

## Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS)

Gerhard Hoheisel<sup>1</sup>, Wei Kwang Luk<sup>2</sup>, Jörg Winkler<sup>3</sup>, Adrian Gillissen<sup>4</sup>, Hubert Wirtz<sup>5</sup>, Uwe Gerd Liebert<sup>6</sup>, David S. Hui<sup>7</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ Das plötzliche Erscheinen des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) im Jahre 2003 zeigte der ganzen Welt, dass sich trotz des hohen Standards der medizinischen Versorgung in betroffenen Ländern eine hochinfektiöse neu entstandene Erkrankung rasch weltweit ausbreiten konnte. Durch stringente Anwendung und Verbesserung von Infektionskontrollmaßnahmen konnten eine weitere Ausbreitung von SARS verhindert und die Krankheit zunächst beherrscht werden. Zwischenzeitlich wurden entscheidende Fortschritte in der Kenntnis über die Struktur und weitere Eigenschaften des SARS-Corona-Virus (SARS-CoV) einschließlich des möglichen Virusreservoirs und der Ausbreitungswege erzielt. Validierte diagnostische Tests stehen jetzt zur Verfügung und werden verbessert. Effektive Vakzinen und antivirale Substanzen sind in Entwicklung. Von hoher Wichtigkeit, um gegen einen erneuten Ausbruch von SARS gewappnet zu sein, bleiben neben der genauen Kenntnis des viralen Krankheitserregers und seines möglichen weiteren Verhaltens die stetige Wachsamkeit, frühzeitige Erkennung und sofortige Isolierung von SARS-Verdachtsfällen.

**Schlüsselwörter:** Schweres akutes respiratorisches Syndrom · SARS · SARS-CoV

*Med Klin* 2006;101:957–63.  
DOI 10.1007/s00063-006-1127-4

### ABSTRACT

#### Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

□ The sudden appearance of the severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2003 demonstrated to the world at large that despite the high standard of medical care in affected countries, a highly contagious emerging infectious disease could spread rapidly worldwide. By application and improvement of stringent infection control measures, a further spread of SARS could be stopped and the disease could so far be defeated. In the meantime, decisive progress in the knowledge about the structure and further characteristics of the SARS coronavirus (SARS-CoV) have been made, including the likely virus reservoir and the ways of spread. Validated diagnostic tests are now available and are further being improved. Effective vaccines and antiviral agents are being de-

Coronaviren, die wie zahlreiche andere Viren Infektionen des Respirationstrakts, des Gastrointestinaltrakts und des zentralen Nervensystems hervorrufen, wurde bisher nicht genügend Beachtung geschenkt. Dies änderte sich dramatisch, als zu Beginn des Jahres 2003 das Krankheitsbild des schweren akuten respiratorischen Syndroms („severe acute respiratory syndrome“ [SARS]) in Erscheinung trat und sich von Südchina ausgehend rasch in Südostasien und von dort innerhalb weniger Tage und Wochen in alle weiteren Kontinente ausbreitete. Als Verursacher dieser Epidemie, die zur Pandemie zu werden drohte, konnte bald durch gemeinsame Forschungsarbeit unter der Führung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein neues Coronavirus identifiziert werden, das SARS-Corona-Virus (SARS-CoV). SARS zeigte sich als eine lebensbedrohliche Infektionskrankheit, an der im Jahre 2003 weltweit mehr als 8 000 Menschen erkrankten, von denen mehr als 900 starben; die weltweite Letalität betrug 9,6% [1–9]. Neben dem SARS-CoV wurden in den vergangenen 3 Jahren weitere respiratorische Viren im Zusammenhang mit Pneumonien beim Menschen nachgewiesen, so das humane Metapneumovirus (hMPV), das humane Coronavirus (CoV) NL63, Bocaviren und kürzlich das Coronavirus (CoV) HKU1 [10]. Angesichts der zunächst überwundenen SARS-Krise und der weiteren Bedrohung des Menschen beispielsweise durch die aviäre Influenza gilt es wachsam, informiert und vorbereitet zu sein, um einen erneuten Ausbruch von SARS zu verhindern bzw. um anderen viral verursachten Krankheiten bei Tier und Mensch rechtzeitig und effizient entgegenzutreten zu können.

#### Erreger, Infektiosität, Ausbreitung

Nach der Identifikation des SARS-CoV beim Menschen wurde es 2003 erstmals aus himalayischen Larvenrollern (lat. *paguma larvata*, engl. *palm civet*, fälsch-

<sup>1</sup> Pneumologisch-Allergologische Praxis (August-Bebel-Straße), Leipzig.

<sup>2</sup> Department of Microbiology, Tseung Kwan O Hospital, Tseung Kwan O, Kowloon, Hong Kong SAR, China.

<sup>3</sup> Pneumologisch-Allergologische Praxis (Kreuzstraße), Leipzig.

<sup>4</sup> Robert-Koch-Klinik, Leipzig.

<sup>5</sup> Abteilung Pneumologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universität Leipzig.

<sup>6</sup> Institut für Virologie, Universität Leipzig.

<sup>7</sup> Pulmonary Division, Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong SAR, China.

## UPDATE

lich mit Zibetkatze übersetzt), die zur Familie der Schleichkatzen (lat. *viverridae*) gehören, von einem Tiermarkt in der Provinz Guandong, Südchina, isoliert. Hinweise für eine Infektion fanden sich auch bei anderen Tieren einschließlich Raccoon-Hunden (lat. *nyctereutes procyonoides*) und bei Personen, die auf dem Markt beschäftigt waren. Die Entdeckung des SARS-CoV in kleinen, sonst wildlebenden Säugtieren war Hinweis für eine Übertragung zwischen einzelnen Spezies [11]. Wenig war jedoch über die Vorgänge bekannt, die eine solche Interspeziesübertragung ermöglichten [12]. Weitere Beobachtungen haben gezeigt, dass die Infektion unter Larvenrollern nicht weit verbreitet war und diese, wie auch weitere Tiere und der Mensch, nur zufällige Zwischenwirte darstellen und infiziert werden, wenn sie auf Märkten mit anderen infizierten Tieren zusammen sind [13, 14]. Kürzlich wurden Fledermäuse als natürliches Reservoir des SARS-like coronavirus (SL-CoV) beschrieben. Dieses SL-CoV weist phylogenetisch eine große Ähnlichkeit mit dem SARS-CoV auf, so dass die Vermutung naheliegt, dass beide Viren derselben Familie angehören [13, 15]. Inzwischen wurden Coronaviren in verschiedenen Fledermausarten aus ländlichen Gebieten Hongkongs entdeckt [16]. Ob sich das SARS-CoV mit anderen Viren, wie aviärem Influenza-A-Virus H5N1, zu assoziieren vermag, ist nicht bekannt, bedarf jedoch der Beachtung [17].

Beim Ausbruch von SARS in Amoy Gardens, einem Hochhaus-Wohnkomplex in Hongkong mit mehreren Tausend Bewohnern, fand sich eine höhere nasopharyngeale Viruslast bei Personen, die näher zum Indexpatienten wohnten, als bei solchen, die weiter weg lebten. Dieses Verteilungsmuster lässt darauf schließen, dass eine aerogene Übertragung eine wichtige Rolle bei der Ausbreitung von SARS gespielt hat. Auch kontaminierte Gegenstände und Nagetiere könnten zur Ausbreitung der Infektion beigetragen haben [18]. Bei der Erforschung der Übertragungswege von SARS wurden Faktoren diskutiert, die eine fulminante Ausbreitung begünstigen („superspreading events“). 231 Patienten mit vermuteter SARS-Infektion eines Schwerpunktkrankenhauses in Singapur wurden daraufhin

veloped. Of imminent importance to prepare against a resurgence of SARS, remain, besides an exact knowledge about the viral pathogen and its possible further behavior, constant vigilance, early recognition, and instant isolation of suspected cases of SARS.

**Key Words:** Severe acute respiratory syndrome · SARS · SARS-CoV

Med Klin 2006;101:957-63.  
DOI 10.1007/s00063-006-1127-4

untersucht. Indexpatienten, die zehn oder mehr Sekundärinfektionen ausgelöst hatten, wurden als solche Fälle eingestuft. Fünf Patienten erfüllten diese Kriterien. Als Risikofaktoren für eine fulminante Ausbreitung konnten eine verzögerte Isolierung (> 5 Tage), die Einweisung zunächst auf eine Normalstation bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium sowie das Vorhandensein von Komorbiditäten identifiziert werden [19]. Wie unterschiedlich sich das SARS-CoV in zwei Populationen mit vergleichbarem medizinischem Standard ausbreiten konnte, zeigt das Beispiel der beiden kanadischen Städte Vancouver und Toronto. Die ersten Infektionsfälle traten bereits auf, bevor die WHO ihre Warnung bekannt gegeben hatte. Bis Juli 2003 wurden in Vancouver fünf SARS-Erkrankungsfälle identifiziert, in Toronto hingegen 247 SARS-Erkrankungs- und 43 Todesfälle. Die Autoren vermuten, dass das stetige Bewusstsein der Gefahr einer pandemischen Bedrohung und das Darauf-vorbereitet-Sein sowie ausreichend lang durchgeführte Infektionskontrollmaßnahmen, wie in Vancouver praktiziert, Ursachen dafür waren, dass in dieser Stadt eine weitere Virusübertragung ausblieb und erheblich weniger SARS-Fälle als in Toronto auftraten [20].

Zu Beginn der SARS-Krise waren insbesondere Angehörige der medizinischen Berufe betroffen, was Anlass zu mehreren epidemiologischen Studien war. So wurden die Mitarbeiter eines Krankenhauses in Hanoi, Vietnam, retrospektiv untersucht. Im März 2003 war dort ein SARS erkrankter Reisender aus Hongkong stationär behandelt worden, der später als Indexpatient einer folgenreichen nosokomialen Übertragung identifiziert wurde. Die höchste SARS-Infektionsrate fand

sich bei Pflegekräften, die damals in der Ambulanz und den internistischen Allgemeinstationen eingesetzt waren (57,1% und 47,4%), die geringste bei Mitarbeitern des Operationssaals und der Intensivstation (7,1%). Das Betreten des Zimmers, in welchem der Indexpatient untergebracht war, und die Tatsache, ihn gesehen zu haben, waren mit dem höchsten Infektionsrisiko assoziiert [21]. In einer weiteren retrospektiven Studie zeigte sich, dass es bei den 35 Ärzten/Ärztinnen und 152 Pflegekräften einschließlich Hilfspersonal der internistischen Intensivstation des Hong Kong University Hospital, wo 67 SARS-Fälle behandelt worden waren, nur zu einer begrenzten Zahl von Übertragungen gekommen war. Lediglich fünf Pflegekräfte erkrankten an SARS. Interessanterweise erfolgte die Infektion des Pflegepersonals in drei Fällen innerhalb der ersten 10 Tage nach Einlieferung des ersten SARS-Patienten. Die Autoren schließen daraus, dass das Risiko einer SARS-Infektion für das Personal einer Intensivpflegestation trotz langer Patientenkontakzeiten, unter der Voraussetzung einer konsequenten Einhaltung von Infektionsschutzmaßnahmen, niedrig ist [22].

Epidemiologisch bedeutsam für den Ausbreitungsmodus ist die Beobachtung von asymptomatischen Fällen. Eine solche serologisch positive, jedoch asymptomatische SARS-CoV-Infektion wurde bei einem Mitarbeiter eines Restaurants in Südchina beobachtet, wo infizierte Larvenroller zubereitet worden waren und der im Jahre 2003 Kontakt zu einem an SARS erkrankten Kollegen gehabt hatte. Ob es sich hierbei um eine Tier-zu-Mensch- oder um eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung gehandelt hat, ist nicht bekannt [23]. Ebenso konnte serologisch der Nachweis einer SARS-CoV-Infektion bei

vier symptomlos gebliebenen Mitarbeitern eines Krankenhauses in Hanoi, wo SARS-Patienten behandelt worden waren, geführt werden [21]. In einer weiteren Studie aus Vietnam wurde das Risiko einer SARS-CoV-Übertragung außerhalb der Einrichtungen des Gesundheitswesens untersucht. Bei neun von 212 Personen mit engem Kontakt zu 45 SARS-Patienten konnte serologisch eine Infektion nachgewiesen werden, entsprechend einer sekundären Ansteckungshäufigkeit von 4,2%. Die Erkrankung von zwei dieser Kontaktpersonen hatte einen leichten oder subklinischen Verlauf genommen. Der einzige unabhängige Risikofaktor für eine SARS-Übertragung war die unmittelbare Pflege eines symptomatischen, serologisch gesichert an SARS Erkrankten [24].

#### Organbefall

Die Schädigung der Lunge steht bei SARS im Vordergrund. Histopathologische Untersuchungen zeigten in den Lungen an SARS verstorbenen Patienten eine diffuse Alveolarschädigung sowie vakuolisierte und mehrkernige Riesenzellen [2, 3, 25, 26]. Postmortal konnten virale Bestandteile in Pneumozyten und mehrkernigen Riesepneumozyten bei den meisten Patienten nachgewiesen werden, woraus zu schließen ist, dass diese Zellen möglicherweise das Hauptziel der Infektion darstellen [22]. Im Tierversuch sind Angiotensin-converting-Enzyme-(ACE-)defiziente Mäuse weniger anfällig für eine schwere Lungenschädigung, zugeführtes rekombinantes ACE-2 schützt jedoch [27]. Des Weiteren konnte an Zelllinien gezeigt werden, dass ACE-2 einen Rezeptor für das SARS-CoV darstellt und eine SARS-CoV-Infektion die ACE-2-Expression vermindert, wodurch es zu einer verstärkten Lungenschädigung kommt, wie sie bei SARS beobachtet wird [28]. Zwischenzeitlich konnte autopsisch bei Patienten mit SARS ein Befall multipler Organe nachgewiesen werden [25, 29, 30]. Virale Bestandteile und Genomsequenzen fanden sich bei insgesamt 87 SARS-Patienten unterschiedlicher Krankheitsstadien in einer Vielzahl zirkulierender Lymphozyten, Monozyten und Lymphgewebe sowie in Epithelzellen des Respirationstrakts,

der Darmmukosa, renaler distaler Tubuli, Gehirnneuronen und in Makrophagen aus verschiedenen Organen. Das SARS-CoV kann offensichtlich unterschiedliche Zelltypen verschiedener Organe infizieren, wobei Zellen des Immunsystems und des Pulmonalepithels am meisten geschädigt zu sein scheinen [29].

#### Labor

Die in der ersten großen Fallserie berichteten allgemeinen Laborparameter sind wenig charakteristisch. So hatten von 138 SARS-Patienten 70% eine Lymphopenie, 45% eine Thrombozytopenie, 71% erhöhte LDH-(Lactatdehydrogenase-)Werte und 32% erhöhte CK-(Kreatinkinase-)Werte [2].

Die virale Diagnostik von SARS hat sich zwischenzeitlich etabliert, etliche Studien mit ergänzenden Parametern und ihre gemeinsame Anwendung als Prognosemarker liegen vor. Die wichtigste Methode ist die RT-PCR (reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion), die in verschiedenen Studien validiert wurde [31–36]. Bei 415 SARS-Patienten gelang mittels RT-PCR ein positiver SARS-CoV-Nachweis durchschnittlich in der 2. Woche nach Symptombeginn bei Atemwegsproben, der 2.–3. Woche bei Stuhlproben/Rektalabstrichen und der 4. Woche bei Urinproben. Eine Stuhlprobe war bei einem Intensivstationspatienten noch am 75. Tag positiv. Trachealaspirate und Stuhlproben hatten die höchste diagnostische Ausbeute (bis zu 66,7% respektive 56,5%). Die Kombination der Ergebnisse von Stuhlproben und gepoolten nasalen und pharyngealen Abstrichen ergab die höchste diagnostische Ausbeute. Ein positives virologisches Testergebnis in den einzelnen Patientengruppen korrelierte mit der Häufigkeit einer mechanischen Ventilation und letalem Verlauf, woraus zu schließen ist, dass die virale Last mit dem Krankheitsschwere korreliert [31]. Die Sensitivitäten der RT-PCR waren mit 80% für Stuhlproben und 25% für Urinproben höher als jene des auf polyklonalen (50% und 5%) und monoklonalen (35% und 8%) Antikörpern (AK) basierenden Nukleokapsid-Antigen-Capture-ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“) [32]. Die Dau-

er der RT-PCR-Positivität für das SARS-CoV wurde bei 45 SARS-Patienten untersucht, die mindestens in einer Probe aus nasopharyngealem Aspirat, Stuhl oder Urin positiv getestet hatten, das Intervall bis zur Negativität aller Proben betrug durchschnittlich 13 Tage (2–60 Tage). Die Autoren schlussfolgern, dass es entscheidend ist, die Patienten zur persönlichen Hygiene anzuhalten, bis RT-PCR-Negativität besteht [33]. In einer retrospektiven Studie wurde die Viruslast von 154 Patienten mit SARS im nasopharyngealen Aspirat, Serum, Stuhl und Urin untersucht. Die Viruslast im nasopharyngealen Aspirat (n = 142) von Tag 10 bis Tag 15 nach Symptombeginn war mit einer Sauerstoffsättigung, mechanischer Ventilation, Durchfall, Leberschädigung und Tod assoziiert. Die Viruslast im Serum (n = 53) war mit Sauerstoffsättigung, mechanischer Ventilation und Tod assoziiert. Die Viruslast im Stuhl (n = 94) war mit Durchfall und die Viruslast im Urin (n = 111) mit einem krankhaften Urinbefund assoziiert. Die Autoren schlussfolgern, dass die Virusreplikation in unterschiedlichen Organen wichtig in der Pathogenese klinischer und laboranalytischer Befunde bei SARS ist [34]. Zwischenzeitlich weiterentwickelte RT-PCR-Testverfahren erlauben den Nachweis viraler RNA aus dem Serum mit einer Sensitivität von 80% bereits innerhalb der 1. Woche der Erkrankung [37].

In weiteren Studien wurde die AK-Bildung gegenüber dem SARS-CoV untersucht. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zur Serokonversion mittels ELISA bestimmter AK gegen das SARS-CoV-Nukleokapsid-Protein betrug bei SARS-Patienten für IgG-AK 17 Tage, zeigte einen zweigipfligen Verlauf und war nach 240 Tagen bei allen untersuchten Patienten noch positiv (100%). Die Zeitspanne bis zur Serokonversion betrug für IgM-AK 20,5 Tage, gipfelte bei etwa 80 Tagen und war nach 240 Tagen noch bei 36% positiv; eine Serokonversion für IgA-AK wurde nach 17 Tagen beobachtet, gipfelte bei etwa 50 Tagen und war nach 240 Tagen ebenfalls bei noch 36% positiv. Die mittels direkter Immunfluoreszenz bestimmten Werte waren ähnlich [38]. Eine weitere Studie bestätigte diese Ergebnisse im Wesentlichen und

## UPDATE

zeigte, dass ein klinisch schwerer Verlauf von SARS mit einer stärkeren IgG-AK-Produktion einhergeht [39]. So fanden sich retrospektiv bei 301 von 325 SARS-Patienten (92,6%) Anti-SARS-CoV- IgG-AK. IgG-AK zeigten sich erstmals an Tag 4 der Erkrankung mit Spitzenwerten in der 4. Woche, eine Serokonversion im Durchschnitt an Tag 16 (Streubreite 4-35 Tage). Eine frühe Serokonversion (< 16 Tage) wurde häufiger bei Patienten, die intensivmedizinischer Betreuung bedurften, beobachtet. Höhere IgG-Werte wurden bei Patienten nachgewiesen, die einer Sauerstoffgabe oder intensivmedizinischen Betreuung bedurften, negative RT-PCR-Stuhlproben vor Entlassung oder eine Lymphopenie bei Krankheitsbeginn hatten. Die Spitzenwerte für IgG-AK korrelierten mit den LDH-Spitzenwerten [39].

Erhöhte Werte von IP-10 („interferon-inducible protein-10“) in der 1. Woche nach Symptombeginn waren mit einem schweren Verlauf (Aufnahme auf die Intensivstation oder Tod) assoziiert. Mittels Regressionsanalyse fand sich nach Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren IP-10 als unabhängiger Vorhersageparameter [40].

### Klinik und Verlauf

Symptome der SARS-CoV-Infektion sind in wechselnder Häufigkeit und wechselndem Schweregrad: anhaltendes Fieber, Frösteln, Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit, trockener Husten, Kopfschmerzen und Luftnot. Bei bis zu 70% der hospitalisierten Patienten treten gastrointestinale Symptome, insbesondere Diarrhö, hinzu [1]. Ein respiratorisches Versagen ist die wesentlichste Komplikation von SARS. Bei mindestens der Hälfte der Patienten wird in der Akutphase eine Sauerstoffgabe über Nasensonde erforderlich, bei etwa 20% der Patienten kommt es zu einem akuten respiratorischen Distress-Syndrom (ARDS) mit der Notwendigkeit einer invasiven maschinellen Beatmung [1]. Ein direkter Befall des zentralnervösen Systems ist selten und äußerte sich bei einer 32 Jahre alten Frau an Tag 22 der Erkrankung mit generalisierten Krampfanfällen, der Liquor war bei der RT-PCR-Untersuchung positiv für

SARS-CoV [41]. Die Letalitätsrate liegt bei etwa 10%, steigt jedoch mit dem Alter auf > 50%, insbesondere bei Patienten > 60 Jahre [42]. Der Verlauf bei Kindern ist im Allgemeinen mild (s. Pädiatrie).

Da die Symptome von SARS relativ unspezifisch sind, wurde nach Diagnosekriterien und Prädiktoren für den klinischen Verlauf gesucht. So zeigte die Analyse der 1 755 SARS-Fälle Hongkongs und der 291 Fälle Torontos, dass Prädiktoren für einen letalen Verlauf höheres Lebensalter, männliches Geschlecht und vorhandene Komorbidität waren [43]. Weitere Faktoren waren der Nachweis von Verschattungen im Röntgenbild des Thorax, eine Sauerstoffsättigung bei Raumluft von < 95%, erhöhte LDH-Serumwerte, eine erhöhte Leukozyten- und eine verminderte Thrombozytenzahl [43]. Bei 364 Patienten mit initialem Verdacht auf SARS, der sich bei 273 Patienten bestätigte, zeigten sich die direkte Exposition zu SARS-Patienten (100%), Fieber am 1. Tag der Erkrankung (97%), pulmonale Infiltrationen (68%), eine Lymphopenie und Thrombopenie bei Einweisung als verlässlichstes Kriterium für das Vorliegen einer SARS-Infektion. Schnupfen, Halsschmerzen, eine Neutrophilie, das Fehlen von Fieber oder einer Kontakthanamnese machten SARS unwahrscheinlich [44]. Ein Scoring-System, basierend auf den klinischen Daten von 295 Patienten mit Verdacht auf SARS, bei denen sich die Diagnose in 44 Fällen virologisch bestätigte, zeigte eine hohe prädiktive Aussagekraft für das Vorliegen von SARS aufgrund folgender Parameter: stattgehabte Exposition, röntgenologische Verschlechterung, Myalgie, Lymphopenie und erhöhte ALT (Alaninaminotransferase) [45].

An Langzeitfolgen zeigten sich nach 1 Jahr bei 97 Patienten, die SARS überlebt hatten, noch bei 27 (27,8%) Veränderungen im Röntgenbild des Thorax. Bei der Lungenfunktionsmessung hatten vier (4,1%), fünf (5,2%) und 23 Patienten (23,7%) erniedrigte Sollwerte (< 80%) für forcierte Vitalkapazität (FVC), totale Lungkapazität (TLC) und Diffusionskapazität (DLCO). Die 6-min-Gehstrecke und die Lebensqualität waren eingeschränkt. Patienten, die intensivmedizinisch be-

treut worden waren, hatten röntgenologisch und in der Lungenfunktion signifikant schlechtere Befunde, es fand sich jedoch kein Unterschied zu den übrigen Patienten bezüglich Gehstrecke und Lebensqualität [46].

### Röntgen

Als röntgenologische Kriterien zeigte sich bei 138 Patienten mit SARS überwiegend periphere Verschattungen, zu Beginn einseitig fokal, im Verlauf dann multifokal [47]. Ein schwerer Krankheitsverlauf mit dem röntgenologischen Erscheinungsbild einer Lobärpneumonie ist selten [48]. Im Dünnschicht-Computertomogramm (CT) zeigten sich bei 74 Patienten mit Verdacht auf SARS überwiegend periphere, milchglasartige Verschattungen der Unterlappen. Patienten mit klinisch hohem Verdacht auf SARS, jedoch ohne Auffälligkeiten in der Röntgenaufnahme des Thorax wiesen in mehr als der Hälfte der Fälle im CT periphere Infiltrate auf [49]. Zur Bestimmung von Prädiktoren eines letalen Verlaufs wurde das Ausmaß verschatteter Felder in Thorax-Röntgenaufnahmen von 313 SARS-Patienten einem Score zugeordnet. Trotz des bekannt erhöhten Letalitätsrisikos bei höherem Lebensalter und männlichem Geschlecht fand sich hier kein wesentlicher Unterschied im Vergleich der Geschlechter, auch nicht zwischen Patienten > 65 oder < 65 Jahre. Eine Ausnahme bildeten ältere an einer SARS-Infektion verstorbene Patienten, die deutlich weniger Verschattungen aufwiesen als jüngere verstorbene Patienten. Das Ausmaß der Verschattungen an Tag 7 korrelierte am besten mit einem tödlichen Verlauf [50]. In einer retrospektiven Analyse bei 138 SARS-Patienten wurde das Ausmaß der Verschattungen anhand von 2 045 Röntgenaufnahmen des Thorax analysiert. 36 Patienten (26,1%) mussten intensivmedizinisch betreut werden, acht (5,8%) verstarben. Patienten, die intensivmedizinisch betreut wurden und/oder verstarben, hatten sowohl initial als auch noch nach 7 Tagen ausgedehntere Verschattungen im Vergleich zu Patienten, die nicht intensivmedizinisch betreut werden mussten. Patienten mit Befall von mehr als einem Lungenfeld am 1. Tag und nach 1 Woche wiesen eine höhere

Wahrscheinlichkeit auf, intensivmedizinisch betreut werden zu müssen oder zu versterben, als solche mit nur einem befallenen Feld. Patienten mit beidseitigen pneumonischen Veränderungen zu Beginn der Erkrankung hatten ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit eines schlechten Verlaufs als solche mit nur einseitiger Beteiligung. Unter Berücksichtigung anderer beeinflussender Faktoren zeigte sich eine Verschattung von mehr als einem Lungensfeld als unabhängiger Prädiktor der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung oder von Tod. Die Autoren schlussfolgern, dass eine ausgedehnte Lungenverschattung zu Beginn der Erkrankung einen unabhängigen Prädiktor für einen schweren Verlauf bei Patienten mit SARS darstellt [51].

### Pädiatrie

Aus unbekannter Ursache war die Inzidenz von SARS bei Kindern signifikant niedriger als bei Erwachsenen und verlief relativ mild, Todesfälle waren in dieser Altersgruppe bisher nicht zu verzeichnen [52, 53]. Eine vertikale Übertragung von SARS auf Kinder erkrankter Mütter wurde nicht beobachtet [52]. Eine subklinische Infektion mit dem SARS-CoV war bei Kindern wie bei Erwachsenen gleichermaßen selten [53]. In einer fallkontrollierten Studie aus Hongkong wurden zur Bestimmung von Prädiktoren für die frühe Diagnose von SARS die Daten von 16 an SARS erkrankten Kindern (< 12 Jahre) und 32 altersgleichen Kindern mit ambulant erworbener Pneumonie verglichen. Wichtigste Indikatoren für das Vorliegen einer SARS-CoV-Infektion waren eine definitive Kontakthanamnese sowie erhöhte LDH-Werte bei gleichzeitig niedrigen Leukozytenwerten [54]. Bei 67 Kindern, die Anfang 2003 in Singapur wegen Pneumonieverdacht stationär aufgenommen worden waren, fanden sich retrospektiv in den Röntgenaufnahmen des Thorax bei bestätigter oder wahrscheinlicher SARS-Erkrankung überwiegend periphere milchglasartige Eintrübungen und Konsolidierungen mit Bevorzugung der Unterfelder. Die Autoren schließen daraus, dass die Diagnose von SARS auch bei Kindern allein aufgrund rönt-

genologischer Kriterien nicht möglich ist [55]. Lungenfunktionell ergab die Untersuchung von 27 Kindern (Durchschnittsalter 14,7 Jahre) 6 Monate nach SARS im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten bei normalen klinischen Untersuchungsbefunden und symptomfreiem Befinden eine signifikant erniedrigte absolute und gewichtsbezogene Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ), und ein höheres Atemäquivalent für Sauerstoff. Bei Patienten mit lungenfunktioneller Einschränkung zeigten sich in 14 Fällen computertomographisch Residuen. Die erniedrigten Werte für absolute und gewichtsbezogene Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) blieben auch nach 15 Monaten trotz Normalisierung der Lungenfunktionsparameter nachweisbar [56].

### Therapie

Die Therapie von SARS im Jahre 2003 war aufgrund des fehlenden Verständnisses dieser neuen Erkrankung zunächst empirisch [1]. Die teils hohe Letalität wurde durch das Fehlen von Therapieprotokollen und wirksamer Therapeutika mitverursacht [57]. Die Analyse der Therapie von 841 SARS-Patienten ergab, dass die Kombination von Lopinavir/Ritonavir plus Ribavirin die Viruslast von SARS-CoV in Proben der Nasenrachenschleimhaut, Serum, Stuhl und Urin, die zwischen Tag 10 und 15 entnommen worden waren, im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen, die nur mit Ribavirin behandelt worden waren, verminderte [58]. Die Kombination einer effektiven antiviralen Substanz mit Steroiden schien mit einem besseren Ergebnis verbunden zu sein [58, 59]. Proteaseinhibitoren haben zum Fortschritt in der Therapie viraler Erkrankungen beigetragen [60]. Die beiden Proteaseinhibitoren Lopinavir und Ritonavir könnten in Kombination mit Ribavirin zu Beginn der Erkrankung eine Rolle spielen, wobei Nelfinavir eine vielversprechende Alternative darstellt. Der Stellenwert der Interferone und systemischer Steroide zur Verhinderung einer immunvermittelten Lungenschädigung bedarf der weiteren Untersuchung [1]. In Ergänzung dazu werden weitere antivirale Therapiestrategien, u.a. monoklonale AK, synthetische Peptide und Vakzinen, ent-

wickelt [1]. Interferone könnten aufgrund ihrer Verfügbarkeit und Wirksamkeit ebenso wie in Entwicklung befindliche coronavirusspezifische Proteaseinhibitoren Einsatz finden, falls das SARS-CoV oder verwandte Coronaviren wieder in Erscheinung treten sollten [9].

### Impfung und Prävention

Die Entwicklung einer effektiven Schutzimpfung gegen das SARS-CoV hat weiterhin hohe Priorität, um eine Rückkehr von SARS zu verhindern. An dieser Aufgabe wird weltweit gearbeitet, wobei im Vordergrund die Analyse möglicher Zielproteinstrukturen steht [61, 62]. So ist die Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des SARS-CoV-Proteins eines der Hauptziele neutralisierender AK. Mittlerweile liegt ein auf rekombinanten adenoassoziierten Viren (rAAV) basierender Kandidatenimpfstoff vor. Nach Immunisierung wurden in Mäusen neutralisierende SARS-CoV-AK induziert, die sich durch weitere Injektionen boostern ließen und somit RBD-rAAV als aussichtsreichen Impfstoffkandidaten erscheinen lassen [61].

Wie auch bei anderen Infektionskrankheiten sind eine rasche Diagnostik, frühe Isolierung und gute Infektionskontrollmaßnahmen wichtig, um eine Ausbreitung der Infektion zu verhindern [1]. Im Fall einer erneuten SARS-Epidemie würden Flugreisen die wesentlichste Rolle bei einer internationalen Ausbreitung der Infektionskrankheit darstellen. In einer Studie wurden die Einreiseuntersuchungen an der Landesgrenze unzureichend für die Eindämmung der Ausbreitung von SARS gehalten [63]. Aktuelle Modellrechnungen belegen, dass sich durch Screening lediglich bis zu 10% infizierter Reisender entdecken lassen, sich die Wahrscheinlichkeit eines großen Ausbruchs nur um 7% reduziert und darüber hinaus nur 1 Woche an Zeit gewonnen wird, um Quarantänemaßnahmen vorzubereiten [64].

### SCHLUSSFOLGERUNG

Die SARS-Virusinfektionen von 2003 zeigen, dass sich trotz eines hohen Standards der medizinischen Versorgung, wie z.B. in Hongkong und Kanada,

UPDATE

eine hochinfektiöse neue Erkrankung rasch ausbreiten kann. Die zu Beginn der Krise hohen Infektionsraten bei Krankenhausangehörigen führten anfangs zu dem Konzept von „superspreading events“. Erst als die virale Pathogenese rasch bestätigt werden konnte, gelang es durch stringente Anwendung und stetige Verbesserung von Infektionskontrollmaßnahmen, eine weitere Ausbreitung von SARS zu verhindern und die Krankheit schließlich zu beherrschen [65]. Trotz aller heute verfügbaren virologischen Tests sind die wichtigsten Schritte Wachsamkeit, frühzeitige Erkennung und sofortige Isolierung von Verdachtsfällen durch Mitarbeiter des Gesundheitswesens [6]. Zu berücksichtigen ist ferner, dass eine etablierte Therapie nicht zur Verfügung steht und eine prophylaktische Schutzimpfung noch nicht zur Anwendung beim Menschen zugelassen ist. Deshalb sind eine gute Vorbereitung und Planung einschließlich der Entwicklung effektiver Vakzinen und antiviraler Substanzen gegen das SARS-CoV ebenso wie Krisenpläne zur Krankenhausbehandlung von Patienten erforderlich, um gegen einen erneuten Ausbruch von SARS gewappnet zu sein [57, 66, 67]. Die SARS-Krise hat den Gesundheitssystemen der Welt viel Erfahrung eingebracht und Lehren vermittelt, die hilfreich sein werden, wiederkehrende oder neue virale Infektionen rasch zu erkennen, einzudämmen und zu besiegen [6].

Literatur

1. Hui DS. An overview on severe acute respiratory syndrome (SARS). *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63:149-57.
2. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.
3. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-85.
4. Hui DS, Sung JJ. Severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2003;124:12-5.
5. Hui DS, Chan MC, Wu AK, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology and clinical features. *Postgrad Med J* 2004;80:373-81.
6. Chan PK, Tang JW, Hui DS. SARS: clinical presentation, transmission, pathogenesis and treatment options. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:193-204.
7. Wong SS, Yuen KY. The severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurovirol* 2005;11:455-68.
8. Hoheisel G, Wu A, Lee N, et al. Das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS). *Pneumologie* 2003;57:315-21.
9. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. *Antiviral Res* 2006;71:397-403.
10. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel corona-

11. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-8.
12. Bush RM. Influenza as a model system for studying the cross-species transfer and evolution of the SARS coronavirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359:1067-73.
13. Lau SK, Woo PC, Li KS, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:1404-5.
14. Bennett M. Bats and human emerging diseases. *Epidemiol Infect* 2006;134:905-7.
15. Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005;310:676-9.
16. Woo PC, Lau SK, Li KS, et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology* 2006;351:180-7.
17. Valero N, Larreal Y, Mosqueray J, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Lesson and challenges. *Invest Clin* 2005;46:75-95.
18. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Viral load distribution in SARS outbreak. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1882-6.
19. Mark IC, Loon SC, Leong HN, et al. Understanding the super-spreading events of SARS in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:390-5.
20. Skowronski DM, Petric M, Daly P, et al. Coordinated response to SARS, Vancouver, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12:155-8.
21. Reynolds MG, Anh BH, Thu V, et al. Factors associated with nosocomial SARS-CoV transmission among health care workers in Hanoi, Vietnam, 2003. *BMC Public Health* 2006;6:207.
22. Gomersall CD, Joynt GM, Ho OM, et al. Transmission of SARS to healthcare workers. The experience of a Hong Kong ICU. *Intensive Care Med* 2006;32:564-9.
23. Che XY, Di B, Zhao GP, et al. A patient with asymptomatic severe acute respiratory syndrome (SARS) and antigenemia from the 2003-2004 community outbreak of SARS in Guangzhou, China. *Clin Infect Dis* 2006;43:e1-5.
24. Tuan PA, Horby P, Dinh PN, et al. SARS transmission in Vietnam outside of the health-care setting. *Epidemiol Infect*: in press (Epub 2006 Jul 26).
25. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-8.
26. Tse GM, To KF, Chan PK, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol* 2004;57:260-5.
27. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6.
28. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
29. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005;202:415-24.
30. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod* 2006;74:410-6.
31. Chan PK, To WK, Ng KC, et al. Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis* 2004;10:825-31.
32. Lau SK, Che XY, Woo PC, et al. SARS coronavirus detection methods. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1108-11.
33. Chu CM, Leung WS, Cheng VC, et al. Duration of RT-PCR positivity in severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:12-4.
34. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1550-7.
35. Rohde G, Borg I, Arinir U, et al. Evaluation of a real-time polymerase-chain reaction for severe acute respiratory syndrome (SARS) associated corona-

36. Poon LL, Wong BW, Chan KH, et al. Evaluation of real-time reverse transcriptase PCR and real-time loop-mediated amplification assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus detection. *J Clin Microbiol* 2005;43:3457-9.
37. Ng EK, Lo YM. Molecular diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Methods Mol Biol* 2006;336:163-75.
38. Woo PC, Lau SK, Wong BH, et al. Longitudinal profile of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies against the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in patients with pneumonia due to the SARS coronavirus. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:665-8.
39. Lee N, Chan PK, Ip M, et al. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. *J Clin Virol* 2006;35:179-84.
40. Tang NL, Chan PK, Wong CK, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2005;51:2333-40.
41. Lau KK, Yu WC, Chu CM, et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004;10:342-4.
42. Sorensen MD, Sorensen B, Gonzalez-Dosal R, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): development of diagnostics and antivirals. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1067:500-5.
43. Cowling BJ, Muller MP, Wong IO, et al. Clinical prognostic rules for severe acute respiratory syndrome in low- and high-resource settings. *Arch Intern Med* 2006;166:1505-11.
44. Muller MP, Richardson SE, McGeer A, et al. Canadian SARS Research Network. Early diagnosis of SARS: lessons from the Toronto SARS outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:230-7.
45. Ho PL, Chau PH, Yip PS, et al. A prediction rule for clinical diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J* 2005;26:474-9.
46. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest* 2005;128:2247-61.
47. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003;228:401-6.
48. Chan L, Wu AK, Lee NL, et al. Misleading chest radiography in a patient with SARS. *Scand J Infect Dis* 2004;36:318-20.
49. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology* 2003;228:395-400.
50. Antonio GE, Wong KT, Tsui EL, et al. Chest radiograph scores as potential prognostic indicators in severe acute respiratory syndrome (SARS). *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:734-41.
51. Hui DS, Wong KT, Antonio GE, et al. Severe acute respiratory syndrome: correlation between clinical outcome and radiologic features. *Radiology* 2004;233:579-85.
52. Li AM, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in neonates and children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F461-5.
53. Lee PP, Wong WH, Leung GM, et al. Risk-stratified seroprevalence of severe acute respiratory syndrome coronavirus among children in Hong Kong. *Pediatrics* 2006;117:1156-62.
54. Cheng FW, Ng PC, Chiu WK, et al. A case-control study of SARS versus community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2005;90:747-9.
55. Emmanuel JV, Pua U, Wansaicheong GK, et al. Radiographic features of SARS in paediatric patients: a review of cases in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:340-4.
56. Yu CC, Li AM, So RC, et al. Longer term follow up of aerobic capacity in children affected by severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2006; 61:240-6.

57. Wu YS, Lin WH, Hsu JT, et al. Antiviral drug discovery against SARS-CoV. *Curr Med Chem* 2006;13:2003–20.
58. Cheng VC, Tang BS, Wu AK, et al. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect* 2004;49:262–73.
59. Sung JJ, Wu A, Joynt GM, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax* 2004;59:414–20.
60. Rohde G, Schultze-Werninghaus G, Bauer TT. [Treatment for viral respiratory infections: principles of action, strategies, and future prospects.] *Internist (Berl)* 2004;45:468–75, Comment in: *Internist (Berl)* 2005;46:474; author reply 474, 476.
61. Du L, He Y, Wang Y, et al. Recombinant adeno-associated virus expressing the receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus S protein elicits neutralizing antibodies: implication for developing SARS vaccines. *Virology* 2006;353:6–16.
62. See RH, Zakhartchouk AN, Petrie M, et al. Comparative evaluation of two severe acute respiratory syndrome (SARS) vaccine candidates in mice challenged with SARS coronavirus. *J Gen Virol* 2006;87:641–50.
63. Pitman RJ, Cooper BS, Trotter CL, et al. Entry screening for severe acute respiratory syndrome (SARS) or influenza: policy evaluation. *BMJ* 2005;331:1242–3.
64. Glass K, Becker NG. Evaluation of measures to reduce international spread of SARS. *Epidemiol Infect* 2006;134:1092–101.
65. Shaw K. The 2003 SARS outbreak and its impact on infection control practices. *Public Health* 2006;120:8–14.
66. Köhler D, Karg O, Lorenz J, et al. Empfehlung zur Behandlung respiratorischer Komplikationen bei einer Viruspandemie. *Pneumologie* 2005;59:720–4.
67. Gillissen A, Ruf BR. Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS). *Med Klin* 2003;98:319–25, Comment in: *Med Klin* 2003;98:318.

**Korrespondenzanschrift**

*Priv.-Doz. Dr. Gerhard Hoheisel  
Pneumologisch-Allergologische Praxis  
August-Bebel-Straße 69  
04275 Leipzig  
Telefon (+49/341) 3910-660  
Fax -661  
E-Mail: gerhard.hoheisel@t-online.de*