch mit humanen Immunglobulinen möglich. Durch Gabe von 0,25–0,5 ml/kgKG Standard-Ig i.m. (oder 1–2 ml/kgKG eines i.v. zu verabreichenden normalen Immunglobulins) innerhalb von 2–3 Tagen nach Kontakt lässt sich mit relativ großer Wahrscheinlichkeit vermeiden, dass diese Patienten an Masern erkranken. Bei späterer Gabe bis zum 6. Tag ist noch Mitigierung der Krankheit möglich.

Inkubierte Patienten sind im Krankenhaus vom 7. Tag p.i. bis zum 5. Exanthemtag zu isolieren.

**Prognose.** 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.

## Literatur

- Arenz S, Schmitt HJ, Tischer A, Kries R von (2005) Effectiveness of measles vaccination after household exposure during a measles outbreak: a household contact study in Coburg, Bavaria. *Pediatr Infect Dis J* 24: 697–699
- Avota E, Avots A, Niewiesk S et al. (2001) Disruption of Akt Kinase activation is important for immunosuppression induced by measles virus. *Nat Med* 7: 725–731
- Brodsky AL (1972) Atypical measles: severe illness in recipients of killed measles virus vaccine upon exposure to natural infection. *JAMA* 222: 1415–1416
- Coutsoudis A, Broughton M, Coovadia HH (1991) Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in young African children: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 54: 890–895
- Forni AL, Schluger NW, Robert RB (1994) Severe measles pneumonitis in adults: evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis* 19: 454–462
- Gendelman KE, Wolinsky JS, Johnson RT et al. (1984) Measles encephalitis: lack of evidence of viral invasion of the central nervous system and quantitative study of the nature of demyelination. *Ann Neurol* 15: 353–360
- Markowitz LE, Chandler FW, Roldan EO et al. (1988) Fatal measles pneumonia without rash in a child with AIDS. *J Infect Dis* 158: 480–483
- Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ et al. (1993) Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis* 16: 654–660
- Perry RT, Halsey NA (2004) The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 189 [Suppl 1]: S4–16

## 100.9 Slow-virus-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Es handelt sich um chronische, zentralnervöse Infektionen mit den folgenden Charakteristika:

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

Aufgrund erregerspezifischer Merkmale werden 2 Gruppen von Krankheiten unterschieden: die subakuten chronischen Enzephalomyelitiden und die subakuten spongiformen Enzephalopathien (Prionkrankheiten).

Die erste Gruppe, die durch konventionelle Viren hervorgerufen wird, umfasst die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), die progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP) und die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Zur zweiten Gruppe gehören die klassische und die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS) und die fatale familiäre Insomnie (FFI). Aufgrund biochemischer, molekularbiologischer und genetischer Befunde wird heute davon ausgegangen, dass diese Krankheiten nicht durch ein Virus, sondern durch ein »infektiöses Protein« (*proteinaceous infectious agent*; Prion) hervorgerufen werden.

### Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)

**Definition.** Die SSPE ist eine chronisch-progrediente, entzündliche Krankheit des ZNS bei Kindern und Jugendlichen, die durch eine persistierende Maserninfektion hervorgerufen wird.

**Epidemiologie.** Die SSPE kommt weltweit in allen untersuchten ethnischen Gruppen vor. Die Angaben über die Häufigkeit sind sehr variabel. In England und Wales wurde für den Zeitraum von 1970–1989 ein Risiko von 4 Fällen pro 100.000 masernerkrankte Kinder berechnet. Nach neueren Untersuchungen scheint das Risiko mit 6,5–11 Fällen pro 100.000 Masernerkrankte wesentlich höher zu sein. Jungen sind 3-mal so häufig betroffen wie Mädchen. Zwischen der vorausgegangenen Maserninfektion und dem Krankheitsbeginn 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.

**Ätiologie und Pathogenese.** Molekulargenetische Untersuchungen zeigen eindeutig, dass es sich bei dem im Gehirn persistierenden Virus um das Masernvirus handelt. Infolge von Mutationen ist allerdings 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. Das Virus scheint sich als infektiöser Nukleokapsidkomplex von Zelle zu Zelle auszubreiten, möglicherweise über Synapsen. Vollinfektiöses Virus wird nicht gebildet.

Wie das Virus 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. Bei 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 im Hirngewebe nachweisen kann.

**Neuropathologie.** Der neuropathologische Befund zeigt diffuse und perivaskuläre, entzündliche Infiltrate, Proliferationen von Makro- und Mikroglia sowie ausgeprägte Entmarkungsbereiche. Ein weiterer charakteristischer Befund sind intranukleäre Einschlusskörperchen in Glia- und Ganglienzellen, in denen sich immunhistochemisch oder elektronenmikroskopisch Masernnukleokapside nachweisen lassen. Zytopathogene Effekte mit Riesenzellbildung liegen im Gehirn nicht vor.

**Klinische Symptome.** 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 Masernvirus-Infektion. 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 (Radermecker-Komplexe): periodische, hochvoltige Slow-wave-Komplexe, die nach Intervallen von 3,5–12 s wiederkehren.

Die Krankheit führt meistens innerhalb von 3–5 Jahren nach Krankheitsbeginn zum Tode; es gibt jedoch auch sehr rasch progrediente und extrem langsame Verläufe. In ca. 5% der Fälle werden auch Spontanremissionen beobachtet.

**Diagnose.** Die Diagnose basiert auf der klinischen Symptomatologie, den charakteristischen EEG-Veränderungen und dem Nachweis hoher Titer masernviruspezifischer Antikörper in Serum und Liquor. Der Liquor zeigt eine normale Zellzahl und ein normales Gesamteiweiß, aber immer eine starke Zunahme der  $\gamma$ -Globuline. Das Liquor-IgG ist oligoklonal und besteht zu 70–80% aus masernviruspezifischen Antikörpern. Das Virus lässt sich weder im Serum noch im Liquor nachweisen.

**Therapie.** Es existiert bisher keine spezifische Therapie. Der therapeutische Effekt von Isoprinosine und Interferon ist umstritten. Steroide führen meist zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes. Intrathekal verabreichtes Ribavirin kann möglicherweise zu einer klinischen Besserung führen.

**Prophylaxe.** Die Masernimpfung schützt mit großer Sicherheit vor dem Auftreten einer SSPE.

### Progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP)

Es handelt sich um eine chronisch-progrediente, entzündliche Krankheit des ZNS, die als Folge einer konnatalen oder einer postnatal erworbenen Rötelninfektion auftritt. Die Krankheit ist extrem selten mit nicht mehr als 10 publizierten Fällen in der Weltliteratur.

Aus welchem Grund das Rötelnvirus im ZNS persistiert und später reaktiviert wird, ist nicht bekannt. Ein spezifischer Immundefekt liegt nicht vor.

Die neurologischen Symptome, die in der Regel 8–12 Jahre nach Infektion auftreten, zeigen große Ähnlichkeit mit denen

einer SSPE. In Serum und Liquor lassen sich in Analogie zur SSPE hohe Titer rötelnviruspezifischer Antikörper nachweisen. Im Unterschied zur SSPE zeigt der Liquor meistens eine mäßige lymphozytäre Pleozytose.

Die Prognose der Krankheit ist ungünstig. Es existiert keine spezifische Therapie.

### Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

**Definition.** Die PML ist eine stets tödlich verlaufende, subakute demyelinisierende Krankheit bei Patienten mit schwerer Immunsuffizienz. Die Krankheit 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. Möglicherweise kann die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Natalizumab, der bei der Behandlung der multiplen Sklerose erfolgreich eingesetzt wurde, die Entwicklung einer PML begünstigen (3 publizierte Fälle).

**Ätiologie und Pathogenese.** Der Erreger ist das Papovavirus JC. Das Virus ist weit verbreitet. Die Seroprävalenzen betragen bei Einschulung ca. 50% und im Erwachsenenalter ca. 80–90%. Die Infektion verläuft bei immunkompetenten Individuen immer asymptomatisch. Bei Patienten mit schwerer Immunsuffizienz, wobei v. a. das T-Zell-System betroffen ist, kommt es infolge von Primärinfektion bei Kindern oder lokaler Reaktivierung bei Erwachsenen zur zytolytischen Infektion der Oligodendrozyten mit nachfolgender Demyelinisierung. Die Entmarkungsherde sind frei von entzündlichen Infiltraten.

**Klinische Symptome.** Die klinischen Symptome sind in den meisten Fällen sehr unspezifisch. Systemische Entzündungszeichen wie Fieber und Akute-Phase-Proteine fehlen immer. 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 Immunsuffizienz neurologische Auffälligkeiten auftreten, sollte immer an eine PML gedacht werden!

**Diagnose.** Die Methode der Wahl ist der Nachweis Papovavirus-JC-spezifischer Sequenzen im Liquor mittels PCR. Der Liquor ist ansonsten unauffällig.

Wegen des hohen Durchsechungsgrades sind serologische Nachweisverfahren in den allermeisten Fällen nicht aussagekräftig.

**Therapie.** Es gibt keine spezifische Therapie.

### Übertragbare spongiforme Enzephalopathien

**Definition.** Übertragbare spongiforme Enzephalopathien (Prionkrankheiten) sind infektiöse, neurodegenerative Krankheiten 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 wie Dura-mater- oder Hornhauttransplantationen, nach Verwendung kontaminierter Instrumente und nach Therapie mit erregerhaltigen Wachstumshormonen wurde von einer Übertragung berichtet. Infektionen durch Blut und Blutprodukte von Erkrankten sind bisher nicht bekannt geworden.

Neben der seit Langem bekannten klassischen Form wurde 1996 erstmalig eine neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJK) bei Patienten in England beschrieben. Unter den Betroffenen waren Jugendliche und junge Erwachsene. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich bei dieser neuen Variante um eine durch Verzehr von prionenverseuchtem Rindfleisch hervorgerufene BSE-Infektion beim Menschen handelt.

**Ätiologie.** Die übertragbaren spongiösen Enzephalopathien haben gewisse Ähnlichkeit mit Viruskrankheiten. Virale Nukleinsäuren wurden aber bisher in erregerhaltigen Präparationen nicht gefunden. Nach heutiger Auffassung handelt es sich bei den infektiösen Erregern um Prionen, infektiöse Eiweißmoleküle mit einem Molekulargewicht von 28.000 und der Fähigkeit zur Selbstreplikation ohne eigenes nukleinsäurehaltiges Genom.

Prionprotein oder Präamyloid ist bei Mensch und Tier in der »gesunden« Isoform ein normaler Membranbestandteil von Neuronen, Astrozyten und anderen Zellen. Die Prionhypothese geht davon aus, dass aus dieser Form durch Konformationsänderung eine infektiöse abnorme Isoform (Prionprotein vom Scrapietyp) hervorgehen kann. Mutationen scheinen diese Umlagerung zu begünstigen. Offenbar kann der »Erreger« seine pathologische Konformation auf normales Präamyloid weitergeben und so zur Pseudovermehrung des infektiösen und krankmachenden Prinzips führen. Die abnorm gefalteten infektiösen Prionproteine sind außerordentlich stabil. Sie weisen v. a. eine hohe Hitze-, Detergenzien- und Strahlenresistenz auf und lassen sich weder durch Formalin noch durch Alkohol inaktivieren.

**Histopathologie.** 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 von Amyloid. In den Plaques lassen sich die abnormen Prionproteine mit monoklonalen Antikörpern immunhistochemisch nachweisen. Die neue Variante der CJK geht mit besonders auffälligen und extensiven Amyloidablagerungen einher. Im Gegensatz zur klassischen CJK wurde bei der nvCJK auch verändertes Prionprotein außerhalb des Gehirns im Körper nachgewiesen, z. B. in den Tonsillen und in der Milz. Bemerkenswert ist das Fehlen jeglicher lokaler (und systemischer) Entzündungsreakti-

onen. Die Infektion führt offenbar zu keiner immunologischen Abwehrreaktion.

**Klinische Manifestationen.** Im Frühstadium der klassischen CJK stehen psychopathologische Symptome im Vordergrund: Gedächtnis-, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, erhöhte Reizbarkeit und ängstlich agitierte oder depressive Zustandsbilder. Im weiteren Verlauf zeigt sich immer deutlicher eine progrediente Demenz. Hinzu kommen vielfältige neurologische Symptome wie Myoklonien, visuelle oder zerebellare Veränderungen, pyramidale und extrapyramidale Symptome. 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 (neuronspezifische Enolase, Proteine 14-3-3, S100- $\beta$ -Protein). Die genannten Marker sind allerdings nicht spezifisch für die CJK. Ansonsten ist der Liquor unauffällig. Eine definitive Diagnose kann nur durch die Untersuchung von Hirngewebe gestellt werden. Bei Verdacht auf die neue Form der CJK sollte eine Tonsillenbiopsie erwogen werden.

**Therapie.** Es gibt bisher keine wirksame Therapie.

**Prophylaxe.** Iatrogene Übertragungen durch chirurgische Instrumente können durch adäquate Dekontaminationsmaßnahmen vermieden werden (► Kap. 96).

Prionenverseuchte Nahrungsmittel dürfen auf keinen Fall in den Verkehr gebracht werden. Das kann nur durch rigorose Kontrollen von Tierhaltung und Futtermittelwirtschaft vermieden werden.

## Literatur

- Belay ED, Holman RC, Schonberger LB (2005) Creutzfeldt-Jakob disease surveillance and diagnosis. *Clin Infect Dis* 41: 834–836
- Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE et al. (2005) Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 192: 1686–1693
- Brown P (1988) Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: a drama in three acts. *Pediatrics* 81: 85–92
- Dörries K (1997) New aspects in the pathogenesis of polyomavirus-induced disease. *Adv Virus Res* 48: 205–261
- Flechsigg E, Weissmann C (2004) The role of PrP in health and disease. *Curr Mol Med* 4: 337–353
- Hosoya M, Mori S, Tomoda A et al. (2004) Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 4631–4635
- Kretzschmar H (1999) Transmissible spongiforme Enzephalopathien (Prionkrankheiten). In: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC (Hrsg) *Neurologie in Praxis und Klinik*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ et al. (2005) Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 353: 375–381
- Martin R, Marquardt P, O'Shea S et al. (1989) Virus specific and autoreactive T cell lines isolated from cerebrospinal fluid of a patient with chronic rubella panencephalitis. *J Neuroimmunol* 23: 1–10
- Miller C, Farrington CP, Harbert K (1992) The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970–1989. *Int J Epidemiol* 21: 998–1006

- Nasemann JE, Schmid C, Schneider A et al. (1996) Äußere Retinitis als Frühsymptom bei subakut sklerosierender Panencephalitis (SSPE). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 206: 122–127
- Prusiner SB (1991) Molecular biology of prion diseases. *Science* 252: 1515–1522
- Redfearn A, Pennie RA, Mahony JB, Dent PB (1993) Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with immunodeficiency and hyperimmunoglobulinemia M. *Pediatr Infect Dis J* 12: 399–401
- Stelman VM (1994) Creutzfeldt-Jakob disease: recommendations for infection control. *Am J Infect Control* 22: 312–318
- Vandersteenhoven JJ, Dbaibo G, Boyko OB et al. (1992) Progressive multifocal leukoencephalopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 11: 232–237
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347: 921–925
- Zwiazner K, Forstenpointner E, Popow-Kraupp T et al. (1995) Rapid progressive subacute sclerosing panencephalitis after perinatally acquired measles virus infections. *Lancet* 345: 1124

## 100.10 Röteln

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Röteln sind eine akute systemische Virusinfektion, die mit Fieber, Lymphadenopathie und Exanthem einhergeht.

**Epidemiologie.** Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen oder direkten Kontakt (zur vertikalen Übertragung in der Schwangerschaft ▶ Kap. 51). 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 Impfung lag der Altersgipfel der Infektion bei den 5- bis 9-Jährigen. Infolge unzureichender Durchimpfungsraten verschiebt sich der Infektionszeitpunkt ins höhere Lebensalter zu den Adoleszenten und jungen Erwachsenen. In Deutschland besitzen 5–10% 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.

**Ätiologie.** Das Rötelnvirus ist ein umhülltes, einzelsträngiges RNA-Virus aus der Familie der *Togaviridae* im Genus *Rubivirus*. 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.

**Pathogenese.** Die 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 im 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.

**Klinische Manifestationen.** 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, kleinfle-

ckiges Exanthem, das hinter den Ohren beginnt und sich rasch über den Körper ausbreitet. Verläufe ohne Exanthem, aber mit Fieber und Lymphadenopathie sind möglich.

Bei bis zu 60% der älteren Mädchen und jungen Frauen tritt eine transitorische **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. Ob sich daraus gelegentlich eine chronische Polyarthritis entwickeln kann, ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Weitere Komplikationen sind die postinfektiöse, thrombozytopenische Purpura (Häufigkeit 1:3000) und die akute Rötelnenzephalitis in einer Häufigkeit von 1:6000. In sehr seltenen Fällen wurde auch eine progressive Rötelnpanencephalitis (PRP) als Folge einer postnatalen Rötelninfektion beobachtet (▶ Abschn. 100.9).

Die Hauptkomplikation von Röteln bei Schwangeren ist die **Rötelnembryofetopathie** (▶ Kap. 51).

**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 ist ein 4-facher Titeranstieg im Hämagglutinationstest aus 2 Serumproben oder der Nachweis von rötelnspezifischem IgM mittels Enzymimmunoassay (ELISA). Je nach Empfindlichkeit der Testmethode sind spezifische IgM-Antikörper mitunter 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.

**Differenzialdiagnose.** Die klinischen Symptome der Röteln sind oft wenig charakteristisch und leicht mit anderen exanthematischen Krankheiten durch Parvo-, Masern-, Entero-, Adeno-, Epstein-Barr-Viren oder Mykoplasmen sowie mit Scharlach zu verwechseln.

**Therapie.** Es gibt keine spezifische antivirale Therapie.

**Prophylaxe.** Alle Jungen und Mädchen sollten zweimal entsprechend den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision gegen Röteln geimpft werden (Rötelnimpfung ▶ Kap. 10). Hinzu kommt die Überprüfung der Rötelnserologie bei allen Frauen im gebärfähigen Alter. Bei Seronegativen ist eine Impfung mit Erfolgskontrolle geboten. Ein Titer von >1:32 im Hämagglutinationstest 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. Lebensjahres als infektiös betrachtet werden.

**Prognose.** Postnatal erworbene Röteln sind fast immer eine milde, gutartig verlaufende Infektionskrankheit, auch bei Patienten unter immunsuppressiver/zytostatischer Therapie. Lediglich bei Rötelnzephalitis kann es zu Todesfällen oder Defektheilungen kommen.

#### Literatur

- Bayer WL, Sherman FE, Michaels RH et al. (1965) Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med* 273: 1362–1366
- Bitzan M (1987) Rubella myelitis and encephalitis in childhood. A report of two cases with magnetic resonance imaging. *Neuropediatrics* 18: 84–87
- Dwyer DE, Hueston L, Field PR et al. (1992) Acute encephalitis complicating rubella virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 11: 238–240
- Enders G, Knotek F (1989) Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection* 17: 218–226
- Frenkel LM, Nielsen K, Garakian A et al. (1996) A search for persistent rubella virus infection in persons with chronic symptoms after rubella and rubella immunization and in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 22: 287–294

### 100.11 Mumps

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Mumps (Parotitis epidemica) ist eine hoch kontagiöse, systemische Virusinfektion mit einem niedrigen Manifestationsindex. Die häufigsten Krankheitsmanifestationen sind Parotitis, aseptische Meningitis und Orchitis.

**Epidemiologie.** Das Mumpsvirus ist ubiquitär. Der Mensch ist das einzige Erregerreservoir. Vor der Impfära lag das Prä-dilektionsalter für Mumps zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr. Jungen erkranken häufiger als Mädchen. Nach Einführung der Mumpsvakzine ging die Häufigkeit drastisch zurück (exakte Zahlen liegen für Deutschland nicht vor). Die Übertragung erfolgt v. a. aerogen durch Tröpfchen und durch direkten Kontakt. Der Speichel ist hoch kontagiös. Die Patienten sind 3–5 (–7) Tage vor Auftreten der Parotitis bis max. 9 Tage danach infektiös. Die Inkubationszeit variiert zwischen 12 und 25 Tagen und beträgt im Durchschnitt 16–18 Tage. Mumps hinterlässt eine lebenslange Immunität. So genannte Zweitinfektionen haben meist andere Ursachen.

**Ätiologie.** Das Mumpsvirus ist ein umhülltes RNA-Virus aus der Familie Paramyxoviridae im Genus Paramyxovirus.

**Pathogenese.** Die Eintrittspforte ist der obere Respirations-trakt. Nach initialer Virusvermehrung in den Schleimhäuten 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 den infizierten Organen finden sich diskrete, virusbedingte Parenchymschäden. Diese lösen heftige entzündliche Reaktionen aus. Die Krankheitssymptome werden vermutlich hauptsächlich durch die immunologischen Wirtreaktionen 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 allermeisten Fällen subklinisch.

Mumps ist in den meisten Fällen eine akute, selbstlimitierende Krankheit. Chronische Verläufe 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 I.

**Klinische Manifestationen.** 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 katarrhalischen Symptomen. Nur in ca. 30–40% der Fälle tritt 16–18 Tage nach Infektion eine bilaterale oder (weniger häufig) unilaterale Parotitis auf, begleitet von Fieber über 3–4 Tage. Nicht selten sind auch die anderen Speicheldrüsen betroffen. Bei der Inspektion der Mundhöhle findet sich häufig eine Rötung und Schwellung der Mündung des Ductus parotideus. Eine Pharyngitis fehlt fast immer.

Häufig besteht auch eine Pankreatitis. Sie äußert sich klinisch durch Appetitlosigkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Stearrhö, mitunter transitorische Glukosurie und Acetonurie. Serumamylase und -lipase sind erhöht.

In ca. 4–6% der Fälle kommt es zu einer aseptischen (serösen) Meningitis. Sie kann bereits eine Woche vor Ausbruch oder bis zu 3 Wochen nach Beginn der Parotitis manifest werden oder (nicht selten) isoliert auftreten. Bei jeder aseptischen Meningitis sollte deshalb an eine Mumpsinfektion gedacht werden!

Die Mumpsorchitis manifestiert sich erst während oder nach der Pubertät bei bis zu 30% der mumpsinfizierten Adoleszenten und jungen Männer. Sie beginnt in der Regel am Ende der 1. 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, Hirnnervenlähmungen und Hemiplegien, Oophoritis, Thyreoiditis, Uveitis, Myokarditis und Arthritis.

Eine Mumpsinfektion im ersten 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 Rachenspülwasser, Speichel, Liquor, Urin oder Biopsiematerial möglich oder der Nachweis mumpsspezifischer Nukleotidsequenzen mittels PCR. Bei Mumpsmeningitis zeigt der Liquor eine mäßige lymphozytäre Pleozytose (10–2000 Zellen/ $\mu$ l) bei normalem bis leicht erhöhtem Eiweiß und normalem bis leicht erniedrigtem Liquorzucker. Im Liquor treten 2–3 Wochen später viruspezifische oligoklonale Mumpsantikörper auf als Ausdruck einer intrathekalen Immunreaktion.

**Differenzialdiagnose.** Infrage kommen Parotitiden anderer viraler (Parainfluenzavirus Typ 1 und 3, Zytomegalievirus, EBV, Coxsackie-Viren) oder bakterieller Genese, ferner entzündliche und neoplastische Lymphknotenvergrößerungen und bei Mumpsmeningitis **sine parotitide** aseptische Meningitiden anderer viraler oder bakterieller Genese (Borreliose). Rezidivierende Parotisschwellungen haben mit Mumps nichts zu tun. Sie sind meistens durch Stenosen der Ausführungsgänge bedingt oder kommen bei Immundefekten (z. B. HIV) vor.

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

**Prophylaxe.** Alle Kinder und noch seronegative Adoleszenten und Erwachsene sollten gegen Mumps geimpft werden (► Kap. 10). Spezielle Immunglobuline zur passiven Immunisierung stehen nicht zur Verfügung.

Gemeinschaftseinrichtungen dürfen 9 Tage nach Beginn der Parotitis wieder besucht werden.

**Prognose.** Mumps hat i. Allg. eine gute Prognose. Nach Mumpsmeningitis kann in 1:10.000 Fällen eine Innenohrschwerhörigkeit auftreten, oft nur partiell oder unilateral. Auch die Mumpsenzephalitis kann bleibende Schäden wie Hemiparesen oder Hydrocephalus internus aufgrund einer Aquäduktenstenose verursachen. Nach Mumpsorchitis kann es zu einer einseitigen Hodenatrophie kommen; Sterilität ist jedoch ungewöhnlich.

#### Literatur

- Casella R, Leibundgut B, Lehmann K, Gasser TC (1997) Mumps orchitis: report of a mini-epidemic. *J Urol* 158: 2158–2161
- Hall R, Richards H (1987) Hearing loss due to mumps. *Arch Dis Child* 62: 189–192
- Helmke K, Otten A, Willems WR et al. (1986) Islet cell antibodies and the development of diabetes mellitus in relation to mumps infection and mumps vaccination. *Diabetologia* 29: 30–33
- Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M (2004) Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 350: 1398–1404
- Vaheri A, Julkunen I, Koskiniemi ML (1982) Chronic encephalomyelitis with specific increase in intrathecal mumps antibodies. *Lancet* 2: 685–688
- Vandvik B, Norrby E, Steen-Johnson J, Stensvold K (1978) Mumps meningitis: prolonged pleocytosis and occurrence of mumps-specific oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid. *Eur Neurol* 17: 13–22

## 100.12 Herpesvirus-Typ-6-Infektionen

V. Schuster, H.W. Kreth

**Definition.** Das humane Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) ist der Erreger des **Exanthema subitum** (Dreitagefieber, Roseola infantum, sechste Krankheit).

**Epidemiologie.** Das Herpesvirus Typ 6 kommt ubiquitär vor. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung in Industrieländern schwankt zwischen 80 und 100%. Die meisten HHV-6-Infektionen treten bereits in den ersten 12 Monaten auf. Neutralisierende mütterliche Antikörper gegen HHV-6 bieten nur einen unvollständigen Nestschutz. Konnatale HHV-6-Infektionen treten in ca. 1% der Fälle auf. Für die immunologische Bewäl-

tigung einer HHV-6-Infektion scheinen HHV-6-spezifische zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen eine entscheidende Rolle zu spielen. Nach bewältigter HHV-6-Infektion besteht bei immunkompetenten Personen eine lebenslange Immunität.

Die Übertragung erfolgt in den meisten Fällen über infektiösen Speichel von der Mutter zum Kind, möglicherweise auch aerogen durch Tröpfchen. Symptomatische HHV-6-Infektionen durch Muttermilch, Transfusion von Blutprodukten, Organtransplantation und Geschlechtsverkehr sowie prä- und perinatale HHV-6-Infektionen sind sehr selten. Die Inkubationszeit beträgt 5–15 Tage.

**Ätiologie.** Wie CMV und HHV-7 gehört HHV-6 zur Untergruppe der humanpathogenen  $\beta$ -Herpesviren. Es existieren 2 HHV-6-Varianten (HHV-6A und HHV-6B), von denen praktisch nur HHV-6B mit Krankheiten bei Kindern assoziiert ist. Während einer floriden Infektion kann HHV-6 v. a. in CD4<sup>+</sup>-T-Zellen nachgewiesen werden. Später findet sich das Virus nur noch in Makrophagen, wo es lebenslang im Organismus persistiert. Weitere Lokalisationen der Persistenz von HHV-6 sind wahrscheinlich die Speicheldrüsen im Rachenraum und möglicherweise auch das ZNS.

Bei Immunsuppression kann HHV-6 jederzeit reaktiviert werden.

#### Klinische Manifestationen

**Exanthema subitum.** Das Exanthema subitum ist eine Krankheit 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 hohes Fieber, das meist für 3–5 Tage persistiert. Bei Entfieberung tritt häufig ein makulöses oder leicht makulopapulöses Exanthem auf, das überwiegend im Bereich von Stamm und Nacken lokalisiert ist. Es kann konfluieren und sich auf Extremitäten und Gesicht ausbreiten. Zu den Begleitsymptomen und Komplikationen, die meist schon im Frühstadium (Tag 1–4) auftreten, gehören Gastroenteritis (68%), Lidödeme (30%), Nagayama-Flecken (Papeln auf dem weichen Gaumen und der Uvula; 65%), Husten (50%), zervikale Lymphadenopathie (31%), vorgewölbte (gespannte) Fontanelle (26%) sowie Fieberkrämpfe (8%). Die Angaben über die Inzidenz eines Exanthema subitum nach einer Primärinfektion mit HHV-6 schwanken zwischen 10% und 98%. Primärinfektionen mit HHV-6 sind insgesamt häufig die Ursache (14%) von hochfieberhaften Infekten mit und ohne Exanthem bei Kleinkindern.

**Fieberkrämpfe und andere klinische Manifestationen.** Während einer HHV-6-Primärinfektion kommt es häufig zu einer Invasion des Virus in das ZNS. Bei bis zu 40% der Kinder mit florider HHV-6-Infektion kann das Virus im Liquor nachgewiesen werden. Fieberkrämpfe treten bei bis zu 20% der HHV-6-Primärinfektionen auf. Zu den seltenen neurologischen Komplikationen gehören die HHV-6-Meningoenzephalitis und das Guillain-Barré-Syndrom. In seltenen Fällen kann eine HHV-6-Primärinfektion v. a. bei älteren Kindern auch mit einer mononukleoseähnlichen Symptomatik oder mit einem Hämophagozytosesyndrom (VAHS) assoziiert sein. Eine HHV-6-Reaktivierung bei immunkompetenten Kindern scheint klinisch stumm zu verlaufen.

**Klinische Symptome bei immunsupprimierten Patienten.** Nach Organtransplantation kommt es in bis zu 80% der Fälle zu einer Reaktivierung von HHV-6, die möglicherweise zu einer vermehrten Transplantatabstoßung führt. Nach HHV-6-Infektion bzw. -Reaktivierung können folgende klinische Komplikationen auftreten: Fieber, Sinusitis, interstitielle Pneumonie, Graft-versus-host-Krankheit (GvHD) mit und ohne Exanthem, Enzephalopathie und Knochenmarksuppression. Ob diese Komplikationen tatsächlich nur durch HHV-6 oder möglicherweise erst in Verbindung mit zusätzlichen Infektionen (HIV, andere Herpesviren) hervorgerufen werden, ist letztlich nicht bekannt.

**Assoziation von HHV-6 mit Neoplasien.** In Tumorzellen verschiedener Lymphome und des Kaposi-Sarkoms lässt sich HHV-6 gehäuft nachweisen. Es ist allerdings unbekannt, ob HHV-6 überhaupt eine Rolle in der Tumorentstehung und/oder -progression spielt.

**Diagnose.** Die Diagnose eines Exanthema subitum wird bei typischer Symptomatik klinisch gestellt. Im Blutbild fällt initial häufig eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose auf. Falls aus medizinischer Sicht überhaupt erforderlich, wird eine HHV-6-Primärinfektion durch den serologischen Nachweis von HHV-6-spezifischen Antikörpern (Anti-HHV-6-IgM- und/oder Anti-HHV-6-IgG-Serokonversion) mittels indirekter Immunfluoreszenz oder ELISA bestätigt. Eine HHV-6-Reaktivierung bei immunsupprimierten Kindern kann bei akut ansteigenden Anti-HHV-6-Antikörpertitern vermutet werden. Mittels PCR kann HHV-6-DNA qualitativ und quantitativ aus Speichel, peripherem Blut, Urin oder Liquor nachgewiesen werden. Die Interpretation einer positiven HHV-6-Serologie und/oder -PCR kann sehr schwierig sein: Sie darf daher immer nur in Verbindung mit dem klinischen Bild gewertet werden.

**Therapie.** Die meisten HHV-6-Infektionen bei immunkompetenten Kindern und Jugendlichen erfordern keine Therapie. Bei (immunsupprimierten) Patienten mit schweren HHV-6-assoziierten Komplikationen wie Pneumonie oder Enzephalitis ist ein Therapieversuch mit Foscarnet und/oder Ganciclovir, die auch *in vitro* wirksam sind, zu erwägen. Gegebenenfalls ist nach Organ- oder Stammzelltransplantation auch die Infusion von HHV-6-spezifischen zytotoxischen T-Zellen (Lymphozyten des Organspenders, »adoptiver Immuntransfer«) erfolgreich. Eine Prophylaxe mit Ganciclovir vor und nach Stammzelltransplantation reduziert die Häufigkeit von HHV-6-Reaktivierungen.

## Literatur

- Asano Y, Yoshikawa T, Suga S et al. (1994) Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthema subitum, roseola infantum). *Pediatrics* 93: 104–108
- Caserta MT, McDermott MP, Dewhurst S et al. (2004) Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persistence and reactivation in healthy children. *J Pediatr* 145: 478–484
- Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al (2004). Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr* 145: 472–477
- Suga S, Suzuki K, Ihira M et al. (2000) Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 82: 62–66

- Tokimasa S, Hara J, Osugi Y et al. (2002) Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29: 595–598
- Ward KN, Andrews NJ, Verity CM et al. (2005) Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 90: 619–623
- Yoshihara S, Kato R, Inoue T et al (2004) Successful treatment of life-threatening human herpesvirus-6 encephalitis with donor lymphocyte infusion in a patient who had undergone human leukocyte antigen-haplo-identical nonmyeloablative stem cell transplantation. *Transplantation* 77: 835–838
- Zerr DM, Meier AS, Selke SS et al. (2005) A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 352: 768–776

## 100.13 Herpesvirus-Typ-7-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition und klinische Manifestation.** Das humane Herpesvirus Typ 7 (HHV-7) ist neben HHV-6 der Erreger des **Exanthema subitum** (Dreitagesfieber, Roseola infantum). Im Vergleich zu HHV-6 scheint HHV-7 insgesamt in einer höheren Frequenz (bis zu 75%) zu Fieberkrämpfen zu führen. Meist führt HHV-7 allerdings nur zu einem unspezifischen fieberhaften Infekt. In seltenen Fällen kann HHV-7 auch zu einer Enzephalitis führen. Möglicherweise ist HHV-7 mit dem Krankheitsbild der Pityriasis Rosea assoziiert. Derzeit ist noch unklar, welche Rolle HHV-7-Reaktivierungen bei transplantierten Patienten spielt.

**Epidemiologie.** Das Herpesvirus Typ 7 kommt ubiquitär vor. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung liegt bei über 85%. Die Primärinfektion mit HHV-7 erfolgt meist im Kleinkindesalter, i. Allg. deutlich später als die mit HHV-6. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass eine frühere HHV-6-Infektion einen gewissen immunologischen Schutz gegen eine spätere HHV-7-Infektion bietet. In manchen Fällen kann es schwierig oder unmöglich sein, die klinische Symptomatik eindeutig auf HHV-7 anstelle von HHV-6 zurückzuführen. Die Übertragung erfolgt über infektiösen Speichel, v. a. innerhalb der Familie.

**Ätiologie.** Wie HHV-6 und CMV gehört HHV-7 zur Untergruppe der menschenpathogenen  $\beta$ -Herpesviren. Es infiziert CD4<sup>+</sup>-T-Zellen. Nach durchgemachter Infektion persistiert HHV-7 lebenslang in mononukleären Blutzellen und Epithelien des Rachenraums.

**Diagnose.** Mittels PCR kann HHV-7 im Speichel und im peripheren Blut nachgewiesen werden. Der Nachweis von HHV-7-spezifischen Antikörpern erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz oder ELISA. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass Antikörper gegen HHV-7 z. T. auch mit HHV-6 kreuzreagieren können.

**Therapie.** Eine spezifische antivirale Therapie existiert noch nicht.

## Literatur

- Boutolleau D, Fernandez C, Andre E et al. (2003) Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis* 187: 179–186



- Broccolo F, Drago F, Careddu AM et al. (2005) Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus-6 and -7. *J Invest Dermatol* 124: 1234-1240
- Caserta MT, Hall CB, Schnabel K et al. (1998) Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr* 133: 386-389
- Chan PK, Li CK, Chik KW et al. (2004) Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Med Virol* 72: 668-674
- Levy JA (1997) Three new human herpesviruses (HHV6, 7, and 8). *Lancet* 349: 558-563
- Takahashi Y, Yamada M, Nakamura J et al. (1997) Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household. *Pediatr Infect Dis J* 16: 975-978
- Torigoe S, Kumamoto T, Koide W et al. (1995) Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch Dis Child* 72: 518-519

## 100.14 Herpesvirus-Typ-8-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition und klinische Manifestation.** Bei immunkompetenten Kleinkindern kann sich eine Primärinfektion mit dem humanen Herpesvirus Typ 8 (HHV-8) durch ein fieberhaftes Krankheitsbild mit makulopapulösem Exanthem, bei älteren Kindern auch durch ein mononukleoseähnliches Krankheitsbild manifestieren. Die Primärinfektion bei immunsupprimierten Patienten kann zu schweren klinischen Manifestationen mit Fieber, Arthralgien, Lymphadenopathien, Splenomegalie und Zytopenien führen. HHV-8 verursacht beim immunsupprimierten Menschen (HIV-Infektion, Organtransplantation, angeborener Immundefekt) das Kaposi-Sarkom (KS). In bestimmten Regionen Afrikas kommt das HHV-8-assoziierte KS auch in endemischer Form bei HIV-negativen Kindern vor. Darüber hinaus ist HHV-8 mit bestimmten B-Zell-Lymphomen assoziiert. HHV-8 spielt möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung interstitieller Lungenerkrankungen und Lymphomen bei Patienten mit variablem Immundefekt (CVID). In seltenen Fällen ist HHV-8 mit einem Hämophagozytosesyndrom assoziiert.

**Epidemiologie.** HHV-8 kommt ubiquitär vor. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung ist in afrikanischen Ländern und in Japan mit 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. In den USA und Deutschland liegt die HHV-8-Seroprävalenz von Kindern zwischen 38 Monaten und 18 Jahren bei 3%.

Die Übertragung erfolgt überwiegend (homo-)sexuell, die Ansteckung von Kindern und Jugendlichen wahrscheinlich über infektiösen Speichel. Eine Infektion über kontaminierte Blutprodukte scheint selten zu sein. Eine Übertragung durch Organtransplantation erfolgt in bis zu 5% der Fälle.

**Ätiologie.** Wie EBV gehört HHV-8 zur Untergruppe der menschenpathogenen  $\gamma$ -Herpesviren.

**Diagnose.** Mittels PCR kann HHV-8 im Speichel, im peripheren Blut sowie in betroffenem Tumorgewebe nachgewiesen werden. Der Nachweis von HHV-8-spezifischen Antikörpern erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz.

**Therapie.** Eine etablierte antivirale Therapie existiert nicht. Kaposi-Sarkome sprechen z. T. auf eine Therapie mit Interferon- $\alpha$  oder Chemotherapeutika an. Bei AIDS-Patienten wirkt die hoch dosierte antiretrovirale Therapie (HAART) prophylaktisch gegen die Entwicklung von Kaposi-Sarkomen.

### Literatur

- Bhaduri-McIntosh S (2005) Human herpesvirus-8: clinical features of an emerging viral pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 24: 81-82
- Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V et al. (2004) HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN $\gamma$  deficiency. *J Pediatr* 144: 519-523
- Chen RL, Lin JC, Wang PJ et al. (2004) Human herpesvirus 8-related childhood mononucleosis: a series of three cases. *Pediatr Infect Dis J* 23: 671-674
- Plancoulaine S, Abel L, Beveren M van et al. (2000) Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. *Lancet* 356: 1062-1065
- Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y et al. (2005) Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 202: 479-484

## 100.15 Parvovirus-B19-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Parvovirus B19, das kleinste humanpathogene Virus, ist für ein weites Spektrum von Krankheiten, von Ringelröteln bis zum Hydrops fetalis, verantwortlich.

**Epidemiologie.** Einziges Erregerreservoir ist der Mensch. Die Seroprävalenz beträgt bei kleinen Kindern 5–10%, bei Erwachsenen 40–60%. In den späten Winter- und Frühjahrsmonaten treten häufig kleine Epidemien in Kindergärten, Schulen oder anderen Gemeinschaftseinrichtungen auf. Die Übertragung erfolgt durch Direktkontakt über Tröpfchen, aber auch durch kontaminierte Hände und in seltenen Fällen über infizierte Blutprodukte. In ca. 30% der Fälle wird die Infektion auch vertikal von der infizierten Schwangeren auf den Fetus übertragen (► Kap. 51). Die Infektion geht mit sehr hohen Virämien einher (bis zu  $10^{12}$  Viruspartikeln/ml). Die Infektiosität ist in den ersten 4–10 Tagen nach Inokulation am höchsten. Kinder mit Exanthem (Ringelröteln) sind praktisch nicht mehr ansteckungsfähig. Dagegen sind Patienten mit Parvovirus-B19-bedingten aplastischen Krisen hoch infektiös. Die Inkubationszeit beträgt 4–14 Tage (max. 21 Tage). Die Infektion hinterlässt vermutlich eine lebenslange Immunität.

**Ätiologie.** Parvovirus B19 ist ein nichtumhülltes, sehr kleines Virus aus der Familie der Parvoviridae im Genus Erythrovirus. Das Genom besteht aus einer einzelsträngigen DNA. Es sind bisher 3 Genotypen bekannt. Das Virus vermehrt sich nur in mitotischen Zellen, bevorzugt in Erythroblasten. Der virale Rezeptor, die Blutgruppensubstanz P, findet sich außer auf Erythroblasten auch auf Endothelzellen, fetalen Leberzellen, Megakaryozyten, Plazenta- und Herzzellen. Individuen ohne P-Antigen sind resistent gegenüber Parvovirus-B19-Infektionen.

**Pathogenese.** Die Eintrittspforte für Parvovirus B19 ist der obere Respirationstrakt. Durch lytische Infektionen der Erythroblasten im Knochenmark resultiert ein Reifungsstopp der Erythropoese (Retikulozytopenie!), der ca. 5–10 Tage anhält.

Beim hämatologisch gesunden Patienten kommt es dadurch zu einem Absinken des Hämoglobins um 1–2 g/dl<sup>3</sup>, was klinisch nicht in Erscheinung tritt. Nicht selten wird auch eine leichte Neutro- und Thrombozytopenie beobachtet. Die Krankheitsmanifestationen Exanthem und Arthritis, die bevorzugt 17–21 Tage nach Infektion auftreten, sind höchstwahrscheinlich durch Ablagerung von Immunkomplexen in Haut und Gelenken bedingt. Entscheidend für die Bewältigung einer Parvovirus-B19-Infektion ist das humorale Immunsystem. Patienten mit eingeschränkter humoraler Immunität aufgrund angeborener oder erworbener Immundefekte können das Virus nicht eliminieren. Dadurch resultieren chronisch-persistierende Parvovirus-B19-Infektionen. Die Entstehung eines Hydrops fetalis nach intrauteriner 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 durch Parvovirus B19 zu einer eingeschränkten Herzfunktion mit der Folge eines Hydrops fetalis führen.

**Klinische Manifestationen.** Parvovirus B19 erzeugt ein weites Spektrum von Krankheiten (■ Tab. 100.3). Bei der Mehrzahl der infizierten Individuen verläuft die Infektion **asymptomatisch** oder unter dem klinischen Bild einer **grippalen Infektion**.

**Ringelröteln (Erythema infectiosum).** Die typische Exanthemkrankheit wird nur bei 15–20% aller Infizierten beobachtet, und zwar hauptsächlich bei Kindern. Nach einem 2–3 Tage andauernden Prodromalstadium mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Muskel- und Kopfschmerzen (zeitgleich mit der Virämie) und einem anschließenden beschwerdefreien Intervall von ca. einer Woche treten plötzlich an den Wangen große rote Flecken auf, die zu einer erysipelartigen Röte konfluieren (*slapped cheek*). An den folgenden Tagen treten an Schultern, Oberarmen, Oberschenkeln und Gesäß makulopapulöse, zur Konfluenz neigende Effloreszenzen auf. Durch zentrales Abblässen entstehen die typischen girlanden- und gitterförmigen Muster. In den folgenden Tagen und Wochen (bis Monaten) können immer neue pleomorphe Exantheme auftreten, mitunter provoziert durch Sonnenlicht oder hohe Temperatur. Das Allgemeinbefinden ist wenig beeinträchtigt. Bei jungen Erwachsenen wurden auch Exantheme mit strenger Begrenzung auf Hände und Füße (*glove and sock syndrome*) beschrieben.

**Arthralgie/Arthritis.** Entzündliche Gelenksbeschwerden (Dauer 2 Wochen bis mehrere Monate) treten hauptsächlich bei Mädchen und jungen Frauen auf. Ein Exanthem kann mitunter fehlen. Befallen sind bevorzugt die Knie-, Sprung- und proximalen Interphalangealgelenke, oft in symmetrischer Ausprägung. Die Prognose der Parvovirus-B19-assoziierten Polyarthritiden ist in der Regel gut. Ob es gelegentlich Übergänge zur chronischen rheumatoiden Arthritis gibt, ist Gegenstand der Diskussion.

■ **Tab. 100.3.** Mit Parvovirus B19 assoziierte Krankheiten

Krankheit	Wirtsfaktoren
Asymptomatische Infektionen	Seronegative Individuen
Infektionen des Respirationstraktes	Seronegative Individuen
Erythema infectiosum (Ringelröteln)	Seronegative Individuen
Arthralgie/Arthritis	Frauen > Männer
Aplastische Krisen	Chronisch-hämolytische Anämien
Chronisch-rezidivierende Anämien	Angeborene oder erworbene Immundefekte
Hydrops fetalis	Schwangerschaft

**Aplastische Krise.** Bei Patienten mit chronischen hämolytischen Anämien und verkürzter Erythrozytenüberlebenszeit (Sphärozytose, Sichelzellanämie, Thalassämie u. a.) oder mit verminderter Erythrozytenproduktion (schwere Eisenmangelanämie u. a.) kann eine Parvovirus-B19-Infektion zu einer lebensbedrohlichen aplastischen Krise führen. Eine aplastische Krise durch Parvovirus B19 ist oft die Erstmanifestation einer Sphärozytose! Ein Exanthem fehlt bei diesen Patienten fast immer.

**Chronisch-rezidivierende Anämien.** Bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten (Antikörpermangelsyndrome, AIDS, zytostatische/immunsuppressive Therapie) und gestörter Viruselimination kann es zu chronisch-rezidivierenden, hyporegeneratorischen Anämien kommen. Typischerweise fehlt bei diesen Patienten die spezifische Antikörperbildung gegen Parvovirus B19.

**Hydrops fetalis.** ▶ Kap. 51.

**Seltene Manifestationen.** Durch Parvovirus B19 kann Hepatitis (v. a. bei Kleinkindern), Myokarditis, aseptische Meningitis oder Enzephalitis hervorgerufen werden. Keine Assoziationen bestehen mit folgenden Krankheiten: idiopathische thrombozytopenische Purpura, Immuneutropenie, Schoenlein-Henoch-Purpura, Kawasaki-Krankheit, Wegener-Granulomatose und periphere Neuropathien. Ob und welche Rolle Parvovirus B19 bei Autoimmunerkrankungen spielt, ist noch nicht geklärt.

**Diagnose.** Bei Vorliegen des typischen Exanthems wird die Diagnose klinisch gestellt. In diagnostisch unklaren Fällen, v. a. wenn die genaue Diagnose Konsequenzen nach sich zieht (z. B. Inkubation einer Schwangeren) sollte eine akute Parvovirus-B19-Infektion serologisch durch Bestimmung virusspezifischer IgM- und IgG-Antikörper gesichert werden. In besonderen Fällen, wie z. B. bei immuninsuffizienten Patienten mit chronischer Anämie, kann B19-Virus-DNA auch mittels PCR aus Blut und/oder Knochenmark nachgewiesen werden. Bei fetaler Infektion sind die spezifischen IgM-Antikörper häufig negativ. Bei einem nicht immunologisch bedingten Hydrops fetalis und Verdacht auf eine Parvovirus-B19-Infektion sollte deshalb der DNA-Nachweis aus Knochenmark versucht werden.

3 Umrechnung: g/dl  $\times$  0,62 = mmol/l

**Therapie.** Es existiert keine virusspezifische Therapie. Bei immuninsuffizienten Patienten mit chronischer Anämie und B19-Virus-Persistenz sollten Immunglobuline (IVIG) therapeutisch eingesetzt werden.

Maßnahmen bei einer frischen Parvovirus-B19-Infektion in der Schwangerschaft und bei einem Hydrops fetalis sind in ► Kap. 51 beschrieben.

**Prophylaxe.** Es gibt bisher keinen Impfstoff. Auch über die prophylaktische Wirkung von Immunglobulinen ist bisher nichts bekannt.

Patienten mit aplastischen Krisen sind längere Zeit (mindestens über 7 Tage nach Krankheitsbeginn) hoch infektiös; sie müssen daher isoliert werden. Dagegen sind immunkompetente und hämatologisch gesunde Kinder mit Exanthem nicht mehr infektiös. Sie dürfen öffentliche Gemeinschaftseinrichtungen wieder besuchen.

Parvoviren sind äußerst stabil. Gründliches Händewaschen ist daher sehr wichtig, um nosokomiale Infektionen zu verhindern.

## Literatur

- Anderson MJ, Higgins PG, David LR et al. (1985) Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 152: 257–265
- Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G et al. (1994) Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 330: 1192–1196
- Heegaard ED, Hornsleth A (1995) Parvovirus: the expanding spectrum of disease. *Acta Paediatr* 84: 109–117
- Lehmann HW, Landenberg P von, Modrow S (2003) Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2: 218–223
- Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagy ZJ (1997) Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 52: 254–259
- Servant A, Laperche S, Lallemand F et al. (2002) Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol* 76: 9124–9134
- Young NS, Brown KE (2004) Parvovirus B19. *N Engl J Med* 350: 586–597

## 100.16 Herpes-simplex-Virus-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Die **Stomatitis aphthosa** und der **Herpes genitalis** sind Folge einer Erstinfektion mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV). Später kann es jederzeit zu rekurrenden Krankheitsbildern in Form eines **Herpes labialis** bzw. **genitalis** kommen.

**Epidemiologie.** Infektionen mit HSV treten weltweit auf. Überträger ist nur der Mensch. Saisonale Häufungen existieren nicht. Die Ansteckung erfolgt bei Kindern v. a. durch virushaltige Körperflüssigkeiten wie Speichel und durch engen Körperkontakt zwischen Mutter und Kind oder Kind und Kind, die Infektion von Neugeborenen geschieht im Geburtskanal. Das Herpes-simplex-Virus kann darüber hinaus auch durch Organtransplantation übertragen werden. Die Seroprävalenz von HSV-1 schwankt zwischen 30% bei wohlhabenden und 90% bei ärmeren Bevölkerungsschichten. Die Häufigkeit von HSV-2-Infektionen ist abhängig von der sexuellen Aktivität der jeweils untersuchten Bevölkerungsgruppe. Die Inkubationszeit schwankt zwischen 2 und 12 Tagen.

**Ätiologie.** Es existieren 2 humanpathogene Herpes-simplex-Viren, Typ 1 (HSV-1) und Typ 2 (HSV-2). Infektionen mit

HSV-2 sind häufig mit Krankheiten im Genitalbereich assoziiert, HSV-1-Infektionen sind i. Allg. oberhalb des Nabels lokalisiert. Beide HSV-Typen können allerdings – nach entsprechendem Kontakt – auch an praktisch jeder anderen Hautregion zu einer Infektion führen. Herpesinfektionen des Feten und des Neugeborenen werden meist durch HSV-2 verursacht.

**Pathogenese und Immunreaktion.** Das Herpes-simplex-Virus repliziert sich in Mukosazellen des Rachenraums, der Genitalschleimhaut und bei Immunsuppression auch im Respirations- und im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt. 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 zum Ganglion des N. trigeminus, bei HSV-2 häufig zu den Sakralganglien. An diesem Ort liegt HSV überwiegend in latenter Form vor, also ohne Produktion von infektiösem Virus, und persistiert lebenslang im Wirt. Durch unterschiedliche »Stimuli« wie Immunsuppression, Stress oder andere Virusinfektionen kann das Virus über noch nicht genau bekannte Mechanismen jederzeit reaktiviert werden. Nach Reaktivierung »wandert« HSV anterograd von den infizierten Ganglien über die peripheren sensorischen Nerven zur Mukosaoberfläche des entsprechenden Dermatoms und führt dort zur Bläschenbildung mit aktiver Virusreplikation. Bei immunsupprimierten Patienten und bei Neugeborenen mit disseminierter HSV-Infektion kann HSV auch in mononukleären Zellen des Blutes nachgewiesen werden.

Entscheidend für die immunologische Bewältigung einer HSV-Infektion ist die zelluläre Immunität durch HSV-spezifische zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen. Diaplazentar übertragene HSV-neutralisierende Antikörper können bei exponierten Neugeborenen eine HSV-Infektion u. U. verhindern oder zumindest ihren Verlauf mildern. Dagegen können HSV-spezifische Antikörper weder rekurrende noch exogene HSV-Infektionen verhindern.

## Klinische Manifestationen

**Neonatale HSV-Infektionen.** ► Kap. 65.3.

**Mukokutane HSV-Infektionen.** Die meisten primären HSV-Infektionen verlaufen bei Kindern inapparent und führen zu einer virusspezifischen Immunreaktion.

Die **Gingivostomatitis** oder **Stomatitis aphthosa** tritt bei Kleinkindern meist in den ersten 4 Lebensjahren auf. Nach einer Inkubationszeit von meist nur wenigen Tagen beginnt eine akute, oft hoch fieberhafte Krankheit mit ausgeprägter submandibulärer und zervikaler Lymphadenopathie. Gleichzeitig 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 aufgrund der Schmerzhaftigkeit Essen und Trinken. Häufig besteht ein fötider Foetor ex ore. Die akute Symptomatik dauert i. Allg. 4–5 Tage an und bildet sich dann langsam zurück. Die Kinder können allerdings über bis zu 23 Tage (Median 7–10 Tage) infektiöses Virus über den Speichel ausscheiden. Bei älteren Jugendlichen kann eine HSV-Primärinfektion ein mononukleoseähnliches

Krankheitsbild mit ausgeprägter Pharyngitis und zervikalen Lymphknotenschwellungen verursachen.

In vorgeschädigten Hautarealen nach Verletzung oder Verbrennung und bei Neurodermitis 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 bestehender Neurodermitis kann sich ein **Eczema herpeticum** ausbilden. Die sich ausbreitenden Effloreszenzen können einem lokalen oder auch generalisierten Zoster ähneln. Betroffene Kinder sind häufig schwer krank. 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.

Eine primäre symptomatische HSV-Infektion im **Genitalbereich**, die klinisch mit Fieber, lokalen Bläschen und Ulzera sowie lokaler Lymphadenopathie einhergeht, betrifft überwiegend ältere Jugendliche und Erwachsene. Die Ansteckung mit HSV-2 erfolgt praktisch ausschließlich durch Geschlechtsverkehr. Bei genitalem HSV-Infektionen im Kleinkindesalter muss ein sexueller Missbrauch ausgeschlossen werden.

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

Die Infektion beginnt mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Krankheitsgefühl. Nach 1–7 Tagen kommt es zu einer schweren und progressiven neurologischen Symptomatik mit fokalen oder generalisierten Krampfanfällen, Verhaltensauffälligkeiten, Vigilanzstörungen bis hin zum Koma. Bildgebende Verfahren und EEG zeigen im »typischen« Fall fokale Veränderungen uni- oder bilateral v. a. im Bereich der Temporallappen. Der Liquor zeigt meist eine Pleozytose (überwiegend Lymphozyten) und eine starke Eiweißerhöhung. In bis zu 85% der Fälle ist der Liquor als Folge der ausgedehnten Nekrosen im ZNS hämorrhagisch. Im Frühstadium einer HSV-Enzephalitis kann der Liquor allerdings in bis zu 3% der Fälle vollkommen unauffällig sein. Unbehandelt sterben über 70% der Patienten mit Herpesenzephalitis. Die Aciclovir-Therapie hat die Letalität auf ca. 29% gesenkt. Eine vollständige Ausheilung ohne Residualfolgen findet sich bei 38% der mit Aciclovir behandelten Enzephalitispatienten, bei Kindern liegt der Prozentsatz höher. Bei unbehandelten Patienten mit einer Herpesenzephalitis kommt es dagegen nur in 2,5% der Fälle zu einer Restitutio ad integrum.

**Rekurrierende HSV-Infektionen.** Nach einer Primärinfektion persistiert HSV lebenslang im Wirtsorganismus in latent infizierten sensiblen Spinalganglien. Hier kann das Virus jederzeit reaktiviert werden. Diese Reaktivierung zeigt sich u. U. klinisch in Form eines **Herpes labialis**, einer **Keratitis dendritica** oder eines rekurrenden **Herpes genitalis**.

**HSV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten.** Bei Kindern mit zellulärer Immundefizienz können HSV-Primä-

rinfektionen, aber auch -Reaktivierungen schwer und disseminiert verlaufen. Häufig sind auch Gastrointestinaltrakt, Respirationstrakt, ZNS und andere Organe wie Leber, Nieren, Milz oder Nebennieren betroffen. Die Schwere der Komplikationen scheint direkt mit dem Ausmaß und der zeitlichen Dauer der immunsuppressiven Therapie zu korrelieren.

**Diagnose.** In den meisten Fällen wird die Diagnose einer Herpesinfektion der Haut oder der Schleimhäute aufgrund der typischen Herpeseffloreszenzen klinisch gestellt. In Zweifelsfällen kann HSV relativ leicht aus Bläscheninhalt, Schleimhautabstrichen und bioptischem Material isoliert werden. Die Methode der Wahl für die Diagnose einer vermuteten HSV-Enzephalitis ist der HSV-Genom-Nachweis im Liquor mittels PCR. Der serologische Nachweis von spezifischen HSV-Antikörpern in 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 7. bis 10. Tag nach Auftreten der Symptome die Krankheitsursache nachträglich beweisen.

**Therapie.** Das Mittel der Wahl bei HSV-Infektionen im Kindesalter ist das Nukleosidanalogen Aciclovir. Eine Aciclovir-Therapie muss schnellstmöglich bei jedem Verdacht auf eine Herpesenzephalitis begonnen werden. Es darf nicht auf virologische Ergebnisse oder »typische« CT- oder MRT-Befunde gewartet werden!

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 21 Tage eingesetzt. Bei zu kurzer Aciclovir-Therapie einer HSV-Enzephalitis (<14 Tage) kann es zu Rezidiven kommen. Nicht selten tritt als Nebenwirkung eine Neutropenie auf.

Bei einer ausgeprägten Gingivostomatitis wird die frühzeitige Therapie mit Aciclovir in einer Dosierung von 5-mal 15 mg/kgKG/Tag p.o. für 7 Tage (maximale Tagesdosis 5-mal 200 mg) empfohlen. Zusätzlich erfolgt eine symptomatische Behandlung (z. B. mit Bepanthen-Lösung).

Ein Herpes labialis beim immunkompetenten Kind wird im Normalfall nur symptomatisch behandelt.

Bei allen komplizierten HSV-Infektionen einschließlich Herpes genitalis ist Aciclovir derzeit das Mittel der Wahl. Bei Patienten >18 Jahren kann ein genitaler Herpes auch gleichwertig mit Famciclovir oder Valaciclovir behandelt werden.

Für die topische Behandlung einer HSV-Keratokonjunktivitis stehen verschiedene wirksame Medikamente zur Verfügung: Idoxuridin-Augensalbe, Trifluridin- und Triflurthymidin-Augentropfen und -salbe, Vidarabin- und Aciclovir-Augensalbe.

**Prophylaxe.** Bei Schwangeren mit aktiver genitaler Herpesinfektion am Geburtstermin sollte die Geburt per Sectio erfolgen, sofern der Blasensprung nicht länger als 4–6 h zurückliegt.

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.

Eine Langzeitchemoprophylaxe mit Aciclovir kann bei immunsupprimierten und transplantierten Patienten die Häu-

figkeit (und Schwere) von HSV-Infektionen und -Reaktivierungen signifikant senken.

## Literatur

- Kimura H, Aso K, Kuzushima K et al. (1992) Relapse of herpes simplex encephalitis in children. *Pediatrics* 89: 891–894
- Schuster V, Handrick W, Korn K et al. (2007) Herpes-simplex-Virus-Infektionen. In: Scholz H, Belohradsky BH, Heininger U et al. (Hrsg) *Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, 5. Aufl. DGPI/Futura-med, München (im Druck)
- Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL (1994) Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 47: 153–205
- Kimberlin D (2004) Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates (review). *Herpes* 11 [Suppl 2]: 65A–76A

## 100.17 Varicella-Zoster-Virus-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Die Primärinfektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV) ist die Ursache für **Windpocken (Varizellen)**, die Reaktivierung von latenter VZV führt zum Krankheitsbild des **Zoster (Gürtelrose)**.

**Epidemiologie.** Das Varicella-Zoster-Virus kommt ubiquitär vor und ist hoch kontagiös. Der Mensch ist höchstwahrscheinlich das einzige Erregerreservoir. Eine Krankheitshäufung findet sich in gemäßigten Klimazonen in den späten Wintermonaten und im Frühjahr. Varizellen treten überwiegend im Kindesalter auf, bis zum 14. Lebensjahr sind über 90% aller Kinder infiziert. Die Ansteckung mit VZV erfolgt meist durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch, seltener aerogen («fliegende Infektion»). Die Infektiosität bei Varizellen beginnt bereits 1–2 Tage vor Auftreten des Exanthems und endet ca. 5 Tage nach Auftreten der ersten frischen Bläschen. 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 in den meisten Fällen 12–16 (8–28) Tage.

**Ätiologie.** Das Varicella-Zoster-Virus gehört zur Untergruppe der humanpathogenen  $\alpha$ -Herpesviren (Herpesvirus Typ 3). Es existiert nur ein Serotyp.

**Pathogenese und Immunität.** Eintrittspforte für VZV bei einer Primärinfektion sind die Schleimhäute der oberen Atemwege. Nach initialer Virusvermehrung kommt es nach 3–4 Tagen zur sog. primären Virämie. Hierbei wird VZV in T-Zellen über den Blutstrom im ganzen Körper verteilt. In mononukleären Zellen von Leber und Milz findet anschließend eine massive Virusvermehrung statt. Am 6. bis 7. Tag p. i. kommt es zur sekundären Virämie: Hierbei wird VZV auch zur Haut und zu den Schleimhäuten transportiert. Infizierte Haut- und Schleimhautzellen gehen zugrunde, es bilden sich die typischen Bläschen mit virushaltigem Inhalt. Nach »durchgemachten« Varizellen wandert VZV entlang der peripheren sensorischen Nerven zu den Spinalganglien des Rückenmarks, wo es lebenslang persistiert. In diesen Spinalganglien liegt eine latente VZV-Infektion vor, d. h. es wird kein komplettes Virus produziert. Bei nachlassender zellulärer Immunität sowie

durch noch unbekannte Mechanismen kann VZV allerdings jederzeit reaktiviert werden: Das Virus wandert nun aus den betroffenen Ganglien entlang der sensorischen peripheren Nerven anterograd an die Hautoberfläche, wo es im Bereich der betroffenen Dermatome zur Virusvermehrung mit Bläschenbildung (Herpes zoster) kommt. Im Gegensatz zu Varizellen, bei denen es im Rahmen der Virämie zu einem schubweisen Auftreten von Bläschen kommt, befinden sich die Bläschen beim Herpes zoster im gleichen Entwicklungsstadium: Es liegt ein uniformes Exanthem vor.

Eine Virämie mit VZV-infizierten T-Zellen wird nicht nur bei floriden Varizellen, sondern v. a. bei immuninkompetenten Individuen auch im Rahmen eines Herpes zoster gefunden.

Für die immunologische Bewältigung und lebenslange »Kontrolle« einer VZV-Infektion ist das zelluläre Immunsystem mit VZV-spezifischen CD8<sup>+</sup>- und CD4<sup>+</sup>-T-Zellen entscheidend – VZV-neutralisierende Antikörper können aber den Verlauf von Varizellen mildern und u. U. auch eine VZV-Infektion verhindern, insbesondere, wenn sie vor Eintritt der primären Virämie verabreicht werden.

Windpocken treten nur einmal im Leben auf. Zweitmanifestationen sind mit 1–2% sehr selten.

## Klinische Manifestationen

**Varizellen (Windpocken).** Windpocken manifestieren sich als typisches bläschenförmiges Exanthem mit nur leichtem Fieber in den ersten 2–3 Krankheitstagen. Bei immunkompetenten Kindern fehlen in den meisten Fällen weitere systemische Manifestationen.

Die Windpockeneffloreszenzen treten zunächst meist im Gesicht, am behaarten Kopf und am Stamm auf, weniger häufig kommt es zu einer zentrifugalen Ausbreitung auf die Extremitäten. Die Handinnenflächen sind ausgespart.

Frisch aufgetretene Bläschen, die klare virushaltige Flüssigkeit enthalten, trocknen rasch ein und bilden Krusten. Daneben treten immer wieder neue Bläschen auf. Diese Hautveränderungen entwickeln sich schubweise mit einer Dauer von bis zu 8 Tagen und sind 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 betroffen.

Komplikationen im Rahmen von Varizellen sind auch bei immunkompetenten Kindern nicht selten. Die häufigste Komplikation sind **bakterielle Superinfektionen** der Haut, v. a. durch Streptokokken oder Staphylokokken, häufig begünstigt durch schlechte hygienische Verhältnisse, hohe Temperaturen und hohe Luftfeuchtigkeit. Schwerwiegender sind zentralnervöse Komplikationen. Das Risiko, an einer **Zerebellitis** zu erkranken, beträgt ca. 1:4000. Diese sehr eindrucksvolle mit Ataxie, Tremor und Nystagmus einhergehende Erkrankung heilt i. d. R. folgenlos aus. Dagegen hat die viel seltenere **Varizellenenzephalitis** (Risiko ca. 1:35.000), die sich mit zerebralen Krampfanfällen, Bewusstseinsstörungen und Lähmungen manifestiert, eine schlechte Prognose. In letzter Zeit wurden auch zerebrovaskuläre Komplikationen in Form von akut einsetzenden Hemiplegien infolge thrombotischer

Gefäßverschlüsse nach Varizellen beschrieben. Ob auch bei uns pathogenetisch Zusammenhänge zwischen Varizellen und Salicylaten einerseits und dem Reye-Syndrom andererseits bestehen, ist bisher nicht gesichert. Die genannten sowie die in anderen Organsystemen und bei zellulären Immundefekten und Immunsuppression auftretenden Komplikationen sind in der folgenden **Tab. 100.4** zusammengefasst.

**Koninatale Varizellen.** ▶ Kap. 65.3.

**Herpes zoster.** Der Herpes zoster ist die klinische Manifestation einer Reaktivierung von VZV. Er kommt bei Kindern 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. Der Verlauf ist bei Kindern meist gutartig. Die postzosterische Neuralgie (PZN), eine häufige Komplikation des Zoster im Erwachsenenalter, ist im Kindesalter sehr selten!

Ein Herpes zoster wird gehäuft bei seropositiven Kindern mit Leukämien und Lymphomen beobachtet.

Ein disseminierter Herpes zoster (Zoster generalisatus) kann bei immunsupprimierten Patienten auftreten: 2–3 Tage nach Auftreten des lokalisierten Zosters breitet sich das bläschenförmige Exanthem am gesamten Integumentum aus. Gefürchtet ist die viszerale Beteiligung mit Pneumonie, Meningoenzephalitis und Hepatitis. Von dieser schweren Verlaufsform scheinen besonders Kinder nach einer Knochenmarktransplantation betroffen zu sein.

**Diagnose.** Die Diagnose Windpocken bzw. Herpes zoster wird in den meisten Fällen anhand des typischen Exanthems klinisch gestellt. In Zweifelsfällen kann aus Bläscheninhalt oder virushaltigen Körperflüssigkeiten VZV mittels PCR oder durch kulturelle Anzucht nachgewiesen werden. Die serologische Untersuchung auf VZV-spezifische Antikörper der Klassen IgM, IgA und IgG erfolgt meist mittels ELISA oder indirekter Immunfluoreszenz.

**Therapie.** Gegen den Juckreiz hilft symptomatisch die lokale Anwendung einer Zinkschüttelmixtur oder Tannosynt-Lotio, falls erforderlich auch die Gabe eines Antihistaminikums. Während florider Varizellen darf wegen des erhöhten Risikos für ein Reye-Syndrom keine Acetylsalicylsäure verabreicht werden.

Wirksam bei VZV-Infektionen ist das Virostatikum Aciclovir. Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit von nur 15% muss die Substanz immer ausreichend hoch dosiert werden, d. h. 3-mal 10 (–15) mg/kgKG/Tag i.v. oder in Ausnahmefällen 4-mal 20 mg/kgKG/Tag p.o. für insgesamt 7 Tage.

Varizellen bei immunkompetenten Kindern werden i. Allg. nicht virostatisch behandelt.

Bei zu erwartenden schweren Varizellen kann der Krankheitsverlauf durch frühzeitige Behandlung mit Aciclovir innerhalb der ersten 24 h nach Auftreten des Exanthems deutlich gemildert werden. Durch »prophylaktische« Aciclovir-Gabe in der späten Inkubationszeit (6.–10. Tag) kann der Ausbruch

**Tab. 100.4.** Komplikationen bei Windpocken

Lokalisation	Komplikation
Haut	Bakterielle Sekundärinfektion mit Staphylo- oder Streptokokken
ZNS	Zerebellitis, Enzephalitis, zerebrale Insulte, Meningitis, Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom
Andere Organsysteme	Pneumonie (viral, bakteriell), Hämorrhagien (postinfektiöse thrombozytopenische Purpura, Purpura fulminans (bei zusätzlichem Protein-S-Mangel?), Myokarditis, Arthritis, Hepatitis, Glomerulonephritis, Pankreatitis
Bei zellulärem Immundefekt oder Immunsuppression	Schwere Verlaufsform, häufig viszerale Organbeteiligung mit Pneumonie [hohe Letalität (ca. 20%)], Enzephalitis, Hepatitis, Pankreatitis

von Varizellen u. U. unterdrückt werden, bzw. es treten nur noch mitigierte Varizellen auf.

Indikationen für eine Aciclovir-Therapie sind:

- Varizellen bei Frühgeborenen in den ersten 6 Lebenswochen,
- neonatale Varizellen mit Exanthembeginn zwischen dem 5. und 12. Lebenstag,
- Komplikationen von Varizellen (Enzephalitis, Pneumonie),
- floride Varizellen oder ein Herpes zoster bei immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen.

**Expositionsprophylaxe.** Stationäre Kinder mit floriden Varizellen, aber auch mit Herpes zoster sind bis zur Verkrustung aller Effloreszenzen zu isolieren oder zu kohortieren. Bei immunkompetenten Kindern ist das meist der 6. Krankheitstag. Empfängliche, d. h. seronegative Patienten müssen vom 8.–21. (–28.) Tag nach einer VZV-Exposition isoliert oder, wenn dies medizinisch vertretbar ist, nach Hause entlassen werden. »Lüften« nach Besuch eines Patienten mit floriden Varizellen ist eine sinnlose Maßnahme.

**Immunprophylaxe.** Die Schwere einer Varizelleninfektion lässt sich durch VZV-Immunglobulin, sofern es innerhalb von 24 h (bis max. 72 h) nach Exposition verabreicht wird, deutlich mildern. Indikationen für eine solche Prophylaxe nach Varizellenexposition sind:

- seronegative Schwangere,
- Neugeborene von Müttern, bei denen Varizellen um den Geburtszeitpunkt (5 Tage vor bis 2 Tage nach Entbindung) auftreten,
- Frühgeborene seronegativer Mütter sowie alle sehr unreifen Frühgeborenen (<28 Gestationswochen und/oder ≤1000 gKG) innerhalb der ersten 6 Lebenswochen,
- seronegative abwehrgeschwächte Kinder.

Es sollte nach Möglichkeit ein intravenös zu applizierendes Immunglobulinpräparat eingesetzt werden.

**Impfung.** ▶ Kap. 10.

## Literatur

- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. (1994) Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343: 1548–1551
- Gilden D (2004) Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 11 [Suppl 2]: 89A–94A
- Leung TF, Chik KW, Li CK et al. (2000) Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 25: 167–172
- Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J* 16: 1162–1165
- Ozaki T, Kajita Y, Asano Y et al. (1994) Detection of varicella-zoster virus DNA in blood of children with varicella. *J Med Virol* 44: 263–265
- Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S et al. (2001) Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 20: 121–124

## 100.18 Zytomegalievirus-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Das Zytomegalievirus (CMV) ist der häufigste Erreger konnataler Infektionen. In den meisten Fällen verläuft eine CMV-Infektion asymptomatisch oder mild. Bei ca. 10% aller konnatal infizierten Kinder, bei sehr unreifen postnatal infizierten Frühgeborenen und bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer T-Zell-Immundefizienz kommen schwere symptomatische Manifestationen vor. Charakteristisch für eine CMV-Infektion ist das Auftreten von Riesen- bzw. Eulenaugenzellen (»Zytomegalie«), die sich in Urin oder Speichel nachweisen lassen.

**Epidemiologie.** Das Zytomegalievirus wird **horizontal** über Speichel (*salivary gland disease*) oder andere infektiöse Körperflüssigkeiten wie Urin und Muttermilch, über Blutprodukte oder transplantierte Organe und **vertikal** (konnatale Infektion) übertragen. Infektiöses CMV kann von CMV-positiven Säuglingen und Kleinkindern über Wochen in Speichel und Urin ausgeschieden werden.

Die Durchseuchungsrate in der Bevölkerung ist abhängig von Alter und Lebensstandard. In Deutschland sind ungefähr 50% der erwachsenen Gesamtbevölkerung seropositiv für CMV.

Als Folge von Organtransplantationen treten CMV-Infektionen meist nach 4 Wochen bis 4 Monaten auf, als Folge einer Bluttransfusion bereits nach 3–12 Wochen.

**Ätiologie, Pathogenese und Immunität.** Wie HHV-6 und HHV-7 gehört CMV zur Untergruppe der  $\beta$ -Herpesviren. Es existiert nur ein Serotyp. Speziespezifische Zytomegalieviren findet man bei fast allen Vertebraten. Menschenpathogen ist allerdings nur das humane CMV und gelegentlich das CMV von Affen.

Das Zytomegalievirus repliziert sich v. a. in epithelialen Zellen der Speicheldrüsen und der Nieren, bei schweren generalisierten Infektionen auch in Leber, Genitaltrakt, Lunge und anderen Organen. Die produktive CMV-Infektion führt in diesen Zellen zu charakteristischen intranukleären Einschlüssen (»Eulenaugenzellen«) und zu massiver Vergrößerung der betroffenen infizierten Zellen (»Zytomegalie«). Nach der CMV-Infektion kann ein Kind noch für lange Zeit infektiöses CMV über Speichel oder Urin ausscheiden. Während der virämischen Phase findet sich CMV überwiegend zellassoziiert in der Fraktion der polymorphkernigen Granulozyten. Nach

überstandener Primärinfektion persistiert CMV lebenslang im Blut nur in Monozyten/Makrophagen (CD13<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>) sowie in anderen infizierten Organen wie Speicheldrüsen, Nieren etc. Das Virus kann bei Immunsuppression jederzeit reaktiviert werden. Bei der immunologischen Bewältigung einer CMV-Infektion spielt die zelluläre Immunität durch CMV-spezifische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und natürliche Killerzellen eine entscheidende Rolle. Neutralisierende CMV-spezifische Antikörper können eine CMV-Infektion zwar nicht verhindern, sie können aber den Krankheitsverlauf mildern.

Bei Immundefekten oder Immunsuppression kann es abhängig vom Ausmaß der zellulären Immundefizienz jederzeit zu einer CMV-Reaktivierung und damit zu schwerer, symptomatischer Erkrankung kommen.

**Klinische Manifestationen.** Die meisten CMV-Infektionen verlaufen bei immunkompetenten Kindern asymptomatisch oder subklinisch. In seltenen Fällen (1:1000) manifestiert sich eine CMV-Infektion als mononukleoseähnliches Krankheitsbild mit entsprechenden klinischen Symptomen und Blutbildveränderungen (Lymphozytose, atypische Lymphozyten). Heterophile Antikörper (Mononukleoseschnelltest) lassen sich in diesem Fall niemals nachweisen.

Bei Patienten mit eingeschränkter T-Zell-Reaktivität (immunsuppressive Therapie, Organ- oder Stammzelltransplantation, primärer Immundefekt) führt eine CMV-Primärinfektion, aber auch eine CMV-Reaktivierung gehäuft zu schweren Krankheitsbildern mit Chorioretinitis, Enzephalitis, interstitieller Pneumonie, Hepatitis, Ösophagitis und Kolitis. Die Schwere des Krankheitsverlaufs korreliert dabei direkt mit dem Ausmaß der Immunsuppression.

Eine akute Graft-versus-host-Krankheit (GvHD) erhöht das Risiko für eine CMV-Infektion und -erkrankung. Umgekehrt scheint eine CMV-Infektion nicht das Risiko für eine akute oder chronische GvHD zu erhöhen.

**Konnatale symptomatische CMV-Infektionen.** ► Kap. 51.

**Diagnose.** Sensitive und spezifische Parameter für eine floride CMV-Infektion sind der quantitative Nachweis des »frühen« CMV-Antigens pp65 oder der quantitative CMV-DNA-Nachweis (PCR) im peripheren Blut oder anderen Körperflüssigkeiten. Beide Methoden erlauben die Bestimmung der Viruslast und somit auch das Monitoring einer virostatischen Therapie. Der Nachweis von freiem, nicht zellassoziiertem CMV im Plasma scheint ein Risikofaktor für die Entwicklung einer symptomatischen CMV-Infektion zu sein. Der klassische Nachweis von CMV besteht in der Isolierung aus Urin und Speichel. Die Diagnose einer CMV-Erkrankung erfordert den Nachweis einer aktiven CMV-Infektion (»Eulenaugenzellen«, pp65-Antigen, CMV-DNA) **in Verbindung** mit der klinischen Symptomatik.

Mithilfe von ELISA und indirekter Immunfluoreszenz kann bei immunkompetenten Personen eine CMV-Primärinfektion anhand einer Serokonversion dokumentiert werden. Dies ist besonders wichtig bei Infektionen in der Schwangerschaft, da praktisch nur eine CMV-Primärinfektion, nicht aber die CMV-Reaktivierung zu einer schweren, symptomatischen Infektion des Feten führt. Aus diesem Grund sollten möglichst alle Frauen im gebärfähigen Alter bereits vor einer Schwan-

gerschaft hinsichtlich ihres CMV-Antikörperstatus untersucht werden.

### Therapie

**Konnatale Zytomegalie.** Bei einer schweren, symptomatischen konnatalen Zytomegalie mit Beteiligung von Augen und ZNS sollte ein Therapieversuch mit Ganciclovir (2-mal 4–6 mg/kgKG/Tag i.v.) für insgesamt 6 Wochen unternommen werden. Danach sollte sich nach Möglichkeit eine Erhaltungstherapie anschließen. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass eine Ganciclovir-Therapie bei 21 von 25 Kindern (84%) zu einer Verbesserung des Hörvermögens sowie zu einer Stabilisierung der Grunderkrankung führte.

**CMV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten.** Bei der Therapie der CMV-Retinitis und gastrointestinaler CMV-Infektionen sind Ganciclovir und Foscarnet annähernd gleich wirksam. Die Prognose einer CMV-Pneumonie oder -Enzephalitis ist trotz Therapie mit Ganciclovir und/oder Foscarnet mit und ohne zusätzlichem CMV-Immunglobulin meist sehr schlecht.

**Prophylaxe.** Transfusionspflichtige Früh- und Neugeborene sowie immunsupprimierte Patienten sollten nur leukozytenfreie, d. h. gefilterte Blutprodukte von möglichst CMV-seronegativen Spendern erhalten. Aufgrund des hohen Infektionsrisikos durch CMV-positive Muttermilch sollten sehr kleine Frühgeborene CMV-seropositiver Mütter grundsätzlich nur pasteurisierte Muttermilch (10 s bei 72°C) erhalten.

Durch prophylaktische oder frühzeitige Gabe (sog. präemptive Therapie) von Ganciclovir (oder Aciclovir) kann die Inzidenz von symptomatischen CMV-Erkrankungen bei Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantationen herabgesetzt werden.

**Impfung.** ► Kap. 10.

### Literatur

- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ et al. (1992) Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 11: 93–99
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF et al. (1992) The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 326: 663–667
- Frenkel LM, Capparelli EV, Dankner WM et al. (2000) Oral ganciclovir in children: pharmacokinetics, safety, tolerance, and antiviral effects. *The Pediatric AIDS Clinical Trials Group. J Infect Dis* 182: 1616–1624
- Hamprecht K, Maschmann J, Müller D et al. (2004) Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res* 56: 529–535
- Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ et al. (2003) Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143: 16–25
- Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF (2003) Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev* 16: 647–657
- Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C et al (2004) Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 23: 322–327

## 100.19 Epstein-Barr-Virus-Infektionen

V. Schuster, H. W. Kreth

**Definition.** Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist der Erreger der infektiösen Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber). Dies ist eine akute, meist selbstlimitierende lymphoproliferative Krankheit, die mit der Trias aus hohem Fieber, Tonsillopharyngitis und Lymphadenopathie einhergeht.

**Epidemiologie.** Das Epstein-Barr-Virus kommt ubiquitär vor. Erregerreservoir ist nur der Mensch. Die Ansteckung erfolgt überwiegend durch infektiösen Speichel, selten durch Organtransplantation oder Bluttransfusionen.

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 (*kissing disease*) auftritt. Allgemein gilt: Die klinische Symptomatik nach einer EBV-Infektion ist meist umso stärker ausgeprägt, je älter der Patient ist. Bei kleinen Kindern kann eine EBV-Primärinfektion auch wie ein Luftwegsinfekt oder vollkommen asymptomatisch verlaufen.

Eine infektiöse Mononukleose tritt nur einmal im Leben auf, Zweitmanifestationen sind extrem selten. Konnatale EBV-Infektionen nach einer Primärinfektion einer Schwangeren sind eine Rarität. Diaplazentar übertragene mütterliche Antikörper gegen EBV bilden einen gewissen Nestschutz des Säuglings während der ersten 6 Lebensmonate.

Die intermittierende Ausscheidung von infektiösem EBV im Speichel kann auch nach Verschwinden der Krankheits-symptome noch Monate oder Jahre andauern. Die Inkubationszeit schwankt zwischen 10 und 50 Tagen.

**Ätiologie.** Das Epstein-Barr-Virus gehört zur Gruppe der humanpathogenen  $\gamma$ -Herpesviren. Man kennt zwei immunologisch unterscheidbare EBV-Typen, EBV-1 und EBV-2, die sich in vivo bezüglich ihrer Virulenz wahrscheinlich nicht voneinander unterscheiden; EBV infiziert v. a. Rachenepithelzellen und periphere B-Lymphozyten, in seltenen Fällen auch NK- und T-Zellen.

**Pathogenese.** Eintrittspforte für EBV ist der Rachenraum, wo es zunächst zu einer sog. lytischen Infektion des lymphoepithelialen Gewebes (B-Zellen, Epithelzellen) mit Produktion von infektiösem Virus kommt. Später findet sich in den im Blut zirkulierenden EBV-infizierten B-Zellen nur noch eine latente Infektion, d. h. es werden nur wenige Virusantigene wie die Kernantigene EBNA1–6 und die Membranantigene LMP1 und -2 exprimiert. Diese B-Zellen werden u. a. durch Expression des Membranantigens LMP1 zu lymphoblastoiden Zellen »transformiert« und erwerben die Fähigkeit zur unbegrenzten Teilung und Vermehrung (Immortalisation).

Beim immunkompetenten Menschen werden nach einer EBV-Infektion sehr schnell aktivierte zytotoxische T-Zellen vom CD8<sup>+</sup>-Typ gebildet, die selektiv nur die proliferierenden und expandierenden EBV-infizierten B-Zellen weitestgehend eliminieren.

Diese aktivierten T-Zellen bilden einen großen Anteil der typischen »Pfeiffer-Zellen« (syn. atypische Lymphozyten,



lymphatische Reizformen, »Virozyten«) und der teilweise extremen Lymphozytose im Blutbild von Patienten mit akuter infektiöser Mononukleose (■ Abb. 100.1).

Nach durchgemachter EBV-Infektion persistiert EBV lebenslang in sog. ruhenden B-Zellen im Knochenmark. Diese Zellen, die meist nur noch ein einziges EBV-Antigen (EBNA1) exprimieren, werden vom Immunsystem nicht mehr als infiziert erkannt und folglich auch nicht eliminiert. In diesen Zellen kann EBV jederzeit reaktiviert werden. Bei eingeschränkter zellulärer Immunität (z. B. nach medikamentöser Immunsuppression, AIDS) können diese B-Zellen – abhängig vom Ausmaß der Immunsuppression – expandieren und so zu schweren lymphoproliferativen Krankheitsbildern und Lymphomen führen.

## Klinische Manifestationen

### Akute infektiöse Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber).

Die infektiöse Mononukleose ist in Europa v. a. eine Krankheit des Adoleszenten und jungen Erwachsenen (Altersgipfel 15–19 Jahre, *kissing disease*), die das Allgemeinbefinden für Wochen stark beeinträchtigen kann. In dieser Altersgruppe manifestiert sich die Krankheit 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 (■ Tab. 100.5). Hinzu kommt immer eine generalisierte Lymphknotenschwellung, die im Halsbereich und im Kieferwinkel besonders ausgeprägt ist (*bull neck*). Die Lymphadenopathie bildet sich i. Allg. nach der 2. Krankheitswoche langsam zurück.

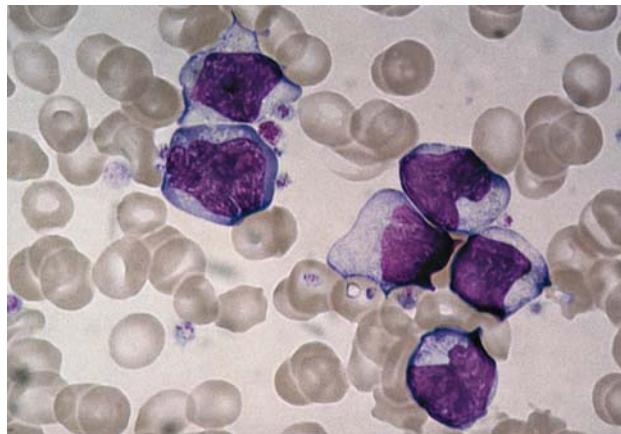
In 70–90% der Fälle tritt initial eine ausgeprägte Tonsillopharyngitis mit Fibrinbelägen auf, die in der 2. Krankheitswoche meist rasch abheilt. Eine Splenomegalie findet sich bei 50–60% der Patienten in der 2. und 3. Krankheitswoche. Seltener (15–25%) ist eine Hepatitis mit und ohne Ikterus. In 5–10% der Fälle treten meist flüchtige morbilliforme Exantheme auf. Bei bis zu 100% der Patienten mit Mononukleose, die mit Ampicillin behandelt werden, findet sich ein meist sehr ausgeprägtes makulopapulöses Exanthem.

Komplikationen einer infektiösen Mononukleose können praktisch alle Organsysteme betreffen (■ Tab. 100.6), das ZNS steht hier an erster Stelle (ca. 5%).

Die Ausprägung und die Dauer der klinischen Symptomatik bei einer infektiösen Mononukleose sowie von assoziierten Komplikationen ist in erster Linie von der mehr oder weniger heftigen Immunreaktion des Wirtes mit Expansion und Infiltration von aktivierten T-Zellen sowie Ausschüttung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren abhängig. Bei Patienten mit eingeschränkter Immunität kann die Symptomatik daher schwächer ausgeprägt sein oder gänzlich fehlen.

Weiterhin ist die Symptomatik altersabhängig: Bei kleinen Kindern kann eine EBV-Primärinfektion wie ein hoch fiebriger Infekt, monosymptomatisch nur mit Lymphadenitis colli oder Hepatitis oder auch klinisch völlig inapparent verlaufen.

**Akute fatale Mononukleose.** In seltenen Fällen (ca. 1:3000) verläuft eine infektiöse Mononukleose im Kindesalter fulminant und tödlich. In fast 90% der Fälle tritt hierbei eine schwere Hepatitis auf, sehr häufig ist auch eine Meningoenzephalitis. Fast immer zeigt sich im Knochenmark und in anderem lymphatischem Gewebe ein Hämophagozytosesyndrom (VAHS)



■ **Abb. 100.1.** Aktivierte Lymphozyten (»lymphatische Reizformen«, »atypische Lymphozyten«, »Pfeiffer-Zellen«) im peripheren Blut eines Patienten mit infektiöser Mononukleose. Ein Großteil dieser Zellen besteht aus EBV-spezifischen zytotoxischen CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten

■ **Tab. 100.5.** Symptomatik bei infektiöser Mononukleose bei immunkompetenten Kindern und Erwachsenen

Symptome	Häufigkeit [%]
Fieber	80–100
Lymphknotenschwellung	80–100
Tonsillopharyngitis	70–90
Splenomegalie	50–60
Hepatomegalie	15–25
Enanthem (Gaumen)	25–35
Exanthem	5–10
Ikterus	5–10

■ **Tab. 100.6.** Komplikationen bei infektiöser Mononukleose

Lokalisation	Komplikation
Blut	Hämolytische und aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie, virusassoziiertes Hämophagozytosesyndrom
ZNS	Meningoenzephalitis, Zerebellitis, Guillain-Barré-Syndrom, Hirnnervenparesen, Neuritiden, Querschnittsmyelitis, psychotische Krankheitsbilder (»Alice-im-Wunderland-Syndrom«)
Herz	Myo- und Perikarditis
Respirations-trakt	Obere Atemwegsobstruktion, lymphozytäre interstitielle Pneumonie, Pleuritis
Haut	Exanthem (v. a. nach Ampicillingabe), Kälteurtikaria, Vaskulitis, Akrozyanose, Gianotti-Crosti-Syndrom
Nieren	Interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis
Leber	Hepatitis, Leberversagen
Milz	Ruptur
Intestinal-trakt	Pankreatitis
Immunsystem <sup>a</sup>	Anergie, Hypo- und Hypergammaglobulinämie, lymphoproliferative Krankheitsbilder, maligne B- und T-Zell-Lymphome

<sup>a</sup> Meist in Verbindung mit einer bereits bestehenden Immundefizienz.

als Folge einer massiven Aktivierung von Makrophagen und Histiozyten. Sind Jungen betroffen, kann als Prädisposition für diese schwere Verlaufsform ein angeborener Immundefekt (XLP, X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom) vorliegen.

**Chronisch-aktive EBV-Infektion (CAEBV).** Dieses meist sehr schwere, insgesamt seltene Krankheitsbild einer EBV-Infektion betrifft v. a. Kinder und Jugendliche aus dem asiatischen Raum, der Verlauf ist häufig letal. Klinisch imponiert eine chronische oder rezidivierende ausgeprägte Mononukleose-symptomatik mit Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und persistierendem Fieber für mindestens 1 Jahr. Zusätzlich treten folgende z. T. ungewöhnliche Symptome und Laborbefunde auf: Überempfindlichkeit gegenüber Moskitostichen (43%), Exanthem (28%), Aneurysmen v. a. der Koronarterien (21%), Leberversagen (18%), maligne Lymphome, v. a. T-Zell-Lymphome (16%), Verkalkungen im Bereich der Basalganglien (18%), orale Ulzera (18%), Hydroa vaccini-forme (14%), interstitielle Pneumonie (12%), EBV-assoziiertes Hämophagozytosesyndrom (bis 24%). Typischerweise findet man bei den Patienten eine sehr hohe EBV-Last im Blut. Dabei sind praktisch ausschließlich T- und/oder NK-Zellen mit dem Virus infiziert.

**Lymphoproliferative Krankheitsbilder bei eingeschränkter zellulärer Immunität.** Kinder und Jugendliche mit bestimmten angeborenen Immundefekten [z. B. schwerer kombinierter Immundefekt (SCID), *common variable immunodeficiency disease* (CVID), Ataxia teleangiectatica (AT), Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), Chediak-Higashi-Syndrom, X-chromosomale lymphoproliferative Krankheit (XLP)], aber auch mit erworbener Immundefizienz bei Organtransplantation, immunsuppressiver Therapie oder HIV-Infektion zeigen eine eingeschränkte Immunkompetenz gegenüber EBV. Hierdurch kommt es zu einer Verschiebung des Virus-Wirt-Gleichgewichts zugunsten des Virus; EBV-immortalisierte B-Zellen können unkontrolliert auswachsen und zu polyklonalen B-Zell-Lymphoproliferationen bis hin zu monoklonalen malignen Lymphomen führen. Die Inzidenz dieser Komplikationen ist direkt abhängig von der Schwere der Immunsuppression.

**EBV-assoziierte maligne Krankheiten.** Das Epstein-Barr-Virus findet sich zu 100% in Tumorzellen des endemischen Burkitt-Lymphoms und des Nasopharynxkarzinoms. Darüber

hinaus lässt sich EBV in geringerer Häufigkeit auch in anderen Malignomen (Morbus Hodgkin, B- und T-Zell-Lymphome etc.) nachweisen. Bei Kindern mit AIDS können EBV-assoziierte Leiomyosarkome auftreten. Trotz intensiver Forschung ist die Rolle von EBV bei der Tumorentstehung und/oder -progression noch weitgehend unbekannt.

**Diagnose.** Bei typischer Symptomatik kann eine infektiöse Mononukleose klinisch diagnostiziert werden (■ Tab. 100.5). Im Blutaussstrich lassen sich zu diesem Zeitpunkt meist zahlreiche aktivierte Lymphozyten (atypische Lymphozyten, Pfeiffer-Zellen) nachweisen. In Zweifelsfällen kann bei immunkompetenten Patienten die Diagnose serologisch durch indirekte Immunfluoreszenz oder ELISA gesichert werden. Anhand des »serologischen Profils« kann meist relativ eindeutig bestimmt werden, ob eine akute, eine chronisch-aktive oder eine früher abgelaufene EBV-Infektion stattgefunden hat (■ Tab. 100.7). Der Mononukleoseschnelltest zum Nachweis von heterophilen Antikörpern ist im Kindes- und Kleinkindesalter nur sehr wenig sensitiv und spielt in der Pädiatrie deshalb kaum eine Rolle.

In Einzelfällen (z. B. bei Verdacht auf eine chronische EBV-Infektion) kann es u. U. sehr schwierig sein, eine unklare Krankheit tatsächlich auf EBV zurückzuführen: Hier ist neben einer sorgfältigen klinischen Evaluation und einer virologischen Diagnostik u. U. auch eine immunologische Abklärung erforderlich. Der Nachweis von EBV mittels der sehr sensitiven PCR allein beweist **nicht** eine floride EBV-Infektion!

**Therapie und Prophylaxe.** Patienten mit unkomplizierter infektiöser Mononukleose werden rein symptomatisch mit Bettruhe und Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt. Aciclovir hat bei der Behandlung der infektiösen Mononukleose keine therapeutische Wirkung.

Die kurzzeitige Gabe von Kortikosteroiden kann bei bestimmten Komplikationen einer Mononukleose wirksam sein. Eine Tonsillektomie während der akuten Phase einer infektiösen Mononukleose (*en chaudi*) sollte bei schwerer Atemwegsobstruktion nur dann durchgeführt werden, wenn andere Therapiemaßnahmen versagt haben. Bei schwerer EBV-assoziiierter Hämophagozytose (EBVAHS) kann ein Therapieversuch mit Etoposide (VP-16) und Steroiden zur Remission führen. Bei der insgesamt sehr seltenen Milzruptur ist eine Splenektomie meist erforderlich. Bei fulminanter infektiöser Mononukleose (z. B. im Rahmen von XLP) kann **der frühzeitige** Einsatz

■ **Tab. 100.7.** »Serologisches Profil« im Verlauf verschiedener EBV-Infektionen

Infektion	Anti-VCA		IgA	Anti-EA		Anti-EBNA
	IgM	IgG		(D)	(R)	
Keine frühere EBV-Infektion	-	-	-	-	-	-
Akute infektiöse Mononukleose	+	++	+/-	+	-	-
Länger zurückliegende, »immunologisch bewältigte« EBV-Infektion	-	+	-	-	-	+
Chronisch-aktive Mononukleose	-	+++	-/+	+	++	-/+
Lymphoproliferative Krankheitsbilder nach Organtransplantation, »EBV-Reaktivierung«	-	++	-/+	+	+	-/+

VCA Viruskapsidantigen; EA »frühes« Antigen; EBNA Epstein-Barr-Virus-Kernantigen; D homogen (Immunfluoreszenzmuster); R restricted (Immunfluoreszenzmuster).

von Rituximab (MabThera, monoklonaler Anti-CD20-Antikörper) erfolgreich und lebensrettend sein.

Eine etablierte Therapie bei chronischer Mononukleose gibt es derzeit noch nicht. Bei angeborenen Immundefekten kann eine **frühzeitige** Stammzelltransplantation zu einer Immunrekonstitution führen und so spätere Komplikationen durch EBV verhindern. Bei EBV-Lymphomen unter immunsuppressiver Therapie kann eine rechtzeitige Reduktion der Medikamentendosis zu einer Rückbildung der Tumoren führen.

Frühzeitig eingesetzt ist Rituximab derzeit das Mittel der Wahl zur Verhütung (präemptive Therapie) und Behandlung des EBV-assoziierten lymphoproliferativen Syndroms bei transplantierten Patienten.

Bei organtransplantierten Patienten kann alternativ oder ergänzend die Infusion von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen des Organspenders (sog. adoptiver Immuntransfer) EBV-positive Lymphome zur Rückbildung bringen oder die Neuentstehung von Lymphomen verhindern. Der Wert von Virostatika (Ganciclovir, Aciclovir, Cidofovir etc.) bei der Behandlung von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen ist umstritten.

## Literatur

- Callan MF, Tan L, Anells N et al. (1998) Direct visualization of antigen-specific CD8+ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus in vivo. *J Exp Med* 187: 1395–1402
- Clave E, Agbalika F, Bajzik V et al. (2004) Epstein-Barr virus (EBV) reactivation in allogeneic stem-cell transplantation: relationship between viral load, EBV-specific T-cell reconstitution and rituximab therapy. *Transplantation* 77: 76–84
- Gruhn B, Meerbach A, Hafer R et al. (2003) Pre-emptive therapy with rituximab for prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31: 1023–1025
- Imashuku S, Hibi S, Ohara T et al. (1999) Effective control of Epstein-Barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Histocyte Society. Blood* 93: 1869–1874
- Jenson HB (2000) Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 12: 263–268
- McClain KL, Leach CT, Jenson HB et al. (1995) Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med* 332: 12–18
- Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL et al. (2005) Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* 105: 994–996
- Schuster V, Hügle B, Tefs K, Borte M (2002) Atypische Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektionen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 150:1154-1167

## 100.20 Virale hämorrhagische Fieber

D. Nadal

**Definition.** Es handelt sich um teilweise schwer verlaufende, hoch fieberhafte Virusinfektionen, die durch multisystemische, grippeähnliche Allgemeinsymptome und hämorrhagische Diathese charakterisiert sind.

**Epidemiologie.** Je nach Erreger besteht eine unterschiedliche geographische Verbreitung. Die Art der Übertragung ist nicht bei allen hämorrhagischen Fiebern (HF) bekannt. Während gewisse HF nur durch Vektoren auf den Menschen übertragen werden, können andere HF nosokomiale oder Laborinfektionen bedingen. Die häufigsten HF sind Dengue- und Gelbfieber.

**Ätiologie.** Als Erreger von HF wurden mindestens 12 verschiedene einsträngige RNA-Viren identifiziert. Sie werden den 4 Familien Arenaviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae und Filoviridae zugeordnet (■ Tab. 100.8). Die zu den ARBO-Viren (*arthropode-borne viruses*) gehörenden Arena-, Bunya- und Flaviviren werden durch Insekten übertragen und vermehren sich in diesen sowie in Wirbeltier und Mensch.

**Pathogenese.** Bei den schweren Krankheitsformen spielen Kapillarendothelschäden und Störungen der Hämostase eine wichtige Rolle. Die ablaufenden Mechanismen sind nicht genau bekannt. Am besten untersucht wurde die Infektion mit Dengue-Virus (s. unten und ■ Abb. 100.2).

**Klinische Symptome und Verlauf.** Infektionen mit HF-Viren zeigen ein breites klinisches Spektrum. Dieses reicht von der häufigen asymptomatischen Infektion oder milden Form bis zum seltenen schweren Krankheitsbild mit multisystemischen, grippeähnlichen Symptomen, hämorrhagischer Diathese, Schock und disseminierter intravasaler Gerinnung. Typische Laborbefunde sind Leuko- und Thrombozytopenie sowie Thrombozytenfunktionsstörungen und Hämokonzentration.

**Diagnose und Differenzialdiagnose.** Bei den typischen Formen von HF lässt sich die Diagnose anhand von Klinik und Reiseanamnese stellen. Die Diagnose wird durch Nachweis des Erregers im Blut und in Sekreten während der Akutphase oder serologisch gesichert. Leichte Formen von HF sind klinisch schwierig von anderen viralen Infektionen abzugrenzen.

**Therapie.** Eine spezifische Therapie mit dem Virostatikum Ribavirin kann nur bei Lassa-Fieber, dem argentinischen, dem Hantaan- und dem Kongo-Krim-HF mit Erfolg durchgeführt werden. Bei der Marburg-Virus-Krankheit kann Hyperimmunserum (Rekonvaleszentenserum) versucht werden. Schockprophylaxe und -therapie sowie Korrektur der hämorrhagischen Diathese und von Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts müssen in jedem Fall vorgenommen werden.

**Prophylaxe.** Impfungen gibt es nur gegen Gelbfieber. Kleidung sowie Insektenvertreibungsmittel und Moskitonetze können vor Mücken- und Zeckenstichen schützen. Die Kontrolle von Vektoren durch Versprühen von Insektiziden oder durch Eindämmung der Brutplätze für Mücken bzw. Dezimierung von infizierten Nagern hat nur wechselhaften Erfolg gebracht. Bei Patienten mit Lassa-, Ebola- oder Marburg-Fieber ist wegen der Gefahr nosokomialer Infektionen und Laborinfektionen auf strikte Isolation bzw. Sicherheitskautele bei der Verarbeitung von Patientenproben zu achten.

**Prognose.** Sie ist je nach HF verschieden. Die Letalität schwerer Verläufe kann bis zu 84% betragen.

## Dengue-Virus-Infektionen

**Epidemiologie.** Weltweit sind die meisten durch Arthropoden übertragenen Infektionskrankheiten Dengue-Virus-(DV-) Infektionen. Die Wirte des DV sind Menschen, niedere Primaten und Mücken. Auf den Menschen wird DV durch die in urbanen und ländlichen Gebieten lebenden Mücken *Aedes*

Tab. 100.8. Hämorrhagische Fieber: ursächliche Viren und Epidemiologie (Auswahl)

Krankheit	Virus (Familie)	Endemiegebiete	Reservoir	Übertragung
Lassa-Fieber	Lassa (Arenaviren)	Westafrika	Ratte	Inhalation infektiöser Sekrete; Mensch-zu-Mensch, nosokomiale und Laborinfektionen
HF mit renalem Syndrom	Hantaan (Bunyaviren) Seoul Belgrad	Asien Kosmopolitisch Zentraleuropa	Nagetiere (Ratten, Mäuse): Brandmaus ( <i>Apodemus agrarius</i> ), Wanderratte ( <i>Rattus norvegicus</i> ), Gelbhalsmaus ( <i>Apodemus flavicollis</i> )	Exkrete
Nephropathia epidemica	Puumula (Bunyaviren)	Skandinavien, Mitteleuropa	Wühlmäuse ( <i>Clethrionomys</i> )	
Nichtkardiogenes Lungenödem (Hantaan-Virus-Lungensyndrom)	Sin nombre (Bunyaviren)	Nordamerika	Nagetiere, Hirschmäuse ( <i>Peromyscus maniculatus</i> )	Exkrete
Dengue	Dengue (Flaviviren)	Südostasien, Ozeanien, (sub-) tropisches Amerika	Infizierte Menschen, Affen	Mücken ( <i>Aedes aegypti</i> )
Gelbfieber	Gelbfieber (Flaviviren)	Afrika, Südamerika	Infizierte Menschen, Affen	Mücken ( <i>Aedes aegypti</i> )
Ebola	Ebola (Flaviviren)	Sudan, Zentral- und Westafrika	Unbekannt (Primaten?)	Enger ungeschützter Kontakt (Blut, Sekrete), nosokomiale und Laborinfektionen
Marburg	Marburg (Filoviren)	Zentralafrika	Unbekannt (Primaten?)	Enger ungeschützter Kontakt (Blut, Sekrete), nosokomiale und Laborinfektionen
Omsker HF	Omsk (Filoviren)	Zentralsibirien, Rumänien	Zecken	Zeckenstich
Kyasanur-Wald-Fieber	Kyasanur Forest (Filoviren)	Indien (regional begrenzt)	Zecken	Zeckenstich

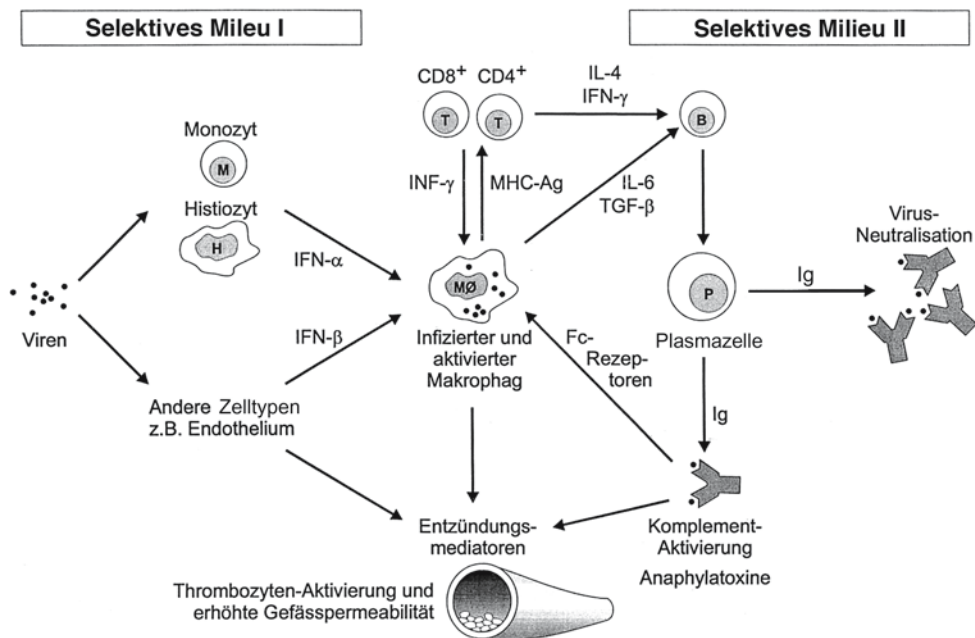


Abb. 100.2. Schematische Darstellung der Immunantwort und der Entzündungsvorgänge bei einer Infektion mit Dengue-Virus (DV). Es wird angenommen, dass v. a. bei kleinen Kindern ein für Virusvarianten mit erhöhter Virulenz (verstärkte Zytotoxigenität und/oder Entzündungsförderung) selektives Milieu I wirksam ist, bevor sich die meisten DV-spezifischen und -unspezifischen Immunantworten abspielen. Entzündungs-

und Immunreaktionen, wie die Bildung von Virus-Antikörper-Immunkomplexen und die Zytokinproduktion durch aktivierte T-Lymphozyten, können bei gewissen Individuen die *a priori* selektiven Kräfte verstärken und ein selektives Milieu II erzeugen. Ag Antigen, IFN Interferon, Ig Immunglobulin, IL Interleukin, MHC major histocompatibility complex, TGF transforming growth factor

*aegypti* und *A. albopictus* übertragen. Die Weibchen ernähren sich zur Tageszeit mit Spitzen am Morgen und späten Nachmittag. Nach einer Blutmahlzeit bei einem virämischen Wirt kann die Mücke das Pathogen unmittelbar oder erst nach 8–10 Tagen, während derer sich das DV in den Speicheldrüsen des Vektors vermehrt, auf einen anderen Wirt übertragen. Infizierte Mücken bleiben Zeit ihres Lebens infektiös und können das DV in ihren Eiern auf die nächste Generation übermitteln.

Die Inzidenz von DV-Infektionen nimmt in den tropischen Regionen Asiens, Afrikas sowie Zentral- und Südamerikas zu. Dies wird auf die wachsende Verbreitung des Vektors *A. aegypti* zurückgeführt, die sich aus dem Mangel an effektiven Programmen zu dessen Eingrenzung, erhöhter Flugreisefähigkeit und dem Zuwachs der urbanen Bevölkerung in den »Megastädten« Südasiens ergibt. Man schätzt, dass weltweit pro Jahr 100 Mio. Infektionen mit dem DV erfolgen. Von 1986 bis 1990 wurden der Weltgesundheitsorganisation 15.940 Todesfälle nach Infektion mit DV gemeldet.

Infektionen mit DV kommen in endemischer und epidemischer Form vor. Frühere Epidemien erzeugten vorwiegend unkomplizierte Verläufe mit hohem Fieber sowie starken Kopf- und Rückenschmerzen. In den vergangenen Jahren wurden in Ländern mit lang andauernder Aktivität des DV erstmals HF-Epidemien verzeichnet. In mehreren Ländern Europas wurden »importierte« Fälle von DV-Infektionen beobachtet.

**Ätiologie.** Das Dengue-Virus gehört zusammen mit dem japanischen Enzephalitis- und dem Gelbfiebertvirus zum Genus der Flaviviriden, einer Gruppe von rund 70 Vertretern von Viren mit einsträngiger, positiv gerichteter RNA. Die Mehrzahl dieser Viren wird durch Arthropoden übertragen. Wichtige Ausnahmen bilden das Hepatitis-C-Virus und die Pestviren. In der Natur zirkulieren 4 verschiedene Serotypen (1–4) des DV und deren verschiedene Biotypen. Das Hauptstrukturprotein der Virushülle ist an den biologischen Hauptfunktionen der Viruspartikel wie Zelltropismus, Fusion an der Wirtszellmembran und Induktion von die Hämagglutination hemmenden, neutralisierenden sowie schützenden Antikörpern beteiligt.

**Pathogenese.** Sie ist für das HF unklar. Eine Infektion mit einem DV-Serotyp hinterlässt lebenslange homologe, jedoch nur limitierte heterologe Immunität. Da die meisten Patienten mit Dengue-hämorrhagischem Fieber (DHF) vor dessen Auftreten Kontakt mit einem oder mehreren Serotypen von DV hatten, geht man heute hauptsächlich von der Hypothese aus, dass eine vorangehende DV-Infektion die erhöhte Vermehrung des Erregers in mononukleären Leukozyten begünstigt (■ Abb. 100.2). Ein solches Phänomen wird antikörperabhängige Verstärkung der Infektion genannt. Auf die Elimination von mit DV infizierten Zellen zielende Immunantworten können die Ausschüttung von Zytokinen mit Vaso- und Prokoagulanzenaktivität sowie von Interferon- $\gamma$  und die Aktivierung von Komplement zur Folge haben (■ Abb. 100.2). Die Gefäßpermeabilität wird erhöht. Dies führt zu Hämokonzentration, vermindertem Blutvolumen, schlechter Gewebsperfusion sowie ausgeprägter Hypoxie und Schock. Die Ursachen für die Hämorrhagie scheinen komplex zu sein. Sie wird durch Thrombozytopenie, mikrovaskulären Schaden, Plättchendys-

funktion und/oder disseminierte intravasale Gerinnung hervorgerufen. Die pathologischen Befunde bei DHF sind Vasculitis der kleinen Gefäße der Weichteile und inneren Organe, Lymphknotenhyperplasie, fokale Nekrosen in Milz, Leber und Knochenmark sowie Reifungsstopp der Megakaryopoese. Makroskopisch finden sich petechiale Blutungen, Ecchymosen und Effusionen in Pleura- und Peritonealhöhle.

Die epidemische Verbreitung des DHF suggeriert, dass gewisse ethnische Gruppen empfänglicher bzw. resistenter gegenüber der Infektion sind.

**Klinische Symptome und Verlauf.** Die Infektion mit DV kann inapparent verlaufen oder sich als Dengue-Fieber (DF), DHF oder Dengue-Schocksyndrom (DSS) manifestieren. Alter, Geschlecht, Ernährungs- und Immunstatus scheinen die Variation der klinischen Bilder mitzubestimmen. Während die Infektion mit DV beim jungen Säugling meist nur ein mildes Krankheitsbild verursacht, können Säuglinge von immunen Müttern bei Verlust passiv erworbener mütterlicher Antikörper DHF und DSS entwickeln. Immunkompetente Mädchen im Alter von 7–12 Jahren sind für DHF am meisten gefährdet. Eine vertikale Übertragung von DV von der infizierten Mutter auf das Kind in der Zeit um den Geburtstermin ist beschrieben.

Das **Dengue-Fieber (DF)** manifestiert sich rund 4 Tage nach Mückenstich mit Fieber und einem diskreten makulösen oder makulopapulösen Exanthem. Eine Unterscheidung gegenüber anderen Virusinfektionen ist oft nicht möglich. Es erfolgt eine rasche Erholung. Bei schwererem DF steigt das Fieber rasch bis über 39°C und hält 5–6 Tage an. Die Fieberkurve ist typischerweise biphasisch mit Rückkehr zu normalen Temperaturen zur Halbzeit der Krankheit. Das Fiebermaximum wird meist in den letzten 24 h vor der definitiven Entfieberung erreicht. Die Patienten wirken krank und leiden an Kopf- und retroorbitalen Schmerzen, Arthralgien und Myalgien. Einzelne Patienten beklagen heftigste Rücken-, Hals- und Bauchschmerzen. Das anfängliche Exanthem wandelt sich um zum diffusen Erythem mit verstreuten aufgehellten Arealen (»weiße Inseln in einem roten Meer«). Lethargie, Anorexie und Nausea ebenso wie Hepatomegalie können auftreten. Splenomegalie liegt selten vor. Die Thrombozytenzahl kann vermindert (<100 G/l), die Serumwerte der Alaninaminotransferase können erhöht sein (<100 IE/l). Eine Abgrenzung gegenüber anderen viralen oder gar bakteriellen Infektionen und dem Kawasaki-Syndrom kann schwierig sein. Die Patienten erholen sich innerhalb von 7–10 Tagen.

Die Inkubationszeit des **Dengue-hämorrhagischen Fiebers (DHF)** ist nicht bekannt. Es beginnt mit hohem Fieber und vielen der Symptome von DF. Schwindel und Lethargie sind jedoch ausgeprägter. Erhöhte Gefäßpermeabilität und abnorme Blutgerinnung können zu Hypovolämie und Hypotension und in schweren Fällen zu hypovolämischem Schock und inneren Blutungen führen. Die hämorrhagischen Komplikationen manifestieren sich in der Regel in den ersten 3 Tagen als an Stamm, Gliedern und Axillae verstreute Petechien. Diese können auch durch einen Rumpel-Leede-Test ausgelöst werden. Blutungen an Punktionsstellen sind die Regel, Blutungen in Magen-Darm-Trakt, Nase und Zahnfleisch sind möglich. Nach 2–7 Tagen kann Kreislaufinsuffizienz eintreten. Der Patient wird unruhig und zeigt Schweißausbrüche und

kalte Extremitäten. Pleuraerguss und Aszites können entstehen. Diese klinischen Zeichen sind fast diagnostisch für DHF. Laboruntersuchungen zeigen Thrombozytenzahlen  $\leq 20$  G/l und – abhängig von Hämokonzentration und Schweregrad des Schocks – Erhöhung des Hämatokrits um  $\geq 20\%$ , Hypalbuminämie sowie leicht erhöhte Serumkonzentrationen von Alaninaminotransferase und Harnstoff. Die partielle Prothrombin- und die Thrombinzeit können verlängert sein. Hypofibrinogenämie und Komplementverbrauch korrelieren mit der Schwere des Krankheitsverlaufs. Bei adäquater Therapie endet diese Phase innerhalb von 24–48 h.

Das **Dengue-Schocksyndrom (DSS)** ist die Folge des Austritts von Plasma in den extravaskulären Raum. Schneller und schwacher Puls, Hypotension, kalte Extremitäten und Unruhe stellen sich ein. Disseminierte intravasale Gerinnung kann auftreten.

Neuerdings werden vermehrt neurologische Manifestationen als eigenständige Entität beobachtet. Die Isolation von DV aus Liquor cerebrospinalis und Hirnparenchym deutet auf eine infektiöse Enzephalitis.

**Diagnose und Differenzialdiagnose.** Die Diagnose der Infektion mit DV muss sich mangels spezieller Laboruntersuchungen vielerorts auf die Klinik stützen (▣ Tab. 100.9). Die Laboruntersuchungen beinhalten den Nachweis des DV im Blut während der Akutphase oder den Nachweis von spezifischen Antikörpern. Die Identifikation des Virus mit PCR oder Kultur ist möglich.

Die am häufigsten angewendete serologische Untersuchung ist der Hämagglutinationshemmtest. Bei Primärinfektion liegen die Titer in der Akutphase in der Regel  $< 1:20$ . Serokonversion oder ein 4-facher Titeranstieg innerhalb von 3–4 Wochen beweisen eine Primärinfektion. Im Gegensatz dazu sind sekundäre Infektionen durch einen raschen Anstieg der spezifischen Antikörper in den ersten Krankheitstagen gekennzeichnet. Antikörpertiter  $> 1:1280$  bereits in der Akutphase sprechen für eine kurz zuvor erfolgte Infektion mit DV. Neuerdings können mittels verschiedener kommerziell erhältlicher Tests in der Akutphase spezifische IgM nachgewiesen werden.

**Therapie.** Die Behandlung des DF ist supportiv und besteht in Bettruhe, adäquater Flüssigkeitszufuhr sowie Kontrolle des Fiebers und der Schmerzen mittels Antipyretika bzw. Analgetika. Salicylate sind wegen möglicher Verstärkung der Blutungsneigung kontraindiziert. Bei DHF/DSS ist das Hauptproblem eher der Flüssigkeits- als der Blutverlust. Demnach

sind therapeutische Maßnahmen auf die Erhaltung von Blutvolumen und -druck auszurichten. Dabei sind Ringer-Laktat-Lösung für Kinder mit mittelschwerem DSS und 6% Hydroxyethylstärke für Kinder mit schwerem DSS am besten geeignet.

**Prophylaxe.** Eine Impfung ist nicht bekannt. Deshalb kann bisher die Ausbreitung von DF und DHF einzig durch Kontrolle der Vektorpopulationen mittels Anwendung von Insektiziden und Eindämmung der Brutplätze für *A. aegypti* wie stehende Gewässer und Wasserbehälter eingeschränkt werden.

**Prognose.** Die Letalität von DHF variiert in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit supportiver Maßnahmen zwischen 1% und 30%.

## Gelbfieber

**Epidemiologie.** Infektionen mit dem Gelbfiebervirus haben seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zugenommen und kommen vereinzelt endemisch in Südamerika und Afrika vor (▣ Tab. 100.8). Die WHO schätzt die Anzahl Fälle auf rund 200.000 pro Jahr. Es gibt 2 Typen von Übertragungszyklen. Im **Dschungelzyklus** wird das Gelbfiebervirus zwischen Affen durch verschiedene Vektoren übertragen. Menschen werden nur zufällig infiziert. Dagegen wird im **Stadtzyklus** das Virus von infizierten auf empfängliche Menschen durch die Mücke *A. aegypti* übertragen. Periodisch treten hyperendemische und epidemische Übertragungen bei empfänglichen Bewohnern von ländlichen Dörfern oder Städten auf.

**Klinische Symptome und Verlauf.** Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen treten Fieber, Ikterus, Kopfschmerzen, Nausea, Myalgien und Rückenschmerzen auf. In den meisten Fällen verläuft die Krankheit mild. Sie beschränkt sich auf die initialen Symptome und dauert nur wenige Tage. Rund 15% der Infizierten zeigen schwerwiegendere Verläufe mit mehreren Phasen. Die akute dauert rund 3 Tage. Labortests zeigen Leukozytose, Proteinurie, abnorme Leberfunktionstests und erhöhte Prothrombinzeit. Nach einer kurz dauernden Remission kommt es bei einzelnen dieser Patienten zu einer Verschlechterung mit sich verstärkendem Ikterus, gastrointestinalen und generalisierten Blutungen, Enzephalopathie, Niereninsuffizienz und Myokarditis.

**Diagnose und Differenzialdiagnose.** Die Vermutungsdiagnose muss aufgrund der Anamnese und der klinischen Symptome gestellt werden. Differenzialdiagnostisch müssen andere Virusinfektionen einschließlich Hepatitiden und hämorrhagischer Fieber sowie Leptospirose und Typhus in Betracht gezogen werden. Die Diagnose des Gelbfiebers wird gesichert durch den Nachweis des Virus im Blut oder durch den Nachweis spezifischer IgM während der Akutphase. Ein 4-facher Titeranstieg der Antikörpertiter im Hämagglutinationstest oder in der Komplementbindungsreaktion gilt auch als beweisend.

**Therapie.** Es gibt keine kausale Therapie. Die intensive supportive Behandlung kann lebensrettend sein.

**Prophylaxe.** Die beste Prophylaxe ist die Impfung (▣ Kap. 10).

▣ **Tab. 100.9.** Diagnose der Dengue-Virus-Infektion

Klinische Kriterien	Laborkriterien
Fieber	Thrombozytopenie
Hepatomegalie	Hämokonzentration (Anstieg Hämatokrit $\geq 20\%$ )
Hämorrhagische Manifestationen wie Petechien, Ecchymosen, Effusionen in Pleura- oder Peritonealhöhle und Magen-Darm-Blutung	Nachweis von Dengue-Virus mittels Kultur, Moskitoinokulationstechnik oder Amplifikation viraler RNA durch PCR
Schockzeichen	Nachweis von Antikörpern gegen Dengue-Virus

Geeignete Kleidung, Insektenvertreibungsmittel sowie die Benutzung von Moskitonetzen können vor Mückenstichen schützen.

**Prognose.** Ein letaler Ausgang wird bei 5% aller symptomatischen Fälle und bei 25–50% der Fälle mit schweren Symptomen beobachtet. Kinder unter 10 Jahren zeigen fatale Verläufe in bis zu 84%. Späte Todesfälle ereignen sich aufgrund kardialer Komplikationen oder chronischen Nierenversagens.

## Hantavirus-Infektionen

H.-J. Schmitt

Im Gegensatz zu den übrigen Mitgliedern der Familie der Bunyaviridae werden Hantaviren nicht über Vektoren, sondern über kontaminierte Aerosole auf den Menschen übertragen. Die 5 bekannten menschenpathogenen Hantaviren verursachen im Wesentlichen 2 Krankheiten, die unterschiedlich schwer verlaufen (■ Tab. 100.10).

Das **hämorrhagische Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)** beginnt mit akutem Fieber, Schüttelfrost, Myalgie und Krankheitsgefühl. In einer zweiten Phase treten Schock und Blutungen hinzu, im Blut findet man Thrombopenie und Gerinnungsstörungen. Die dritte Phase ist durch eine Oligurie gekennzeichnet, Lungen- und Hirnödem, Kreatininanstieg und Elektrolytstörungen stehen im Vordergrund. Es folgt eine Phase der Polyurie und schließlich die Rekonvaleszenz, wobei eine chronische Niereninsuffizienz persistieren kann. Die **Nephropathia epidemica** ist eine leichte Verlaufsform des HFRS, schwerste Formen werden durch Hantaviren in Ostasien und im ehemaligen Jugoslawien beobachtet.

Das **Hantavirus-bedingte pulmonale Syndrom (HPS)** wurde erstmals 1993 im Südosten der USA bekannt. Es beginnt mit Fieber und Myalgien, denen nach 4–5 Tagen eine Steigerung der vaskulären Permeabilität in der Lunge folgt. Es kann innerhalb weniger Stunden zum Lungenversagen kommen. Werden Schock und Hypoxie überlebt, kommt es innerhalb weniger Tage zur Restitutio ad integrum.

Besteht der Verdacht auf eine Hantavirus-Infektion, lässt sich die Diagnose oft serologisch (spezifisches IgM) sichern. Neben einer intensivmedizinischen Supportivtherapie ist bei HFRS eine spezifische Therapie mit Ribavirin indiziert (initial 30 mg/kgKG, dann 15 mg/kgKG alle 6 h für 4 Tage, schließlich 7,5 mg/kgKG alle 8 h für 3–6 Tage). Bei der leicht verlaufenden Nephropathia epidemica ist Ribavirin nicht indiziert.

## Ebola- und Marburg-Fieber

**Epidemiologie.** Die Endemiegebiete des Ebola-Virus liegen im Sudan und in Zentral- und Westafrika, jene des Marburg-Virus in Zentralafrika (■ Tab. 100.8). Die Übertragungsmechanismen und die Reservoirs dieser Viren sind noch unbekannt. Die Übertragung von Mensch zu Mensch kann durch direkten Kontakt mit infektiösem Blut, hauptsächlich in Krankenhäusern, geschehen.

**Klinische Symptome und Verlauf.** Beide Krankheiten beginnen nach einer Inkubation von 2–21 Tagen plötzlich mit heftigen Kopfschmerzen, Myalgien, Konjunktivitis und Fieber. Es folgen rasche Verschlechterung des Bewusstseinszustandes, Pharyngitis, Bauchschmerzen, Nausea und Erbrechen. Nach mehreren Tagen offenbart sich am Stamm ein feinfleckiges, erhabenes Exanthem, das bei Überlebenden schuppig wird. Unkontrollierte mukokutane und gastrointestinale Blutungen, Schock und Multiorganversagen führen meist innerhalb von 6–9 Tagen zum Tod.

**Diagnose und Differenzialdiagnose.** Beide hämorrhagischen Fieber müssen aufgrund der klinischen Symptome vermutet werden. Bei Ikterus und Hämatemesis ist eine Verwechslung mit Gelbfieber möglich. Blut und Gewebe (Hautbiopsie) können auf virales Antigen mittels Enzymimmunoassay oder elektronenmikroskopisch untersucht werden. Serologische Untersuchungen sind wegen möglicher Kreuzreaktionen zu Paramyxoviren zuweilen schwierig zu interpretieren. Neuere Tests zum Nachweis viruspezifischer IgM sind zuverlässiger.

**Therapie.** Sie besteht in supportiven Maßnahmen. Die Gabe von Hyperimmunseren (Rekonvaleszentenserum) kann versucht werden.

**Prophylaxe.** Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind bei Kontakt mit Indexfällen und bei Verarbeitung von Blut- und Sekretproben dieser Individuen im Labor geboten, da sehr hohe Infektiosität besteht.

## Lassa-Fieber und südamerikanische hämorrhagische Fieber

**Klinische Symptome und Verlauf.** Bis zu 90% der Infektionen verlaufen asymptomatisch. In Endemiegebieten machen schwere Krankheitsbilder bis zu 20% der Einweisungen in pädiatrische Kliniken aus. Die Manifestation beginnt mit Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Arthralgien, Rückenschmerzen,

■ **Tab. 100.10.** Serovare des Hantavirus, Krankheiten, Endemiegebiete und Reservoirs. (Mod. nach Bitzan 1997)

Virus/Serovar	Krankheit	Schweregrad	Endemiegebiet	Reservoir
Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS)				
Hantaan	Koreanisches HF, epidemisches HF	Schwer	China, Korea, Ostsibirien	Brandmaus ( <i>Apodemus agrarius</i> )
Seoul	HFRS	Mäßig	Ostasien	Wanderratte ( <i>Rattus norvegicus</i> )
Dobrova/Belgrad	HFRS	Schwer	Südosteuropa	Gelbhalsmaus ( <i>Apodemus flavocollis</i> )
Puumula	Nephropathia epidemica	Leicht	Nord-, Ost-, Südosteuropa, selten Mitteleuropa	Wühlmäuse ( <i>Clethrionomys</i> )
Hantavirus-bedingtes pulmonales Syndrom (HPS)				
Sin nombre	Pulmonales Syndrom	Schwer	Nordamerika	Hirschmäuse ( <i>Peromyscus</i> )

Husten und Pharyngitis. Bei Einweisung bestehen meist Thorax- und Bauchschmerzen sowie Erbrechen. Rasches Fortschreiten zu Hypotension, Enzephalopathie, erhöhter Gefäßpermeabilität mit Effusionen und peripheren Ödemen sowie Blutungen an Schleimhäuten und inneren Organen ist möglich.

**Diagnose und Differenzialdiagnose.** Die Schwere des Krankheitsbildes muss ein HF vermuten lassen und erlaubt die Abgrenzung gegenüber anderen viralen Infektionen. Laboruntersuchungen zeigen erhöhte Leberenzyme und Gerinnungsstörung. Die Diagnose wird durch den Nachweis des Erregers oder viruspezifischer IgM gesichert.

**Therapie.** Bei Lassa-Fieber ist der frühzeitige Therapiebeginn mit Ribavirin entscheidend (initial 30 mg/kgKG, dann 15 mg/kgKG alle 6 h für 4 Tage, schließlich 7,5 mg/kgKG alle 8 h für weitere 6 Tage). Dagegen ist eine Wirkung von Ribavirin bei den südamerikanischen HF nicht bewiesen. Supportive Maßnahmen (s. oben) sind notwendig.

**Prognose.** Unbehandelt kann die Letalität bis 55% und behandelt bis 20% betragen. Besonders gefährdet sind Schwangere und Neugeborene. Eine Schädigung des 8. Hirnnervs kann zu den Spätkomplikationen in Form von Tinnitus und sensorineuraler Schwerhörigkeit führen.

## Literatur

- Bielefeldt-Ohmann H (1997) Pathogenesis of dengue virus diseases: missing pieces in the jigsaw. *Trends Microbiol* 5: 409–413
- Bitzan M (1997) Hämorrhagische Fieber und Hantavirus-Infektionen. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (Hrsg) Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 2. Aufl. Futuramed, München, S 295–307
- Bray M (2005) Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol* 17: 399–403
- Geisbert TW, Jahrling PB (2004) Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nat Med* 10 [Suppl 12]: S110–121
- Kautner I, Robinson MJ, Kuhnle U (1997) Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and prevention. *J Pediatr* 131: 516–524
- Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR (2004) Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med* 10 [Suppl 12]: S98–109
- Monath TP, Cetron MS (2002) Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 34: 1369–1378
- Pigott DC (2005) Hemorrhagic fever viruses. *Crit Care Clin* 21: 765–783
- Robertson SE, Hull BP, Tomori O et al. (1996) Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA* 276: 1157–1162
- Tsai TF (1997a) Ebola and Marburg viruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds) *Pediatric infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, pp 1274–1275
- Tsai TF (1997b) Lymphocytic choriomeningitis virus, Lassa fever virus, and other arenaviruses. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds) *Pediatric infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, pp 1275–1278
- Willis BA, Nguyen MD, Ha TL et al. (2005) Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 353: 877–889

## 100.21 Rabiesvirus-Infektionen

H.-J. Schmitt

**Definition.** Rabies (Tollwut, Lyssa) ist eine durch infizierte Tiere übertragene, in Stadien ablaufende, obligat tödliche Enzephalitis.

**Epidemiologie.** Rabies kommt weltweit vor. Man unterscheidet eine vorwiegend silvatische Form mit Wildtieren als wichtigstem Erregerreservoir (Fuchs, Wolf, Reh, Dachs, Marder, Fledermaus) von einer urbanen Form (Hund, Katze), wobei Letztere in Entwicklungsländern dominiert. Die Übertragung des Virus auf den Menschen erfolgt durch direkte Inokulation von erregerhaltigem Speichel mittels Biss- oder Kratzwunde in die Haut oder auf die intakte Schleimhaut. Sehr selten erfolgte eine Infektion durch eine Organtransplantation oder durch Aerosole.

Infizierte Tiere sind bis zu 4 Tage vor den ersten Krankheitszeichen infektiös, in wenigen Ausnahmefällen ist eine Inkubationszeit von bis zu 14 Tagen beschrieben.

**Mikrobiologie.** Rabies wird hervorgerufen durch einsträngige RNA-Viren aus der Familie der Rhabdoviridae, Genus Lyssavirus. Die Tollwut wird praktisch ausschließlich von Rabies-Virus Serotyp 1 (klassisches Rabiesvirus) hervorgerufen, wenige Fälle sind durch Typ 5 (European bat) verursacht worden.

**Pathogenese.** Meist durch Biss eines infizierten Tieres übertragen, vermehrt sich das Virus an der Eintrittspforte in Muskelzellen. Während der von Erregerstamm, Infektionsdosis, Grad der lokalen Innervation und Nähe zum ZNS abhängigen Inkubationszeit kann die Krankheit noch durch Impfung verhindert werden. Ist das Virus in die Nervenzellen übergetreten, lässt sich der Krankheitsprozess nicht mehr aufhalten. Der Erreger wandert nun entlang von Nervenfasern zu den Spinalganglien. Dort findet eine weitere Vermehrung statt. Das Virus breitet sich dann in Richtung ZNS aus. Dort führt seine Vermehrung klinisch zu einer rasch progredienten Enzephalitis. Schließlich kommt es zur zentrifugalen Streuung des Virus v. a. in die Speicheldrüsen, aber auch in andere Organe. Nach natürlicher Infektion kann eine Immunreaktion nicht stattfinden, da das Virus im Nervensystem den immunkompetenten Zellen nicht zugänglich ist.

**Klinische Symptome und Verlauf.** Während der Inkubationszeit von durchschnittlich 20–90 Tagen gibt es außer der evtl. vorhandenen Wunde keine Symptome. Mit dem Viruseintritt in das Nervensystem treten im 1. Stadium Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Fieber als Prodromi auf. Rund die Hälfte der Patienten klagt in diesem Stadium über Schmerzen und Parästhesien an der Bissstelle.

Das akute neurologische 2. Stadium beginnt 2–10 Tage nach dem Prodromalstadium mit Zeichen einer Infektion des ZNS und dauert 2–7 Tage. Man unterscheidet zwei Formen.

Bei der »wildenen« oder »rasenden Wut« stehen Hyperaktivität mit Rennen und Beißen, Halluzinationen und bizarrem Verhalten im Vordergrund. Nach Stunden oder Tagen wechseln derartige Phasen mit Ruheperioden, die durch verschiedenartige Reize unterbrechbar sind. Hydrophobie und Aerophobie – Trinkversuch oder Luftzug führt zu Spasmen von Larynx, Pharynx, Diaphragma –, Fieber, Faszikulationen, Hyperventilation, fokale oder generalisierte Krampfanfälle kennzeichnen dieses Stadium, das entweder mit dem plötzlichen Tod oder mit generalisierten Lähmungen endet.



Die »stille Wut« entwickeln 20% der Patienten – hier stehen Fieber, Kopfschmerzen und Lähmungen im Vordergrund. Der initial voll orientierte Patient wird langsam komatös.

Das 3. Stadium (Koma) dauert Stunden bis Monate. Es tritt rasch der Atemstillstand ein. Unter intensivmedizinischen Maßnahmen sind vielfältige Komplikationen beschrieben, z. B. Hirndrucksteigerung, inadäquate ADH-Sekretion, Diabetes insipidus, autonome Dysregulation mit Bluthochdruck, Hypotension, Arrhythmie, Atemversagen und Hypoxämie.

**Diagnose und Differenzialdiagnose.** Vor Erreichen des ZNS-Stadiums ist Rabies klinisch nicht diagnostizierbar. Differenzialdiagnostisch sind Tetanus, Psychosen, Poliomyelitis, Guillain-Barré-Krankheit und Enzephalitiden anderer Ursache zu bedenken. Nuchale Hautbiopsie, Speichel, Liquor, Blut und eine post mortem gewonnene Hirnbiopsie ermöglichen die mikrobiologische Sicherung der Diagnose mittels direkter Immunfluoreszenz, Virusanzüchtung, Tierversuch oder Antikörpernachweis.

**Therapie.** Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt.

**Prophylaxe.** Zur Immunprophylaxe ► Kap. 10. Die Impfung von Haustieren wie auch Programme zur Impfung von Wildtieren haben in Westeuropa und den USA die Zahl der Tollwutfälle reduziert. Tollwutverdächtige Haustiere sollten 10 Tage lang beobachtet werden, um Verhaltensauffälligkeiten zu erkennen. Bei Wildtieren oder bei konkretem Tollwutverdacht wird eine fluoreszenzserologische Untersuchung des Gehirns vorgenommen.

Bisswunden durch tollwutverdächtige Tiere sollten unverzüglich mit Wasser gespült und mit Seife oder Detergenzien ausgewaschen werden. Die Versorgung mit Wundnähten sollte frühestens nach lokaler Infiltration mit spezifischem Immunglobulin erfolgen.

**Prognose.** Sobald das Koma eingetreten ist, beträgt die mittlere Überlebenszeit 1–2 Wochen. Nur in einigen wenigen gut dokumentierten Fällen wurde die Krankheit überlebt.

#### Literatur

- Bear GM (ed) (1991) The natural history of rabies, 2nd edn. CRC, Boca Raton/FL  
 Roß RS, Kruppenbacher JP, Schiller WG et al. (1997) Menschliche Tollwut-erkrankung in Deutschland. Dtsch Arztebl 94: 29–32

## 101 Mykosen

H.-J. Schmitt

Pilze (Mycota, Fungi) sind im Gegensatz zu Bakterien Eukaryonten. Sie verfügen über eine starre Zellwand, die zu fast 90% aus Kohlenhydraten besteht (Chitin, Mannane und Glukane). Sie sind bewegungsunfähig, verfügen über keine Möglichkeit zur Photosynthese und sind Kohlenstoff-heterotroph. Zur Ernährung benötigen sie daher organische Substrate, und zwar entweder unbelebte (saprophytäre Pilze) oder belebte (biotrophe Pilze). Praktisch alle Pilze sind obligat aerob, sie wachsen meist auf einfachen Nährmedien. Produkte des Stoffwechsels von Pilzen werden in der Lebensmittelindustrie bei der Herstellung von Bier, Brot, Käse und Wein sowie in der Pharmaindustrie zur Erzeugung von Antibiotika und Enzymen angewendet. Von den mehr als 100.000 Pilzarten sind nur rund 300 mit Infektionen des Menschen in Zusammenhang gebracht worden, nicht mehr als ein Dutzend machen mehr als 90% aller Mykosen aus.

Die Taxonomie von Pilzen ist komplex und beruht auch heute noch im Wesentlichen auf ihrer Morphologie. Für medizinische Zwecke ist es sinnvoll und ausreichend, eine Unterscheidung in folgende 4 Gruppen vorzunehmen:

- Hefen,
- Schimmelpilze,
- Dermatophyten,
- dimorphe Pilze.

**Hefen** sind Einzelzellen, die sich durch einfache Teilung (Sprossung) vermehren. Bei einzelnen Arten kann sich die Hefezelle elongieren, sodass eine fadenförmige Einzelzelle entsteht (Pseudohyph).

**Schimmelpilze** bestehen aus einer fadenförmigen »Grund-einheit«, die verzweigte Strukturen bilden kann (Hyph). Hyphen sind septiert oder nichtseptiert. Ein Geflecht aus Hyphen nennt man »Myzel«, die Gesamtheit eines Myzels »Thallus«. Entwickelt sich Myzel »in die Luft« statt nach unten oder zur Seite in das Nährsubstrat, so bilden sich dort an der Spitze oft Sporen (s. unten), die von der Luftströmung losgelöst und in der Umwelt verbreitet werden können.

**Dermatophyten** sind prinzipiell aus Hyphen aufgebaut, bilden aber jeweils charakteristische Sporen, die eine morphologische Unterscheidung erlauben. In der Medizin sind Dermatophyten ausschließlich als Erreger oberflächlicher Hautkrankheiten von Bedeutung.

**Dimorphe Pilze** können, abhängig von der Art der Vermehrung, als imperfekte Hefe oder auch in einer perfekten Form (mit sexueller Vermehrung) vorkommen.

Bei der **asexuellen Vermehrung** entsteht eine Tochterzelle entweder durch Zellteilung – bei Hyphen z. B. direkt in der Zone hinter der Spitze oder durch Ausstülpungen seitlich, bei Hefen durch Zellsprossung – oder durch die Bildung asexueller Sporen (Fruktifikation). Diese sind umweltresistent und werden je nach Morphologie und Herkunft als Konidien, Sporangiosporen, Arthrosporen oder Blastosporen bezeichnet.

Bei der **sexuellen Vermehrung** fusionieren die Kerne zweier haploider Partner, es entstehen eine diploide Zygote und nach einer Meiose sexuelle Sporen (sexuelle Fruktifikation), die je nach Herkunft und Morphologie als Zygosporien, Askosporen oder Basidiosporien bezeichnet werden.

Pilze, die sich nur asexuell vermehren, heißen »Fungi imperfecti«. Nur ausnahmsweise werden sexuelle Sporen im