

Viruserkrankungen



Lerntag 32

© R. Erhart/Thieme

1 Erreger

1.1 Auffrischer: Viren

Definition: Ein Virus ist die kleinste bekannte infektiöse Einheit. Es besteht aus Nukleinsäure, Proteinen und manchmal auch Lipiden. Zusammen bilden diese Bausteine das sog. **Virion**, also das extrazelluläre, **morphologisch** charakterisierte Partikel. Der Begriff **Virus** schließt zusätzlich noch das **infektiöse Prinzip** des Virions mit ein.

Wichtige charakteristische Merkmale von Viren sind:

- Ein Viruspartikel enthält **entweder RNA oder DNA**, niemals beide Arten von Nukleinsäure gleichzeitig.
- Viren können sich **nicht selbst vermehren**. Sie benötigen dazu eine Wirtszelle mit ihren Syntheseleistungen.
- Viren haben **keinen eigenen Stoffwechsel**.

1.1.1 Struktur

Kapsid und Nukleoid: Die Grundstruktur eines Virus besteht aus einer (oft symmetrischen) Proteinhülle, dem **Kapsid**, das aus vielen einzelnen Proteinmonomeren (**Kapsomere**) zusammengesetzt ist. Innerhalb der Hülle befindet sich das **Nukleoid**, das aus Nukleinsäure besteht. Diese kann als RNA oder DNA, einzelsträngig (ss) oder doppelsträngig (ds) vorliegen.

Nukleokapsid und Envelope: Nukleoid und Kapsid bilden zusammen das **Nukleokapsid**. Dieses ist oft noch von einer weiteren Hülle, dem **Envelope**, umgeben. Der Envelope besteht aus Kohlehydraten, Proteinen und Lipiden in variabler Zusammensetzung. Der Lipidgehalt kann bis zu 40% betragen. Die Lipide stammen aus der Membran der Wirtszelle, die das Virus bei der Freisetzung „mitgenommen“ hat.

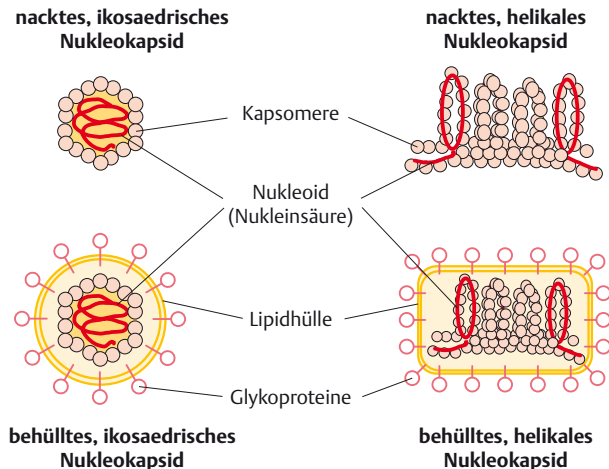


Abb. 1.1 Strukturen von Viruspartikeln. Die meisten Viren haben entweder eine ikosaedrische oder eine helikale Form. [Quelle: Hof, Schlüter, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2022]

Spikes: Die Glykoproteinfortsätze des Envelopes (Spikes) helfen dem Virus bei der Anheftung an die Wirtszelle, bei der Penetration und der Freisetzung des Genoms in die Wirtszelle. Auch Hämagglutination und Hämolyse können von ihnen verursacht werden. Manche haben enzymatische Funktion (z. B. Neuraminidaseaktivität).

Die Antigenität eines Virus wird durch die Proteine seines Kapsids bzw. seines Envelopes bestimmt. Über diese Proteine können die Viren identifiziert und in verschiedene Serotypen eingeteilt werden.

Defekte Viren: Nach mehreren Zellpassagen können defekte Viren auftreten. Ihnen fehlt ein Teil ihres Genoms, weshalb sie nicht mehr selbst einen Infektionszyklus beginnen können. Sie benötigen ein sogenanntes **Helfervirus**, mit dem zusammen sie die Wirtszelle befallen und das dann die fehlenden Funktionen für die Infektion beisteuert.

1.1.2 Klassifikation und Systematik

Viren werden nach folgenden Merkmalen klassifiziert:

- Nukleinsäure: **DNA oder RNA**
- Nukleinsäure: **Einzelstrang (ss)** oder **Doppelstrang (ds)**
- Hülle: **Envelope** vorhanden oder nicht.

DNA liegt meistens doppelsträngig, RNA in der Regel einzelsträngig vor. Bei einzelsträngiger Nukleinsäure muss unterschieden werden, ob der codierende (+)-Strang oder der nicht codierende (-)-Strang im Virus vorhanden ist (**Polarität**). Liegt der nicht codierende (-)-Strang vor, wird entweder eine virale oder eine wirtseigene Transkriptase zur Herstellung der mRNA benötigt.

Analog zur Klassifikation anderer Lebewesen, folgt die Taxonomie der Viren folgender Systematik:

(...)

(...)* Klasse (...ica)

* Ordnung (...virales)

* Familie (...viridae)

* Unterfamilie (...virinae)

* Gattung/Genus (...virus)

* Art (referierend auf hervorgerufene Krankheit oder Wirt).

1.1.3 Replikation

Viren sind **obligate Zellparasiten** und benutzen den Syntheseparat ihrer Wirtszellen, um sich zu vermehren. Die typische Infektion einer Zelle mit anschließender Vermehrung des Virus in der Zelle verläuft in mehreren Schritten:

- **Adsorption:** Das Viruspartikel heftet sich an die Oberfläche seiner Wirtszelle an.
- **Penetration:** Es dringt in die Wirtszelle ein, indem es entweder phagozytotisch aufgenommen wird oder sein Genom durch die Zellmembran in die Wirtszelle injiziert.
- **Uncoating:** Freisetzung des Virusgenoms aus dem Viruspartikel in das Zytoplasma der Wirtszelle
- **Biosynthese:** Die Wirtszelle wird durch das virale Genom umprogrammiert und synthetisiert große Mengen an viralen Nucleinsäuren und viralen Proteinen.
- **Reifung:** Virale DNA und virale Proteine assemblieren sich innerhalb der Wirtszelle zu vollständigen Viruspartikeln.
- **Freisetzung:** Die reifen Viruspartikel werden freigesetzt. Dies geschieht entweder durch **Lyse** der Zelle oder durch sog. **Budding** (Ausknospen). Beim Budding werden die viralen Hüllproteine über den Golgi-Apparat in die Zellmembran der Wirtszelle transportiert. Die viralen Nucleokapside heften sich von innen an ihre Hüllproteine und schnüren sich dann durch Ausstülpung der Zellmembran nach außen ab.

Beim Budding erwirbt die Zellmembran der Wirtszelle virale Eigenschaften (durch Einbau von viralen Hüllproteinen), welche zur HämadSORption oder auch zur Bindung infizierter Zellen an benachbarte nicht infizierte Zellen führen kann. Dadurch wird die Verbreitung des Virus noch beschleunigt.

1.1.4 Genetik

Mutation: Bei allen Viren kommen Mutationen vor. Es gibt **Punktmutationen** und Mutationen größerer **Genomabschnitte**. Sie können spontan erfolgen oder physikalisch-chemisch induziert werden. Wird die Virulenz eines Virus durch eine Mutation beeinträchtigt, spricht man von **Attenuierung**. Durch Attenuierung geschwächte Viren werden oft als **Lebendimpfstoff** eingesetzt.

Rekombination: Viren, die dieselbe Zelle infiziert haben, können untereinander Erbmaterial austauschen und dabei ihr Genom neu kombinieren. Dabei entstehen neue veränderte Viren.

Reassortment: Bei einem segmentiert vorliegenden Genom können ganze Segmente des Genoms besonders einfach ausgetauscht werden. Dieser Austausch kann bis zu 20% des Genoms betreffen. Oft kommt es dabei auch zur Rekombination von humanen und animalen Viren und es entstehen neue Viren, mit erheblichen Konsequenzen für das Immunsystem des Wirtsorganismus. Man spricht dann auch von **Antigenshift**. Antigenshift ist die Ursache für die immer wieder auftretenden Pandemien der Influenza.

Antigendrift: Bei der Antigendrift sind nur kleine Teile des Genoms betroffen. In der Regel handelt es sich um Punktmutationen, die ein einzelnes Antigen nur leicht variieren. Das variierte Antigen kann dann das Immunsystem des Wirtsorganismus unterlaufen.

Übertragung von Onkogenen durch Retroviren: Retroviren können infizierte Zellen in verschiedener Art transformieren.

Transduzierende Retroviren: enthalten virale Onkogene (*v-onc*) mit Sequenzhomologie zu Wirtszellgenen, entstanden durch Rekombination mit zellulären Protoonkogenen (*c-onc*); am bekanntesten ist das Rous-Sarkom-Virus mit *v-scr*, klinisch relevant ist z. B. bei Hauskatzen das feline Leukämievirus (FeLV).

Retroviren mit cis-aktivierenden Eigenschaften: Durch Integration des Virus ins Wirtsgenom kommt es zur Veränderung der Funktion oder Expression zellulärer Gene wie *c-myc*, die als chronisch bzw. slow-acting Tumorigen fungieren (z. B. das murine Leukämievirus).

Retroviren mit trans-aktivierenden Eigenschaften: Durch transkriptionelle Aktivierung kommt es zur Onkogenese (z. B. Retroviren aus dem Genus Deltaretrovirus, HTLV-1).

Endogene Retroviren: Diese sind von den o. g. exogenen Retroviren abzugrenzen. Ca. 8% des humanen Genoms besteht aus Sequenzen viralen Ursprungs, die Relikte zurückliegender Infektionen in Primatenvorfahren des Menschen vor bis zu 100 Mio. Jahren darstellen.

Zu den für den Menschen wichtigen Onkoviren (=Viren, die Krebs hervorrufen können) im weiteren Sinne zählen:

- humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I (S.21)
- Hepatitis-B-Virus (S.28)
- Hepatitis-C-Virus (S.22)
- Epstein-Barr-Virus (S.26)
- humane Papillomviren (S.24) (HPV)
- humanes Herpesvirus (S.25) Typ 8 (HHV-8)
- Merkelzell-Polyomavirus (S.24) (MCPyV).

1.1.5 Klinische Manifestation wichtiger Virusinfektionen

Tab. 1.1 Klinische Manifestationen viraler Infektionen

klinische Manifestationen	Virusgattung	Nukleinsäure	klinische Proben
Myokarditis, Perikarditis	Enterovirus (S. 10)	RNA	Rachensekret, Rektalabstrich, Stuhl
	Mastadenovirus (S. 23) (Adenoviren)	DNA	Nasopharynxsekret, Rachensekret
Enzephalitis, Meningitis	Alphavirus (S. 12) (Ross-River-Virus u. a.)	RNA	Serum, Liquor
	Flavivirus (S. 21) (TBEV, DENV, WNV u. a.)	RNA	Serum, Liquor
	Enterovirus (S. 10)	RNA	Rachensekret, Fäzes, Liquor
	Mumpsvirus (S. 17)	RNA	Rachensekret, Liquor, Urin
	Lentivirus (S. 20) (HIV-1, HIV-2 (S. 20))	RNA	Liquor, Blut
	Herpes-simplex-Virus (S. 25)	DNA	Rachensekret, Liquor
	Lyssavirus (S. 18) (Tollwutvirus, EBLV1 u. a.)	RNA	Speichel, Hirnautopsie
	Polyomavirus (S. 24)/JCPyV	DNA	Liquor, Hirnbiopsie
	Arenavirus (S. 19) (LCMV (S. 19), Lassa-Virus (LASV) (S. 19) u. a.)	RNA	Liquor, Serum
prä- und perinatale Komplikationen	Zytomegalievirus (S. 27)	DNA	Blut, Rachensekret, Urin
	Herpes-simplex-Virus (S. 25) (HSV-1, HSV-2)	DNA	Blut, Rachensekret, Hautvesikelflüssigkeit, Liquor
	Varicella-zoster-Virus (S. 26)	DNA	Blut, Hautvesikelflüssigkeit, Liquor
	Orthohepadnavirus (Hepatitis-B-Virus (S. 28))	DNA	Blut
	Erythrovirus/B19-Virus (S. 28)	DNA	Blut
	Rötelnvirus (S. 13)	RNA	Rachensekret, Urin, Liquor
Konjunktivitis	Mastadenovirus (S. 23)/Adenovirus Typ 8, 19 u. a.	DNA	Konjunktivalabstriche
	Herpes-simplex-Virus (S. 25)	DNA	Konjunktivalabstriche
vesikuläre Hautläsionen	Herpes-simplex-Virus (S. 25)	DNA	Vesikelflüssigkeit
	Enterovirus (S. 10)	RNA	Vesikelflüssigkeit
makulopapulöse Hautläsionen	Varicella-zoster-Virus (S. 26)	DNA	Vesikelflüssigkeit, Blut
	humanes Herpesvirus 6 (S. 27)	DNA	Blut
	Enterovirus (S. 10)	RNA	Rachensekret, Rektalabstrich, Stuhl
	Masernvirus (S. 17)	RNA	Rachen- und respiratorische Sekrete, Urin
	Rötelnvirus (S. 13)	RNA	Rachen- und respiratorische Sekrete, Urin
gastrointestinale Komplikationen	Mastadenovirus (S. 23)/AdV-40, -41	DNA	Rektalabstrich, Stuhl
	Rotavirus (S. 23)	RNA	Stuhl
	Zytomegalievirus (S. 27)	DNA	Kolonbiopsie
genitale Läsionen und Warzen	Herpes-simplex-Virus (S. 25)	DNA	Vesikelinhalt
	Papillomavirus (S. 24)	DNA	Gewebeprobe
Hepatitis	Hepatovirus (Hepatitis-A-Virus (S. 11))	RNA	Blut
	Orthohepadnavirus (Hepatitis-B-Virus (S. 28))	DNA	Blut
	Hepacivirus (S. 22)/Hepatitis-C-Virus G1a u. a.	RNA	Blut
	Hepevirus/Hepatitis-E-Virus (S. 12)	RNA	Blut
Parotitis, Orchitis	Epstein-Barr-Virus (S. 26)	DNA	Blut

Tab. 1.1 Fortsetzung

klinische Manifestationen	Virusgattung	Nukleinsäure	klinische Proben
Parotitis, Orchitis, respiratorische Komplikationen	Mumpsvirus (S. 17)	RNA	Speichel, Rachensekret, Urin
	Influenzavirus A	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Mastadenovirus (S. 23)	DNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Zytomegalievirus (S. 27)	DNA	Bronchoalveolarlavage
	Paramyxovirus (S. 17)	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Mumpsvirus (S. 17)	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Pneumovirus	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
undifferenziertes Fieber	Rhinovirus (S. 11)	RNA	Rachen- und Nasopharynxsekret
	Zytomegalievirus (S. 27)	DNA	Blut, Urin
	Lymphocryptovirus (S. 26)	DNA	Blut
	Lentivirus (S. 20)	RNA	Blut
	Enterovirus (S. 10)	RNA	Blut, Rachensekret, Rektalabstrich, Stuhl
urologische/nephrologische Probleme	Flavivirus (S. 21)	RNA	Blut
	Mastadenovirus (S. 23)	DNA	Urin

nach Hof, Dörries, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2017

1.2 PicoRNAviridae

1.2.1 Klassifikation

Picornaviren sind Viren mit linearer ssRNA. Sie besitzen keine Hülle und haben eine ikosaedrische Symmetrie.

Tab. 1.2 Humanpathogene Picornaviren

Gattung	Art
Enterovirus (S. 10) (humane Enteroviren HEV-Gruppen A–G)	Poliovirus (S. 10), ECHO-Virus (S. 10), Coxsackie-Viren (S. 10), Enteroviren, Rhinovirus A (1, 2, 7 u. a.), Rhinovirus B (3, 14, 72)
Cardiovirus	Encephalomyocarditis-Virus
Aphthovirus	Maul- und Klauenseuche-Virus
Hepatovirus	Hepatitis-A-Virus (S. 11)

1.2.2 Enterovirus

Die humanen Enteroviren (HEV) teilen sich in die Gruppen A–G auf. Zusätzlich zählen zu den Enteroviren auch die Rhinoviren A, B und C. Die ehemals als Coxsackie-A-Virus und Coxsackie-B-Virus bezeichneten Gruppen und die ECHO-Viren sind ebenfalls in dieser Gruppen der Enteroviren verortet. Auch das Poliovirus (PV) 1, PV2 und PV3 fallen nun in Gruppe Enterovirus C.

Poliovirus:

Klassifikation: Es gibt 3 Serotypen des Poliovirus. Jeder einzelne kann Polio verursachen. Ein Schutz besteht erst, wenn gegen alle 3 Serotypen immunisiert wurde.

Klinik: Poliomyelitis (Kinderlähmung).

Pathogenese: Nach oraler Infektion vermehrt sich das Virus in den Zellen des Oropharynx, des Intestinaltrakts und der mesenterialen Lymphknoten und erreicht dann die motorischen Neuronen des ZNS, die es zytolytisch zerstört. Die Poliomyelitisviren können zum Untergang **motorischer Vorderhornzellen** in der grauen Substanz des Rückenmarks führen.

Nachweis: durch Isolierung in Zellkulturen aus Rachenspülwasser, Stuhl, Blut oder Liquor mithilfe der PCR. Außerdem können neutralisierende Antikörper nachgewiesen werden.

Epidemiologie: Die Infektion erfolgt fäkal-oral durch kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel.

Meldepflicht: Nach § 6 IfSG und § 7 IfSG besteht eine namentliche Meldepflicht.

Enteroviren mit polioähnlichen Krankheitsbildern (EV-D68, EV-A71):

Pathogenese: Zumeist verlaufen Enterovirusinfektionen asymptomatisch. Das Erkrankungsspektrum ist breit und reicht von milder fieberhafter Erkrankung, viralem Exanthem und respiratorischer Infektion, Hand-Fuß-Mund-Krankheit (**HFMD**), über Myokarditis bis zu Meningitis, Enzephalitis und in seltenen Fällen schwerer akut schlaffer Myelitis (*acute flaccid myelitis*, AFM) oder akut schlaffer Lähmung (*acute flaccid paralysis*, AFP).

Prophylaxe: Impfstoffe sind verfügbar: ein inaktivierter, monovalenter **EV-A71-Impfstoff** (ausgerichtet auf in China dominierende Genogruppen) ist **in China verfügbar** und hat sich in der Prävention nichtschwerer **HFMD** durch EV-A71 bei 6–71 Monate alten Kindern als effektiv erwiesen.

Epidemiologie: Durch die nahezu weltweite Polioeradikation rücken andere Non-Polio-Enteroviren (NPEV) als Ursache polioähnlicher Erkrankungen in den Vordergrund. Hierzu zählen vor allem EV-D68 und EV-A71, durch die auch Ausbrüche verursacht wurden.

ECHO- und Coxsackie-Viren:

Klassifikation: ECHO steht für „enteric cytopathogenic human orphan“ und bezeichnet alle Enteroviren, die in Zellkulturen zytopathogen wirken. Als „orphan“ werden humane Viren bezeichnet, die keiner Krankheit zugeordnet werden können.

Coxsackie-Viren werden in 2 Gruppen eingeteilt: Coxsackie A und B.

Klinik: ECHO- und Coxsackie-A- und Coxsackie-B-Viren gelten als der häufigste virale Erreger der **Myokarditis** beim Immunkompetenten. Coxsackie-B- und ECHO-Virus-Infektionen sind die häufigsten **Enterovirusinfektionen bei Neugeborenen**.

Weitere Krankheitsbilder sind: epidemische Myalgie, Infektionen des Respirationstrakts und Rachenraums, Hepatitis, Herpangina, **HFMD** (Hand-Fuß-Mund-Krankheit), Morbus Bornholm, polyomyelitisähnliche Erkrankungen (S.10), „Sommergrippe“, Orchitiden, eine mögliche Rolle als externer Trigger des Diabetes mellitus Typ 1 wird postuliert.

Pathogenese: Das Virus erreicht nach Vermehrung im lymphatischen Gewebe des Oropharynx und Darms durch hämatogene Streuung seine Zielorgane.

Nachweis: Die Anzucht der Viren ist aufwendig und nicht praktikabel, ist aber zur Typenbestimmung notwendig. Im Schnelltest können Enteroviren über **RT-PCR** aus Stuhlproben, Rachenabstrichen und Bläscheninhalt, Endomyokardbiopsie, bei ZNS-Manifestation auch aus Liquor nachgewiesen werden. Aus Stuhl gelingt der Erregernachweis in den ersten 1–2 Erkrankungswochen zu ca. 80 %.

Therapie und Prophylaxe: Es ist keine kausale Therapie vorhanden; eine Prophylaxe ist nicht möglich.

Epidemiologie: Die Infektion wird fäkal-oral durch Schmierinfektion übertragen.

Rhinovirus:

Klinik: Erreger von oberen Atemwegserkrankungen (*common cold*), Bronchiolitis, Otitis media, Sinusitis, Exazerbationen chronischer Atemwegserkrankungen (Asthma, COPD, selten auch Pneumonie). Häufig kommen bakterielle Superinfektionen vor.

Pathogenese: Das Virus ruft innerhalb von 48 h nach Eindringen fokale Zerstörungen des Schleimhautepithels hervor. Selten kommt eine Abwanderung in tiefere Regionen vor (Bronchitis oder Bronchopneumonie bei Kindern).

Nachweis: durch RT-PCR (häufig nur als „Rhino-/Enteroviren“-Nachweis).

Vorsicht: Der Nachweis der Viren ist bei prolongierter Virusfreisetzung nicht gleichbedeutend mit einer Infektionsdiagnose.

Therapie und Prophylaxe: symptomatisch; keine gezielte Prophylaxe (z. B. Schutzimpfung) möglich → Exposition vermeiden.

Krankheitsfolgen: Eine überstandene Infektion verleiht eine serotypspezifische Immunität. Bei über 160 verschiedenen Typen mit 3 Spezies (RV-A, RV-B, RV-C) ist eine Neuinfektion also durchaus möglich.

Epidemiologie: Rhinoviren sind weltweit verbreitet. Sie sind eine der Hauptursachen (nach RSV (S.18)) für **Bronchiolitis bei Säuglingen** und der häufigste Erreger bei Kindern im Alter von 1–2 Jahren mit *Wheezing*, was mit der späteren Entwicklung von Asthma in Verbindung gebracht wird. Ihre Übertragung erfolgt durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion von Mensch zu Mensch.

1.2.3 Hepatovirus

Synonyme: Hepatitis-A-Virus, HAV

Klassifikation: Hepatovirus A (Hepatitis-A-Virus), HAV ist ein unbehülltes RNA-Virus aus der Familie der Picornaviridae der Gattung Hepatovirus. Es ist das einzige humanpathogene Hepatovirus.

Klinik: Hepatitis A.

Pathogenese: Das Virus wird oral aufgenommen und gelangt über den Gastrointestinaltrakt und die Pfortader in die Hepatozyten. In den Hepatozyten repliziert sich das Virus nichtzytopathisch. In der Leber entstehende Nekrosen werden durch die zelluläre Immunantwort des Wirts verursacht. Die neu gebildeten Virenpartikel erreichen über die Galle den Darm und werden im Stuhl ausgeschieden.

Nachweis: über Antikörper im Serum (IgM, IgG). Anti-HAV-IgM im Stuhl (ELISA) oder HAV-RNA (PCR) im Stuhl oder Blut können bereits vor Ausbruch der Krankheit nachgewiesen werden und beweisen eine frische Infektion, Anti-HAV-IgG im Serum beweist eine frühere Infektion.

Epidemiologie: HAV ist weltweit verbreitet. Die Übertragung erfolgt v. a. oral durch kontaminiertes Wasser und durch kontaminierte Lebensmittel.

Meldepflicht: Gemäß § 6, § 7 und § 34 IfSG besteht eine namentliche Meldepflicht.

IMPP-Fakten



! Das Hepatitis-A-Virus gehört zur Familie der **Picornaviridae**.

1.3 Calici- und Hepeviridae

1.3.1 Allgemeines

Die beiden wichtigsten humanpathogenen Vertreter sind Norovirus aus der Gattung der Caliciviridae und Hepatitis-E-Virus aus der Gattung der Hepeviridae.

1.3.2 Caliciviridae

Klassifikation: Der wichtigste humanpathogene Vertreter **Norovirus** ist ein Virus ohne Hülle mit linearer (+)-ssRNA. Das Kapsid ist ikosaedrisch und besteht aus einem einzigen Strukturprotein (VP1). Im Kapsid befindet sich ein zweites Strukturprotein, an das 1 oder 2 genomische RNA-Moleküle (gRNA) angelagert sind.

Noroviren weisen eine ausgeprägte Genomvariabilität auf. Durch genetische Unterschiede in der Polymerase- und Kapsidregion unterteilt man 5 Genogruppen (GG I–V), die Genogruppen I und II werden wiederum in wenigstens 20 Genotypen aufgeschlüsselt.

Klinik: Norovirusinfektion (S.46).

Pathogenese: Das Norovirus befällt die oberste Epithelschicht der Mukosa im Jejunum und repliziert sich dort. Dies führt zu einer **Schädigung der enteralen Mukosa**, v. a. der Mikrovilli, die jedoch nur wenige Tage anhält.

Nachweis: Antigennachweis (ELISA) oder **RT-PCR** aus dem Stuhl. Auch der elektronenmikroskopische Nachweis ist möglich.

Epidemiologie: Das Norovirus ist **hoch ansteckend!** Übertragung fäkal-oral durch kontaminierte Lebensmittel oder verseuchtes Wasser.

Meldepflicht: Gemäß § 6 und § 7 IfSG besteht eine namentliche Meldepflicht.

1.3.3 Hepeviridae

Klassifikation: Die Familie der Hepeviridae enthält die beiden Gattungen Piscihepevirus und Orthohepevirus. Der wichtigste humanpathogene Vertreter ist das **Orthohepevirus A** (HEV, früher **Hepatitis-E-Virus**). Es handelt sich um ein Virus ohne Hülle mit linearer ssRNA. Das Kapsid ist ikosaedrisch und besteht aus 1 Kapsidprotein. Es gibt 4 bekannte **Genotypen**. Für den in Deutschland überwiegend vorkommenden HEV-Genotyp 3 und den in Asien beheimateten Genotyp 4 stellen das Hausschwein und Wildschwein das vermutliche tierische Reservoir dar. Für die hauptsächlich in Asien und Afrika anzutreffenden Genotypen 1 und 2 ist der Mensch das einzige bekannte Reservoir.

Klinik: Hepatitis E.

Pathogenese: noch nicht hinreichend geklärt. Das Virus gelangt in die Leber und nach Replikation über die Gallengänge in den Darm. Im Portalbereich zeigen sich Nekrosen und aufgeblähte Hepatozyten. Auch der Immunantwort wird eine pathogene Komponente zugeschrieben.

Nachweis: **serologisch** (Anti-HEV-IgM, Anti-HEV-IgG) oder durch **RT-PCR** (HEV-RNA).

Epidemiologie: Übertragung erfolgt fäkal-oral meist über kontaminiertes Trinkwasser.

Meldepflicht: Gemäß IfSG § 6 und § 7 besteht eine namentliche Meldepflicht.

IMPP-Fakten



! Norovirus-RNA kann mit der **RT-PCR** nachgewiesen werden.

1.4 Filo-, Toga- und Matonaviridae

1.4.1 Filoviridae

Klassifikation: Filoviren sind Viren mit linearer ssRNA. Sie sind kubisch und haben eine Hülle.

Es gibt 2 (sehr gefährliche) humanpathogene Gattungen: Das **Marburg-Virus** (Marburg Virus, Ravn Virus), welches in Zentralafrika vorkommt, und das **Ebola-Virus** mit 6 Spezies in Zaire, Bundibugyo, Sudan, Tai Forest, Reston und Bombali.

Marburg-Virus und Ebola-Virus:

Klinik: Starkes **hämorrhagisches Fieber** mit Verbrauchskoagulopathie, massiven Organ- und Hautblutungen, die terminal zum Exitus im Schockzustand führen.

Pathogenese: nur teilweise geklärt. Möglicherweise werden Makrophagen infiziert, die vermehrt systemisch wirkende Zytokine ausschütten. Dadurch können erhöhte Gefäßpermeabilität, interstitielle pulmonale Ödeme, Fehlfunktionen der Nierentubuli und Schock-Syndrom entstehen.

Nachweis: durch Isolierung und Anzucht. Außerdem kommen RT-PCR und serologische Methoden zum Einsatz.

Vorsicht: Der Nachweis darf nur im Hochsicherheitslabor durchgeführt werden.

Therapie: Bisher kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen: Die Letalitätsrate bei Marburg-Virus liegt bei ca. 50% (24–88%), bei Ebola-Virus bei ca. 50% (25–90% bei den letzten Ausbrüchen).

Epidemiologie: Seit der Entdeckung gab es mehr als 40 Ausbrüche. In Westafrika gab es 2014–2016 den bisher größten Ebola-Ausbruch der Geschichte. In den betroffenen Ländern erkrankten 28 616 Menschen und 11 310 Menschen starben. Bei dem Ebola-Ausbruch im Kongo 2018–2019 sind 3431 Menschen erkrankt und 2253 Menschen gestorben.

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Schmierinfektion. Als Infektionsquelle gelten Affen, das Reservoir ist unbekannt.

Meldepflicht: Der Verdacht auf, Erkrankung an und Tod durch virusbedingtes hämorrhagisches Fieber (VHF) sind nach § 6 IfSG meldepflichtig. Ebenso ist der direkte oder indirekte Nachweis der Erreger, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen, nach § 7 IfSG meldepflichtig.

1.4.2 Togaviridae

Klassifikation: Togaviren sind Viren mit linearer ssRNA. Ihre RNA ist in ein ikosaedrisches Kapsid verpackt, und sie haben eine Hülle.

Es gibt nur das Genus **Alphavirus** mit > 30 Spezies. Sie werden in der Regel durch Vektoren übertragen (Arboviren, arthropode born virus). Alphaviren werden eingeteilt in

- die der Neuen Welt (meist enzephalitogen) und
- die der Alten Welt (meist arthritogen).

Das bis 2019 zur Familie der Togaviridae gezählte Genus Rubivirus (mit der einzigen Spezies: Rubellavirus) wird nun der Familie der Matonaviridae zugeordnet.

Klinik: Enzephalitis, Arthritis mit grippeähnlicher Symptomatik, in der Regel vektorübertragene Arbovirosen.

Nachweis: Antigennachweis, PCR oder Erregernachweis (durch Anzucht, nur in Speziallaboren).

Therapie: Kausal nicht möglich.

Krankheitsfolgen: In manchen Fällen (z.B. EEEV) Letalität nach wenigen Tagen bis zu 70%. Chikungunya-Fieber kann zu chronischer Polyarthralgie (Gelenksbeschwerden > 6 Wochen) führen.

Prophylaxe: Vermeiden von Insektenstichen. Vakzine sind erst in der Phase der klinischen Testung.

Epidemiologie: Alphaviren werden durch blutsaugende Vektoren auf den Menschen übertragen. Infektionen sind in Europa selten, müssen aber als Reiseerkrankung berücksichtigt werden. Mit der zunehmenden Ausbreitung von Vektoren (z.B. Aedes albopictus) kann es auch in Europa zu einer möglichen Zunahme von Alphaviren kommen.

Im Jahr 2018 wurden dem RKI 26 importierte Chikungunyavirus-Erkrankungen in Deutschland übermittelt.

Meldepflicht: Erkrankung an und Tod durch virusbedingte Meningoenzephalitiden und Verdacht auf, Erkrankung an und Tod durch virusbedingtes hämorrhagisches Fieber sind nach § 6 IfSG meldepflichtig, ebenso der direkte oder indirekte Virusnachweis nach § 7 IfSG.

Gemäß § 7 IfSG ist der direkte oder indirekte Nachweis von Chikungunya-Virus, Dengue-Virus, West-Nil-Virus, Zika-Virus und sonstigen Arboviren namentlich meldepflichtig.

1.4.3 Matonaviridae

Klassifikation: Matonaviren sind Viren mit linearer ssRNA. Ihr Nukleokapsid ist kubisch und sie haben eine Hülle. Diese Familie wurde 2019 in Abgrenzung zur Familie der Togaviridae neu begründet. Es gibt nur das Genus **Rubellavirus**.

Klinik: Röteln; konnatale Infektion mit Embryopathien wie dem Gregg-Syndrom.

Pathogenese: Bei der postnatalen Infektion dringt das Virus in den Respirationstrakt ein und befällt die regionalen Lymphknoten des Respirationstrakts. Dort vermehrt es sich weiter und es kommt zu einer Virämie. Durch die hämatogene Streuung gelangt es ca. 10 Tage nach dem Eindringen in den Körper in die Haut, wo es die typischen Exantheme hervorruft. Auch eine konnatale Infektion ist möglich.

Nachweis: RT-PCR, Antikörpernachweis mit ELISA (IgG, IgM), IgG-Avidität, Immunoblot oder Hämagglutinationshemmtest.

Epidemiologie: Die Erkrankung ist weltweit verbreitet. Bis zum 10. Lebensjahr sind, ohne eine allgemeine Impfung, ca. die Hälfte aller Kinder betroffen.

Meldepflicht: Nach § 6 IfSG und § 7 besteht eine namentliche Meldepflicht.

1.5 Coronaviridae

Coronaviren (S.13) sind RNA-Viren. Es sind zwei humanpathogene Arten (Torovirus und Coronavirus) bekannt, wobei nur das Coronavirus humanmedizinisch relevant ist.

Es gibt 4 relativ harmlose Coronavirusgattungen, die weltweit endemisch vorkommen und milde respiratorische Infektionen verursachen.

Die Coronaviren **SARS-CoV**, **MERS-CoV** und **SARS-CoV-2** sind Viren, die in den letzten 20 Jahren zu schweren Ausbrüchen, Epidemien und Pandemien geführt haben.

Sars-CoV verursachte 2003/2004 in China eine Epidemie mit **SARS** (severe acute respiratory syndrome), konnte aber seit 2004 nicht mehr nachgewiesen werden. MERS-CoV ist der Erreger von MERS (Middle East respiratory syndrome) und wurde 2012 in Saudi-Arabien nachgewiesen, hat die arabische Halbinsel aber nur sporadisch verlassen. SARS-CoV-2 wurde im Dezember 2019 in Wuhan/China identifiziert und ist für die Pandemie von COVID-19 verantwortlich.

SARS-CoV, **MERS-CoV** und **SARS-CoV-2** werden hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion übertragen und verursachen Atemwegs- bzw. Lungeninfektionen mit sehr unterschiedlichen Verläufen, die von asymptomatisch bis zu schwerem Lungen- oder Organversagen und dem Tod führen können.

1.5.1 Klassifikation und Aufbau

Coronaviren sind Viren mit linearer **ss(+)-RNA**. Das Virus hat eine Hülle, das Nukleokapsid eine helikale Struktur. Es gibt 2 humanpathogene Arten: **Coronavirus** und **Torovirus** (i. d. R. tierpathogen, wird hier nicht weiter besprochen).

Von den Coronaviren sind 7 Gattungen humanmedizinisch bedeutend:

- humane Coronaviren HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 und HCoV-NL63
- SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2.

Das Genom der humanpathogenen Coronaviren umfasst ca. 28 000 bis 31 000 Nukleotide, was sie zu den größten bekannten RNA-Viren macht. Zwei Drittel des Genoms codieren für die virale **Replikase/Transkriptase** PP1a und PP1ab, der Rest codiert für die subgenomische **mRNA**, die für die akzessorischen Proteine sowie für die vier Strukturproteine benötigt wird. Zu Letzteren gehören das **Spike-Protein (S)**, das **Envelope-Protein (E)**, das **Membranprotein (M)** und das **Nukleokapsid (N)**.

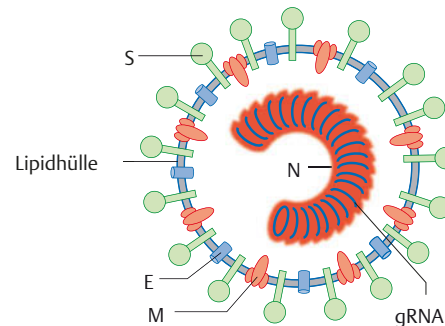


Abb. 1.2 Struktur des humanen Coronavirus NL63. gRNA = genomische RNA, N = Nukleoprotein, M = Matrixprotein, S = Spike-Protein, E = Envelope-Protein. [Quelle: Hof, Schlüter, Dörries, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2022]

1.5.2 Humane (endemische) Coronaviren

Die vier Coronaviren HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 und HCoV-NL63 kommen weltweit endemisch vor und verursachen in der Regel **unkomplizierte akute respiratorische Infektionen**, schwere Verläufe sind selten. Die Infektionen treten gehäuft in der kalten Jahreszeit auf.

Die Viren werden durch **Tröpfcheninfektion** übertragen und infizieren die Zilienzellen des Nasopharynx und es kommt zur Ausschüttung von Interleukinen und Chemokinen, welche die Immunreaktion auslösen. Ein Nachweis ist in der Regel nicht nötig, kann aber durch RT-PCR geführt werden.

1.5.3 SARS-CoV

Synonym: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

Epidemiologie: **SARS-CoV** trat 2002/03 zum ersten Mal auf und verursachte eine weltweite Pandemie. Es war ursprünglich ein zoonotischer Erreger und stammt mit hoher Wahrscheinlichkeit von Fledermäusen aus der chinesischen Provinz Yunnan. Von dort aus breitete es sich weltweit aus. Seit 2004 wurde es nicht mehr nachgewiesen.

In der Mehrheit der Fälle erkrankten Erwachsene, Kinder waren selten betroffen. Die **Inkubationszeit** beträgt im Mittel 5 Tage.

Klinik: **Schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS).**

Pathogenese: Die Übertragung erfolgt ab dem Symptombeginn durch **Tröpfcheninfektion** von Mensch zu Mensch. Das Virus gelangt in der **Lunge** über **ACE2** als Rezeptor in die Wirtszellen. Die Viruslast im Rachen ist gering, daher ist die Ansteckung auch nicht so hoch wie bei SARS-CoV-2 (S.14), welches bereits in den oberen Atemwegen die Zellen befällt.

Nachweis: Der Nachweis des Erregers erfolgt durch RT-PCR.

Therapie und Prophylaxe: Es gibt weder eine kausale Therapie noch eine Prophylaxe (außer der Expositionsprophylaxe).

Meldepflicht: Eine Meldepflicht nach IfSG besteht nicht.

1.5.4 MERS-CoV

Synonym: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

Epidemiologie: MERS-CoV ist war ursprünglich ein zoonotischer Erreger, der zum ersten Mal 2012 bei Patienten auf der Arabischen Halbinsel nachgewiesen wurde. Als Reservoir gilt das Dromedar. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. Die Erkrankungsraten innerhalb von Familien sind niedrig, allerdings hat es in Krankenhäusern schon größere Ausbrüche gegeben. Seit September 2012 bis November 2023 wurden der WHO 2605 Labor-bestätigte Fälle mit 936 Todesfällen berichtet, der Großteil aus Saudi-Arabien; die Case-Fatality-Rate mit ca. 35–40% ist wahrscheinlich eher zu hoch eingeschätzt, da es auch asymptomatische, nicht gemeldete Fälle gibt.

Klinik: Middle East Respiratory Syndrome (MERS)

Pathogenese: Die Übertragung erfolgt durch **Tröpfchen- und Schmierinfektion**. Aufgrund bisheriger epidemiologischer Beobachtungen ist allerdings davon auszugehen, dass das Virus nur schwer von Mensch zu Mensch übertragen wird. Das Virus infiziert hauptsächlich die Alveolarpneumozyten Typ I und II. Als **Rezeptor** dient die **Dipeptidyl-Peptidase 4, DPD4**, die auf der Oberfläche der Pneumozyten exprimiert wird. MERS-CoV unterwandert die Immunreaktion des Körpers u. a. dadurch, dass es keine Ausschüttung von Interferon und nur eine minimale Ausschüttung von Zytokinen induziert. Die Inkubationszeit beträgt weniger als 1 Woche.

Nachweis: Nachweis der viralen RNA aus BAL durch RT-PCR. Serologie (Westernblot, Immunfluoreszenz) ist bisher nur im experimentellen Stadium vorhanden.

Therapie: Kausal nicht möglich.

Prophylaxe: Kein Impfstoff vorhanden. Es ist nur eine Expositionsprophylaxe möglich. Risikopatienten (Menschen mit Vorerkrankungen, Immunsupprimierte) wird empfohlen, sich von Kamelen fernzuhalten.

Meldepflicht: Der direkte oder indirekte Nachweis von MERS-CoV ist nach § 7 IfSG namentlich zu melden, soweit die Nachweise auf eine akute Infektion hinweisen. Des Weiteren sind alle Fälle entsprechend der Falldefinition des RKI gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5a IfSG (Auftreten einer bedrohlichen Krankheit, wenn dies auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist und Krankheitserreger als Ursache in Betracht kommen, die nicht in § 7 genannt sind), namentlich zu melden.

Darüber hinaus stellt das Gesundheitsamt gemäß § 25 Abs. 1 IfSG ggf. eigene Ermittlungen an.

1.5.5 SARS-CoV-2

Synonym: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Epidemiologie: SARS-CoV-2 trat im Dezember 2019 zum ersten Mal in Wuhan in China auf und wurde im Januar 2020 als Coronavirus identifiziert. Es ist für die **COVID-19-Pandemie** verantwortlich, die von der WHO bis Mai 2023 global mit sehr hohem Risiko (internationaler Gesundheitsnotstand) eingestuft wurde.

SARS-CoV2 wurde vom Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) vorläufig in Risikostufe BLS3 eingestuft.

Wichtige Virusvarianten: Seit Dezember 2020 sind Virusvarianten bekannt geworden, die sich aufgrund ihrer Mutationen hinsichtlich der Ansteckungsgefahr und dem Risiko für ausgeprägtere klinische Verläufe vom Wildtyp unterscheiden können. Die derzeit vorherrschende Virusvariante ist die Omikron-Variante.

Struktur: Die Struktur des SARS-CoV-2 entspricht der allgemeinen Struktur der Coronaviren. Zusätzlich besitzt es eine **Hämagglutinin-Esterase (HE)**.

Replikationszyklus: Der Eintritt des Virus in die Wirtszelle erfolgt mithilfe des **Spike-Proteins**, einem heterotrimeren Glykoprotein, das aus den beiden Untereinheiten S_1 und S_2 besteht. S_1 bindet an das **Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2)**, das auf der Wirtszelle als Rezeptor dient, während S_2 für die Fusion verantwortlich ist.

Nachdem das Virus mithilfe des S-Proteins an den Rezeptor ACE2 gebunden hat, findet im S-Protein eine Konformationsänderung statt. Dadurch wird die sogenannte **S2'-Site** in der S_2 -Untereinheit freigelegt und kann durch eine Protease, die auf der

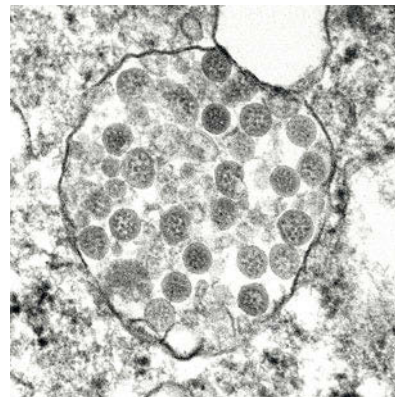
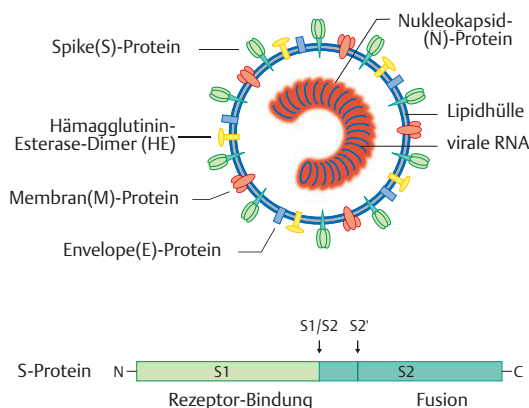


Abb. 1.3 Aufbau des SARS-CoV-2 und Struktur des S-Proteins. Die Struktur des SARS-CoV-2 entspricht der allgemeinen Struktur der Coronaviren. Zusätzlich besitzt SARS-CoV-2 eine **Hämagglutinin-Esterase**. Das S-Protein hat zwei Untereinheiten: S_1 und S_2 . Am Übergang zwischen der S_1 - und S_2 -Untereinheit liegt die Furin-Schnittstelle S_1/S_2' , die bei vielen Coronaviren noch während der Virussyntese gespalten wird. In der S_2 -Untereinheit befindet sich die S_2' -Site, an der das S-Protein nach der Bindung an den Rezeptor ACE2 von der Wirtspolypeptidase TMPRSS2 geschnitten wird. Erst dann kann das Virus mit der Wirtszelle fusionieren. **Rechts:** Elektronenmikroskopische Aufnahme von SARS-CoV-2-Partikeln. In dieser Aufnahme kann man mehrere Virionen innerhalb einer ER- oder Golgi-Zisterne erkennen. Die Viruspartikel, die schwarze Punkte enthalten, zeigen einen Querschnitt durch das Nukleokapsid. [Elektronenmikroskopische Aufnahme: Cynthia S Goldsmith and Azaibi Tamin, Centers for Disease Control (CDC)]

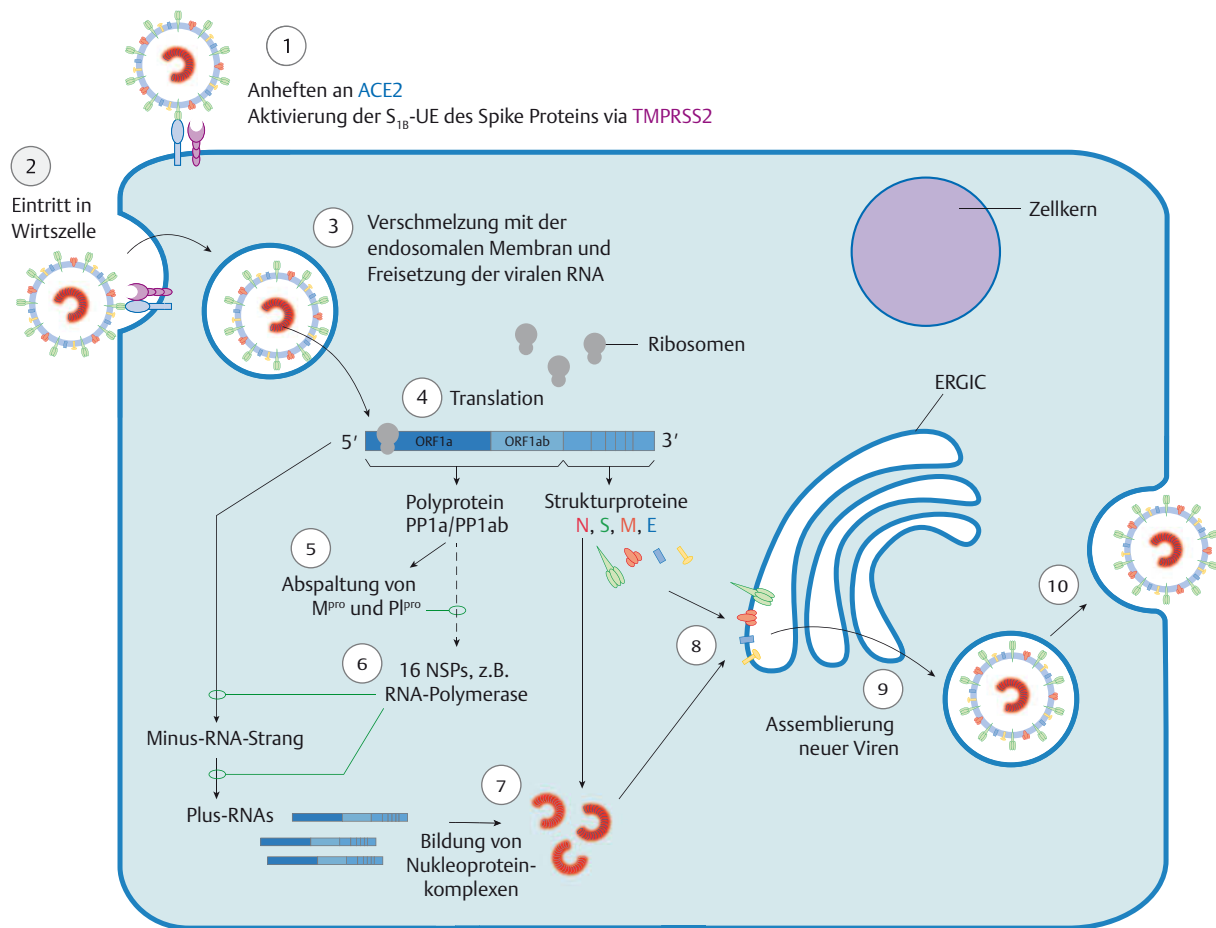


Abb. 1.4 Replikationszyklus von SARS-CoV-2. (1) SARS-CoV-2 bindet mit seinem Spike-Protein an den Rezeptor ACE2 auf der Wirtszelle. Die Protease TMPRSS2 spaltet das S-Protein an der S₂-Schnittstelle, wodurch der Eintritt des Virus in die Zelle (2) eingeleitet wird. Indem die Virusmembran mit der Membran des Endosoms verschmilzt, gelangt die virale RNA in das Zytoplasma der Wirtszelle (3). An den Ribosomen erfolgt die Translation der mRNA (4): Die beiden ORFs ORF1a und ORF1ab codieren für das Polyprotein PP1a/PP1ab, die 6 restlichen ORFs unter anderem für die Strukturproteine S, M, E und N. Aus PP1a/PP1ab spalten sich durch Autoproteolyse die Proteasen M^{pro} und P^{pro} ab. Diese bewirken die weitere Prozessierung von PP1a/PP1ab in 16 Nichtstrukturproteine (NSPs), die zur Synthese der neuen Viruspartikel benötigt werden (6). Eines davon ist eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, die die virale RNA zunächst in einen Minusstrang repliziert, der dann wiederum als Matrize für die Replikation neuer genomischer Plus-RNAs dient. Diese lagern sich mit dem Nukleokapsid-Protein N zu neuen Nukleoprotein-Komplexen zusammen (7). Die anderen Strukturproteine werden in die Membran des ER-Golgi-Kompartiments (ERGIC) eingelagert (8) und gemeinsam mit den neuen Nukleoprotein-Komplexen in das ERGIC aufgenommen. Im ERGIC werden die neuen Viruspartikel zusammengesetzt (9), die dann via Exozytose aus der Wirtszelle geschleust werden (10).

Wirtszelloberfläche sitzt, gespalten werden. Diese Spaltung durch eine Wirtsprotease ist essenziell für die **Fusion** des Virus mit der Zelle. Bei SARS-CoV-2 ist vor allem die Serinprotease **TMPRSS2** für das Priming des S-Proteins verantwortlich.

Nach der Aufnahme des Virus in die Zelle und der Freisetzung der RNA in das Zytoplasma werden die beiden sich überlappenden Leserahmen ORF1a und ORF1ab des Virusgenoms direkt in zwei (**Replikase-)**Polyproteine PP1a und PP1ab translatiert. Daraus werden autoproteolytisch die beiden Proteasen **M^{pro}** (Main Protease, auch genannt **3CL^{pro}**, 3C-like Protease, Hauptprotease) und **P^{pro}** (Papain-like Protease) prozessiert, die dann PP1a und PP1b in ihre funktionellen Komponenten schneiden. Dabei entstehen **16 Nichtstrukturproteine (NSPs)** mit unterschiedlichen Funktionen zur Kontrolle der Wirtszelle und zum Aufbau neuer Viruspartikel.

Die übrigen 6 ORFs des SARS-CoV-2-Genoms enthalten unter anderem die Gene für die Strukturproteine S, M, E und N. Für das **Assembly** der Viruspartikel werden die translatierten Proteine S, M und E in die Membran des **ER-Golgi-Kompartiments (ERGIC)** eingebaut. Das N-Protein und das replizierte RNA-Genom bilden zusammen einen neuen Ribonukleoprotein-Komplex. Dieser interagiert mit dem M-Protein in der Golgi-Membran und die ein-

zelnen Viruskomponenten werden in das ERGIC internalisiert. Im ERGIC werden die Virionen zusammengebaut. Anschließend werden sie auf dem exozytotischen Weg aus der Zelle geschleust.

Pathogenese, Klinik und Krankheitsfolgen: Insgesamt sehr vielfältige Krankheitsverläufe von leichter Atemwegsinfektion bis Lungenversagen mit septischem Schock und Multiorganversagen. Für ausführliche Informationen siehe COVID-19 (S.52).

Nachweis und Therapie:

Nachweis: Der Nachweis der Erreger-RNA (S.53) erfolgt durch RT-PCR.

Therapie: Einzelne Medikamente sind je nach Erkrankungsstadium zur antiviralen oder immunmodulatorischen Therapie zugelassen. Nähere Informationen zu den zugelassenen Wirkstoffen sind bei den Wirkstoffen gegen Coronaviren (S.37) zu finden.

Prophylaxe und Prävention: Präventiv kommen vorrangig Impfungen (Indikation gemäß Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO)) und verschiedene Hygienemaßnahmen (z. B. Schutzausrüstung des medizinischen Personals bei der Versorgung von COVID-19-Verdachtsfällen) zum Einsatz.

Meldepflicht: Nach § 6 und § 7 IfSG sind Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod durch COVID-19 sowie der direkte oder indirekte Nachweis von SARS-CoV-2, soweit sie auf eine akute Infektion hinweisen, namentlich zu melden.

IMPP-Fakten



!! Der Eintritt des Virus in die Wirtszelle erfolgt mithilfe des **Spike-Proteins** (S-Protein).

1.6 Orthomyxoviridae

1.6.1 Klassifikation und Pathogenese

Orthomyxoviridae besitzen ein oder mehrere **lineare ssRNA-Moleküle (segmentiertes Genom)** und eine Hülle. Die RNA-Moleküle sind helikal angeordnet. Jedes RNA-Molekül codiert ein oder mehrere Virusproteine. Ihre humanmedizinisch bedeutsamen Vertreter sind die Viren der Gattung Influenza. Alle anderen bekannten Gattungen spielen für den Menschen keine Rolle.

Es gibt 4 Spezies von Influenzaviren: Influenzavirus A, B, C und D. Bedeutung haben v. a. **Influenzavirus A (FLUA)** und **Influenzavirus B (FLUB)**.

Das **Influenzavirus A** kann sowohl human- als auch tierpathogen (Vogel- und Schweinegrippe) sein. Die Erreger werden anhand ihrer beiden Oberflächenglykoproteine **Hämagglutinin** (HA oder H) und **Neuraminidase** (NA oder N) in verschiedene Subtypen unterteilt. Bei Influenza-A-Viren sind 14 verschiedene Hämagglutinine und 9 Neuraminidasen bekannt, die in unterschiedlichen Kombinationen vorkommen. Derzeit lösen beim Menschen die beiden Subtypen **H1N1** und **H3N2 Influenza** (Grippe) aus.

Beim **Influenzavirus B** gibt es keine Subtypen, aber es zirkulieren weltweit 2 genetisch unterschiedliche Linien (**Yamagata- und Victoria-Linie**), was mittlerweile in quadrivalenten (tetravalenten) Impfstoffen berücksichtigt wird. Das Influenzavirus B besitzt kein Tierreservoir.

Das **Influenzavirus C** verursacht nur milde Infektionen und hat keine epidemiologische Bedeutung.

Das **Influenzavirus D** infiziert vor allem Rinder.

Antigendrift und Antigenshift: Influenzaviren zeichnen sich durch eine ausgeprägte **Antigenvariabilität** aus.

Antigendrift (S.8): Influenzaviren können ihr Genom durch **Punktmutationen** ständig verändern. Hierdurch entstehen immer neue Virusvarianten (Virussubtypen), die für die alle 2–3 Jahre auftretenden **Epidemien** verantwortlich sind.

Die Immunität gegen das Influenzavirus wird v. a. durch neutralisierende Antikörper gegen das Hämagglutinin bestimmt. Punktmutationen in diesem Protein führen zu neuen Oberflächenvarianten, gegen die die bereits gebildeten Antikörper bzw. der „alte“ Impfstoff nur vermindert wirksam sind (→ Risiko einer erneuten Infektion).

Antigenshift (S.8): Er ist nur bei Influenza A möglich, da hier die Hämagglutinin- und Neuraminidase-Antigene auf verschiedenen RNA-Molekülen codiert sind. Ist eine Wirtszelle mit mindestens 2 verschiedenen Subtypen infiziert, können sich die Antigene neu kombinieren (**genetisches Reassortment**) und durch den Austausch von Segmenten der Antigene H und N **neue Subtypen** entstehen, die zu gefährlichen **Pandemien** führen können (beim Menschen z.B. H1N1 [„spanische Grippe“]). Das Reassortment kann in humanen und in tierischen Wirtszellen stattfinden. Durch Antigenshift können Subtypen, an denen nur Tiere erkranken, zur Entstehung von neuen humanpathogenen Subtypen beitragen.

Lerntipp

Bei Influenza-A-Viren kommt häufig genetisches **Reassortment** vor.

Antigenshift ist für die großen Grippepandemien im Abstand von ca. 30 Jahren verantwortlich.

Antigendrift verursacht kleinere Grippeepidemien alle 2–3 Jahre.

Pathogenese: Das primäre Ziel des Influenzavirus A ist das **Flimmerepithel des Respirationstrakts**. Das Virus bindet mit dem Hämagglutinin auf der Virenoberfläche an Sialinsäurereste (= N-Acetylneuraminsäurereste) auf der Oberfläche der Wirtszelle. Um in die Wirtszellen eindringen zu können, muss das **Hämagglutinin enzymatisch gespalten** werden (z. B. durch Proteasen von Bakterien, v. a. von Staphylokokken und Streptokokken). Anschließend kann sich das Virus im Zellkern replizieren. Die Nachkommen werden durch die viruseigene Neuraminidase freigesetzt.

Die Freisetzung der neuen Viruspartikel wirkt **zytotoxisch** auf das respiratorische Epithel. Die Wirtszelle stirbt, wodurch eine entzündliche Reaktion mit einer heftigen Immunantwort mit Fieber entsteht.

1.6.2 Nachweis, Therapie, Krankheitsfolgen und Prophylaxe

Die **Diagnose** wird klinisch gestellt. Trotzdem sollten Erreger isoliert werden, um den jeweils aktuellen Typ möglichst schnell erfassen und internationale Impfstoffproduktionen einleiten zu können. Als Goldstandard gilt der **Erregernachweis im Nasen-/Rachen- bzw. tiefen Rachenabstrich durch RT-PCR**, der sich durch eine höhere Sensitivität und Spezifität auszeichnet. Auch ein **Antigenschnelltest** (Influenza A/B) aus Nasen-, Rachen- und Alveolarsekret und der **Nachweis** durch Immunfluoreszenz oder ELISA-Technik ist möglich, er besitzt aber nur eine mäßige Sensitivität bei relativ hoher Spezifität

Lerntipp

Aufgepasst: Das IMPP nutzt für Fragen nach dem **Nachweisverfahren** des Influenzavirus manchmal auch den Begriff „**Nukleinsäureamplifikationstest**“. Dieser Begriff schließt natürlich die **PCR** mit ein.

Informationen zur Therapie, zu den Krankheitsfolgen bzw. Komplikationen und zur Prophylaxe sind im Modul „Influenza“ (S.56) zu finden.

1.6.3 Epidemiologie und Meldepflicht

Die **Übertragung** erfolgt durch **Tröpfcheninfektion**. Eine einzelne Person kann eine explosionsartige **Epidemie** auslösen, bei **Antigenshift** kann es zu **Pandemien** kommen. **Antigendrift** begünstigt Virenformen, die der selektierenden Immunantwort des Wirts entkommen und damit eine bereits infizierte Population erneut infizieren können. Weitere Informationen zur Epidemiologie (S.55) erhältst du beim Krankheitsbild Influenza.

Nach § 6 und § 7 IfSG besteht eine **namentliche Meldepflicht**.