

# Kurs Virologie

Beste Seite für aktuelle Virologie-Informationen: [www.rki.de](http://www.rki.de). Außerdem gut ist natürlich [www.who.org](http://www.who.org)  
Gute Fachzeitschriften: Lancet, New England Journal of Medicine, Journal of medical Virology, Medical Virology, ...  
Eine weitere gute Möglichkeit, an aktuelle Infos zu kommen: Einfach bekannte Virologen anrufen, die sind normalerweise geschmeichelt und froh, ihre Meinung jungen Kollegen mitteilen zu können.

## **Virologie in der ärztlichen Praxis**

- *Diagnostik* (Blickdiagnosen, Anamnese, ...): Ätiologie? Akut / chronisch? Immunerkrankung? Infektiöse Erkrankung?
- *Prognostik* (auch wenn man nicht therapieren kann, will der Patient wissen, was er hat und was passieren wird): Lebensgefahr? Ausheilung? Chronifizierung? Residuen? Therapierbar? Onkogenese?
- *Therapie* (auf Grund der Laborbefunde die richtige Therapie finden): Medikamentenwahl? Therapieerfolg? Resistenz? Sekundäre Prophylaxe?
- *Epidemiologie* (Weitermeldung bestimmter Infektionen an die Gesundheitsämter, Aufklärung der Patienten): Quarantäne? Infektkette? Virusvarianten? Sekundäre Prophylaxe? Prophylaxe? Eradikation? Berufsausschluss?

### Fragestellungen zur Labordiagnostik:

- IgG, IgM, IgA (Elisa, IF = Immunfluoreszenz, WB = Western Blot)?
- Ak gegen einzelne virale Proteine?
- Virusanzucht in Tier oder Zellkultur?
- DNA / RNA-Nachweis (PCR)?
- Immunitätsmarker? IgG-Antikörper sind bei Krankheiten, die einmal auftreten (Masern), gute Immunitätsmarker.
- Infektiositätsmarker?
- Ausheilungsmarker?
- Subtypisierung? Es reicht nicht mehr, zu sagen: „Der Patient hat eine Hepatitis C“, sondern man muss auch schon Subtypen für eine ideale Therapie angeben. Die Subtypen lassen sich mit ELISA normalerweise gut bestimmen, zur Not macht man eine komplette Sequenzierung.
- Quantifizierung? Wichtig im Zusammenhang mit der Therapie, man muss den Therapieerfolg durch Abnehmen der Virenanzahl nachweisen.
- Aktive / passive Impfung?
- Resistenztest?
- Sequenzierung?

Der Nachweis von Virusproteinen hat im Gegensatz zu Bakterien eine sehr hohe Wertigkeit, da Viren immer menschliche Zellen befallen haben müssen, um sich überhaupt vermehren zu können. Dieser Nachweis ist also immer beweisend für eine Infektion, die allerdings auch asymptomatisch sein kann.

Der Nachweis von Virus-Antikörpern kann dagegen auch auf eine durchgemachte Infektion hinweisend sein. IgM-Antikörper verschwinden nach durchgemachter Infektion sehr rasch wieder, weist man nur IgG und kein IgM nach, spricht dies für eine lang zurückliegende Infektion, gegen die er jetzt sogar immun sein kann.

## **Enzym-Immuno-Assay (EIA, ELISA)**

Man gibt das Patientenserum auf einen Träger, der entsprechende Antikörper enthält. Enthält das Patientenserum dazu passende Antigene, binden diese an die Antikörper und werden beim anschließenden Auswaschen nicht entfernt. Darauf gibt man wieder identische, aber markierte, Antikörper dazu, die an die schon an Antikörper gebundenen Antigene binden und sich durch die Markierung etwa durch eine weitere chemische Reaktion oder Fluoreszenz sichtbar machen lässt. Dasselbe lässt sich auch für Antikörper statt Antigene im Patientenserum durchführen.

Beim Western Blot wird das Ganze mit einer Membran statt einem Objektträger durchgeführt.

## **Enzymatische Genamplifikation (PCR = polymerase chain reaction)**

Die PCR ist ja schon hinreichend bekannt und 10x durchgesprochen werden. Genau komplementär zu einer bekannten Nucleinsäuresequenz muss der Primer ausgewählt werden (etwa 10-25 Basenpaare lang), der dann nach der Denatu-

rierung und Spaltung des Doppelstrangs bei 94°C daran bindet und die Replikation ab dieser Stelle startet. Man setzt für beide Richtungen je einen anderen Primer ein (5' nach 3' und 3' nach 5'). Nach dem Binden der Primer bei 54°C, das ungefähr 45 Sekunden dauert, wird die Mischung auf 72°C erhitzt und mit TAQ-Polymerase repliziert, danach beginnt der Zyklus von vorne. Es werden 30-40 Zyklen durchlaufen, um ausreichende Mengen des gewünschten Stücks zwischen den zwei eingesetzten Primern (5' nach 3' und 3' nach 5') zu erhalten.

In Ausnahmefällen, etwa bei sehr neuen, noch nicht sequenzierten Viren oder bei Viren, deren Menge im Körper so gering ist, dass sie nicht für eine PCR ausreicht, kann es vorkommen, dass man noch Infektionsteste durchführt, also etwa Mäuse oder Hühnereier infiziert, um die Viren ausreichend zu vermehren und zu diagnostizieren.

Davon getrennt gibt es auch die Erregerdirektnachweise, bei denen man entweder Viren oder Virenpartikel direkt nachweist, also z.B. elektronenmikroskopisch.

## **Probenentnahme**

### Blut:

Antikörpernachweise werden im Serum (weiße Röhrchen) durchgeführt, z.T. auch Nachweise der Viren selbst.

DNA- / RNA-Tests werden mit Vollblut (rote Röhrchen = EDTA) durchgeführt.

### Biopsien:

Aus allen befallenen Organen, z.B. Leber, Niere, Lunge, sogar Gehirn. Für solches Biopsiematerial ist vor allem Immunfluoreszenz geeignet, mit der man Virusproteine nachweisen kann, wird allerdings zunehmend von der PCR verdrängt.

### Abstriche:

... kann man nicht nur aus Wunden nehmen, sondern auch aus Vagina, Ohr, Nase, Auge, Mund usw. Hierbei funktioniert als Nachweisverfahren vor allem PCR, aber auch Immunfluoreszenz.

### Körperflüssigkeiten:

Eigentlich alles ist dafür geeignet, z.B. Liquor (PCR, Antikörper, wenn der Antikörpertiter im Liquor höher ist als normal bei Diffusion aus dem Serum, d.h. die Infektion liegt in Gehirn oder Rückenmark selbst). Bei Liquordiagnostik muss man immer ein Liquor- / Serumpaar nehmen, um zu bestimmen, wieviele Antikörper bei reiner Diffusion aus dem Serum im Liquor zu erwarten wären und wieviele tatsächlich vorhanden sind. Bei Urinproben ist PCR geeignet, um Viren in der Niere nachzuweisen, außerdem Virusanzucht, da die ausgeschiedene Virenzahl teilweise so extrem hoch ist. Weiterhin geeignet ist Gelenksflüssigkeit, Stuhl (vor allem für die neuartigen Norwalk-Infektionen) und was es halt sonst noch so gibt.

## **Fallbesprechungen**

(Fälle kann man unter [www.medizin.uni-tuebingen.de/virologie/](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/virologie/) runterladen)

### Fall 1:

Eine 33jährige Frau schildert ihrem Hausarzt, dass sie während der letzten zwei Monate ständig unter subfebrilen Temperaturen, Nachtschweiß sowie allgemeiner Antriebschwäche leide. Sie gibt an, während eines Urlaubs in Kenia vor 3 Monaten eine akute Episode mit hohem Fieber über drei Tage, Pharyngitis, Vergrößerung mehrerer Hals- und Leistenlymphknoten, Arthralgien und einem makulopapulösen Hautausschlag durchgemacht zu haben. Da diese Beschwerden zunächst spontan abklangen, hatte die Patientin ihnen keine größere Bedeutung beigemessen.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: HIV, EBV.

Hier muss man die Patient zuerst einmal ganz konkret nach Bluttransfusionen, Spritzen, anderen Behandlungen in Kenia fragen, weiter nach sexuellen Kontakten, Drogenkontakten, Unfällen, Verletzungen, ...

Die Krankheitssymptome sowie der verzögerte Verlauf passen größtenteils auf HIV und EBV (Epstein-Barr-Virus). Die Primärinfektion mit HIV verläuft durchaus auch oft mild oder sogar symptomlos, ist aber häufig so wie von der Patientin beschrieben. Der Hautausschlag kommt eher von einer fälschlichen Antibiotikaeinnahme gegen die Angina.

Man sollte dann Blut abnehmen und eine Serologie auf HIV- und EBV-Antikörper durchführen.

### HIV-Diagnostik:

Wegen der vielfältigen Fehlermöglichkeiten sollte ein positiver Befund möglichst gut abgesichert sein, bevor der Patient mit der Diagnose „HIV-positiv“ konfrontiert wird. Dem Patienten sollte ein positives Ergebnis erst dann mitgeteilt werden, wenn der Befund durch eine zweite Untersuchung mit einer gesondert entnommenen Probe bestätigt wurde.

Deshalb führt man zuerst mit der ersten Serumprobe einen Suchtest (ELISA) durch, dessen Sensivität 100% und dessen Spezifität 99,5% (d.h. 0,5% aller negativen Proben werden falsch-positiv getestet) beträgt, dann folgt ein Bestätigungstest (WB, IF), dessen Spezifität 100% beträgt. Ist auch dieser positiv, wird eine zweite Serumprobe entnommen, mit der wieder eine WB oder IF durchgeführt wird, dadurch wird die Fehlerquelle Probenverwechslung ausgeschlossen. Fast genauso wird auf Hepatitis C getestet, bloß dass dort statt WB ein Matrixtest eingesetzt wird.

Für die Prognose von HIV-Patienten ist die klinische Einteilung am wichtigsten, wobei eine asymptomatische Infektion, generalisierte Lymphadenopathie oder Primärinfektion zu Stadium I führen (außer die Zahl der CD4-Lymphozyten ist bei  $>200/\mu\text{l}$ , dann Stadium 2), während opportunistische Infektionen, die auf HIV zurückzuführen sind, bei CD4-Lymphozyten  $<500/\mu\text{l}$  zum Stadium 2 führen, sonst Stadium 1. Bei Einteilung in die dritte klinische Gruppe bei AIDS-assoziierten Infektionen (z.B. Pneumocystis carinii-Infektion) ist der Patient immer im Stadium 3 und hat die schlechteste Prognose.

Das Übertragungsrisiko Mutter - Kind liegt ohne ärztliche Maßnahmen bei  $>20\%$ , mit ärztlichen Maßnahmen  $<2\%$ . Maßnahmen zur Reduktion des Übertragungsrisikos sind:

- Monotherapie mit Zidovudin ab der 32. SSW für die Schwangere
- primäre Sectio am wehenlosen Uterus in der 37. SSW
- Therapie des Neugeborenen mit Zidovudin Sirup 4 x 2mg/kg KG Tagesdosis bis zur 4. Woche post partum

#### Aktuelle Antiretrovirale Therapie:

Man behandelt mindestens mit einer Dreifachtherapie, also mit mindestens drei Medikamentengruppen.

Mindestens zwei davon sollen reverse Transkriptasehemmer sein (NRTI), z.B. Combivir (AZT + 3TC) oder Retrovir + 3TC, dazu entweder ein weiterer nukleosidaler reverser Transkriptasehemmer (NRTI), ein nicht-nukleosidaler reverse Transkriptasehemmer (NNRTI) oder ein Proteaseinhibitor (PI).

Zurück zu unserer 33jährigen Patientin: Da bei ihr schon Krankheitssymptome auftreten, wäre bei ihr eine Therapie auf jeden Fall ratsam.

#### Fall 2:

Ein Zahnarzt hat sich bei der Behandlung eines AIDS-Patienten mit einer Kanüle, die für eine Lokalanästhesie verwendet worden war, an der Hand verletzt. Er kommt einen Tag später zum Arzt mit der Frage, ob prophylaktische Maßnahmen möglich sind und wie groß das Infektionsrisiko ist. Neben den obengenannten Fragen sind zu diskutieren:

1. Infektionsverlauf (in Stichworten) - Prognose
2. Serodiagnose
3. Expositionsprophylaxe im medizinischen Bereich

Das Infektionsrisiko bei perkutanen Schnitt- oder Stichverletzungen mit kontaminiertem Material liegt laut Robert-Koch-Institut bei 1:300. Beim Betroffenen führt man in verschiedenen Zeitabständen mehrere Tests durch, die so ablaufen: Einen ELISA-Suchtest, und, falls dieser positiv ist, noch einen Bestätigungstest (IF, WB). Falls auch dieser positiv ist, nimmt man eine zweite Serumprobe, mit der wieder der Bestätigungstest durchgeführt wird, um die Möglichkeit einer Probenverwechslung auszuschließen.

Eine HIV-Infektion kann man in der Regel nach wenigen Wochen, spätestens nach drei Monaten, nachweisen. Um ganz sicher zu gehen, führt man auch nach sechs Monaten noch einen Test durch. Es ist wichtig, sofort einen Test zu machen, um einen negativen Ausgangsstatus zu bestätigen. Falls dieser schon positiv ist, war der Betroffene also auch schon vor dem Unfall positiv, so dass es sich nicht um einen Arbeitsunfall handelt (dabei geht es um sehr viel Geld...).

Direkt nach der Verletzung mit infiziertem Material sollte man die Blutung fördern, also z.B. einen Stauschlauch leicht anlegen oder auf den Finger drücken, um das infektiöse Material durch die Blutung nach außen zu befördern.

Interessant für die Prognose ist auch noch der genaue Status des Patienten, mit dessen Blut sich der Zahnarzt infiziert haben könnte; umso höher die Anzahl der Viruskopien in dessen Blut, umso höher das Infektionsrisiko.

In unserem Fall kann man schon davon ausgehen, dass das Risiko praktisch gleich Null ist, da bei einer Lokalanästhesie erstens eine sehr feine Nadel verwendet wird und zweitens normalerweise überhaupt kein Blutgefäß getroffen wird. HIV wird nicht wie Hepatitis B schon über Spuren von Blut übertragen, sondern ist volumenabhängig.

Es wird normalerweise eine Postexpositionsprophylaxe durchgeführt, auch wenn das in diesem Fall (Risiko sehr gering) nicht nötig ist; diese besteht aus einer Dreifachtherapie und wird einen Monat lang durchgeführt.

Expositionsprophylaxe: Beim Blutabnehmen immer Handschuhe tragen, die Nadel nicht zurückstecken, sondern gleich in den Abwurf, der mitgeführt werden sollte, bei Hochrisikopatienten kann man auch mal zwei Handschuhe tragen oder dickere Handschuhe.

### HIV-Übertragung:

HIV ist außerhalb von Körperflüssigkeiten sehr instabil.

HIV kann übertragen werden durch:

- ungeschützten Geschlechtsverkehr (Risiko unter 1%)
- Gabe von Blut oder Blutderivaten
- Transplantation infizierter Organe
- Schwangerschaft, Geburt und Stillen
- gemeinsamen Gebrauch von kontaminierten Nadeln und Spritzen
- Nadelstichverletzungen, offene Hautwunden und Schleimhautkontakte

HIV wird nicht übertragen durch:

- Toilettensitze, Schwimmbecken, Wasserhähne, Duschen
- Berühren und Umarmen von HIV-Infizierten
- Küssen
- Geschirr, Bettwäsche oder sonstige von HIV-Infizierten benutzte Gegenstände
- Nahrungsmittel, die von HIV-Infizierten zubereitet wurden
- Tröpfcheninfektion
- Mücken oder andere Insekten
- nichtsexuellen Sozial- und Körperkontakt
- Schmierinfektion (fäkal-oral)

### Fall 3:

Ein 30jähriger Mann, Eigentümer einer großen Fabrik, erkrankt mit schlaffen Lähmungen am rechten Arm sowie einer Facialisparesis rechts. Zwei Tage vor der Erkrankung ist er innerhalb eines Tages mit dem eigenen Wagen von Frankfurt nach Hamburg gefahren und nach wenigen Stunden Aufenthalt hat er am gleichen Tag die Rückreise angetreten. Nach dieser Reise war er sehr erschöpft.

Familienanamnese:

Der Patient ist verheiratet und hat 2 Kinder, 1 und 2 Jahre alt.

Impfungen: Pockenimpfung mit 1 und 12 Jahren, Tetanus in 6jährigen Abständen, Influenza-Schutzimpfung vor 3 Monaten.

Zu diskutierende Differentialdiagnose: Enteroviren, neurotrope Viren, neurologische Impfkomplicationen.

Durch die Art von Stress, der der Mann in der letzten Zeit ausgesetzt war (verheiratet, zwei kleine Kinder, Besitzer einer großen Fabrik, zweimalige lange Autoreise), war sein Immunsystem wahrscheinlich noch nicht sonderlich geschwächt, dazu bedarf es schon Leistungssport, massiven Hungerns oder starken Schlafentzugs.

Enteroviren: Zu den Picornaviridae gehörendes Genus säurestabiler, enteropathogener RNA-Viren. Dazu gehören die Poliomyelitis-Viren, Coxsackie-Viren und ECHO-Viren.

Man muss noch überprüfen, ob die Kinder vielleicht eine Infektion haben, die auf ihn überggesprungen ist (z.B. Stuhlproben, da Enteroviren zu 70% im Stuhl nachweisbar sind). Bei ihm selbst sollte auch eine Stuhlprobe, eine Blutprobe und vielleicht sogar eine Liquorprobe genommen werden. Serum und Liquor eignen sich für Serologie, Liquor und Stuhl für Direktnachweise (z.B. PCR).

In diesem Fall, der vor ein paar Jahren spielt, war es Polio, da die Kinder per Schluckimpfung geimpft wurden und dadurch Ausscheider wurden, er selber aber noch nicht dagegen immun war. Deswegen hat man vor ein paar Jahren beschlossen, nur noch Totimpfungen zu verwenden. Trotzdem kann es noch ähnliche Fälle auch mit Enteroviren geben, z.B. Coxsackie- oder ECHO-Viren.

Ebenfalls sollte man bei allen unklaren ZNS-Erkrankungen immer die Herpes-Enzephalitis in Betracht ziehen, da die Letalität weit über 70% ist ohne Behandlung, die man mit Behandlung auf 20% drücken kann. Das typische Bild ist allerdings eher anders, Bewusstseinsstörung bis hin zur Bewusstlosigkeit oder abnorme Verhaltensweisen.

### Akute Postexpositions-Syndrome:

| Klinische Symptomatik                                      | virales Erregerspektrum                      |
|--|--|
| Postinfektionsenzephalitis (Postimmunisationsenzephalitis) | Masern<br>Röteln<br>Mumps<br>VZV<br>Vaccinia |

|                        |                                 |
|------------------------|---------------------------------|
| Guillain-Barré-Syndrom | Viele Viren angeschuldigt       |
| Reye-Sandrom           | Influenza<br>BVZV<br>Adenoviren |

Chronische Infektionen:

|  |   |
|--|---|
| Klinische Symptomatik                          | virales Erregerspektrum                 |
| Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) | Masern<br>Röteln                        |
| Progressive multifokale Leukenzephalopathie    | Papovaviren (JC-Virus, selten BK-Virus) |
| Creutzfeld-Jakob-Erkrankung                    | Prionen                                 |

Fall 4:

Ein 6jähriger Junge, Sohn eines Holzfällers, wohnhaft im südlichen Schwarzwald, erkrankt Mitte Juni aus vollem Wohlbefinden mit starkem Fieber und Übelkeit. Nach etwa drei Tagen sank das Fieber ab. Nach zwei Tagen trat neues Fieber mit Erbrechen, bohrenden Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Schläfrigkeit des Kindes auf. Die Untersuchung des Liquors ergibt 500/3 Zellen mit Überwiegen der Lymphozyten sowie eine geringe Proteinvermehrung. Das einzige Geschwisterkind ist 1½ Jahre alt, die Kontakte des Kindes zu andere Kindern sind sehr gering. Aus der Umgebung sind ähnliche Erkrankungen nicht bekannt geworden.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: FSME (inkl. aktive und passive Immunisierung), Herpesviren, Enteroviren.

Sieht ganz nach FSME aus, weil manifeste Erkrankungen meist einen biphasischen Verlauf zeigen; zuerst unspezifischer Verlauf mit Fieber von einigen Wochen, dann nach einer kurzen Erholungsphase von wenigen Tagen Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber usw. Außerdem tritt sowas sowieso im Juni gehäuft auf (Frühsommer-ME), der Schwarzwald gehört zu den Risikogebieten und der Sohn eines Holzfällers ist sowieso zeckengefährdeter.

Bei einer bakteriellen Enzephalitis hat man normalerweise mehr Zellen im Liquor, um die 1000, und im gesunden Liquor befinden sich nur wenige Zellen, 10-20.

Anamnestisch fragt man das Kind natürlich nach einen Zeckenstich (ist in ungefähr 50% der FSME-Fälle anamnestisch erfragbar).

Diagnostisch wird man eine Antikörperbestimmung auf FSME, Enteroviren und vor allem auf Herpesviren durchführen, da eine Herpesenzephalitis natürlich denkbar und sehr gefährlich ist.

Man kann schon IgM-Antikörper erwarten, da die Inkubationszeit bis zur ersten Phase 4-14 Tage beträgt, und der Patient sich schon in der zweiten Phase der Erkrankung befindet.

Viren, die eine sehr kurze Inkubationszeit haben, sind Schnupfen- und Influenzaviren, Norwalkviren, Rotaviren, manche Adenoviren und die meisten Durchfallviren, die etwa drei Tage brauchen, bis die Krankheit ausbricht. In Influenzafällen wird man also nur mit dem Direktnachweis (z.B. Nasenabstrich mit IF oder Antigen-ELISA) Glück haben.

Alle Viren, die erst auf eine systematische Ausbreitung im Körper angewiesen sind, wie bei den ganzen Kinderkrankheiten, Herpesviren usw., haben eine längere Inkubationszeit von mindestens ein bis zwei Wochen.

Im Unterschied zur Borreliose gelangen FSME-Erreger erst nach einer längeren Saugzeit in den Wirtsorganismus, so dass man die Zecke so schnell wie möglich ziehen sollte, am besten gehts mit einer Zeckenpinzette; auf Drehen in irgendeine Richtung kommt es dabei nicht an.

Impfung: Es werden drei Impfungen für den 100%-Schutz durchgeführt, die dritte nach 9 Monaten. Zur Not kann man dem Patient natürlich auch nur die erste Dosis zwei Tage geben, bevor er in ein Risikoland reist, in dem er Wandern will, der Schutz ist dann halt nur 60%ig oder so, aber besser als nicht Impfen ist es auf jeden Fall.

Die passive Immunisierung ist inzwischen völlig aufgegeben werden (Postexpositionsverabreichung von Immunglobulinen).

FSME-ähnliche Viren gibts vor allem in Osteuropa und Russland, dabei wirkt unser Impfschutz hier nicht kreuzimmunisierend, obwohl die Krankheitsbilder sehr ähnlich sind. Auch bei Geimpften muss man also daran denken.

Die FSME klingt normalerweise bei Kindern ohne Restsymptome ab, bei Erwachsenen bleiben oft kleine Schäden.

Fall 5:

Mitte Mai erkrankt ein 25jähriger Schäfer aus der Gegend von Rottenburg mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, starkem Schwächegefühl und einer mäßigen Dyspnoe. Auskultation und Perkussion ergeben bis auf einige feuchte Rasselgeräusche

sche nicht Auffälliges. Das Röntgenbild zeigt hingegen ausgedehnte unregelmäßige weiche Verschattungen, besonders in Hilusnähe und wird als Viruspneumonie gedeutet.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Legionella, Influenza, Q-Fieber, Mykoplasmen, Ornithose.

Von Legionellen sind eher immunsupprimierte oder ältere Menschen betroffen, die Inkubationszeit der Legionärskrankheit ist zwei bis drei Tage, sie wäre über Antigennachweis zu finden. Legionellen leben intrazellulär in Makrophagen und sind gramnegative Stäbchen, deshalb sind sie nicht so leicht auszurotten. Die Inhalation von Legionellen führt zu nekrotischen Entzündungen.

Eine weitere Möglichkeit ist Influenza, von der es H1-3- und N1-2-Typen gibt. Übertragungsweg ist ebenfalls Tröpfcheninfektion, der direkte Virusnachweis müsste über einen Rachenabstrich geführt werden.

Q-Fieber wird durch Rickettsien (*Coxiella burnetii*, gramnegative, unbegeißelte, kurze kokkoide Stäbchenbakterien) übertragen, es handelt sich um eine meldepflichtige Zoonose. *Coxiella* wird hauptsächlich von Rindern, Pferden, Schafen usw. übertragen und führt zu hohem Fieber mit starkem Kopfschmerz und Lungeninfiltraten. Deshalb ist es hier am meisten wahrscheinlich, und es hat sich auch bestätigt. Therapie: Tetracyclin. Diagnostik: Erregerisolierung aus Blut, Liquor, Urin oder Gewebe.

Unbehandelt kann es zu einer heftigen Endokarditis führen, die nur noch mit einer mehrjährigen (!) Antibiotikatherapie behandelt werden kann.

Die Ornithose ist eine durch Vögel übertragene bakterielle Infektionskrankheit, die zu uncharakteristischen, bronchopneumonischen Herden in beiden Lungen und zu einer stark vergrößerten Milz führt.

Differentialdiagnose Virusinfektionen der Atemwege:

- Rhinovirus (über 100 Serotypen)
- Parainfluenza-Virus (führen eher selten zu Pneumonien, vor allem bei Primärinfektionen im Kindesalter)
- Respiratorischer synzytialer Virus (Erwachsene kriegen das immer wieder und häufig und können es auf Kinder übertragen; ist das Kind ein Säugling, besteht das Risiko einer schweren lebensgefährlichen Viruserkrankung)
- Adenovirus (systemische Erkrankungen, Fieber, Tonsillitis, Konjunktivitis usw.)
- Alle anderen Viren sind weniger häufig, wie etwa Influenza (die ist dafür gefährlicher), Coxsackieviren, ECHO-Viren, Herpes simplex-Virus I, Coronavirus, EBV, CMV

Fall 6:

Eine Frau kommt Mitte März mit ihrem Kind in die Sprechstunde, weil das Kind am Tag vorher ein Exanthem ohne Fieber bekommen hat. Schon einige Tage vorher hatte das Kind Schnupfen. Die Frau (im 2. Monate schwanger) befürchtet, dass das Kind Röteln hat.

Befunde beim Kind: Rhinitis, Rachenrötung, Lymphknoten-Vergrößerung (insbesondere am Hals und hinter den Ohren), generalisiertes feinfleckiges Exanthem.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Röteln, humanes Parvovirus B19, Virusinfektionen in der Schwangerschaft.

Röteln (Erreger: Röteln-Virus) sind im Allgemeinen ungefährlich, bei Schwangeren aber wegen der Plazentagängigkeit sehr gefährlich, besonders innerhalb der ersten drei Monate der Schwangerschaft, sie können eine Indikation für einen Abort sein. Ansonsten wird das Virus über Tröpfcheninfektionen übertragen. Unter zwei Voraussetzungen sollte man die Mutter vom Kind trennen: Wenn die Frau keine Antikörper hat und wenn das Kind nachgewiesenermaßen Röteln hat. In diesem Fall ist eine Labordiagnostik sicher angezeigt, auch wenn man sonst Röteln nie im Labor diagnostiziert. Auch eine passive Immunisierung der Mutter wäre nur eine weitere Maßnahme zur Vermeidung von Problemen.

Das humane Parvovirus B19 verursacht ein Erythema infectiosum acutum bei Kindern, auch Ringelröteln genannt, ist nach Auftreten des Exanthems nicht mehr infektiös. Verläuft meist mit allgemeinem Krankheitsgefühl und Fieber, die leichten katarrhalischen Zeichen der Röteln treten nicht auf.

Die Erkrankung hört sich vor allem wegen des fehlenden Fiebers nach Röteln an.

Infiziert sich eine Frau vor dem 3. Schwangerschaftsmonat mit Röteln (wenn sie suszeptibel war), ist die Chance etwa 50/50, dass das Kind geschädigt ist. In einem solchen Fall empfiehlt man immer einen Schwangerschaftsabbruch, womit natürlich viele Frauen nicht einverstanden sind. Als Entscheidungshilfe kann man versuchen rauszukriegen, ob der Fetus wirklich infiziert ist oder nicht; das bekommt man durch eine Punktion, Nabelschnurvenenblut, Fruchtwasser, Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie heraus. Im Nabelschnurvenenblut kann man versuchen, IgM nachzuweisen (IgG ist plazentagängig, IgM nicht), mit allen anderen Materialien kann man eine PCR durchführen, die eine gute Sensivität hat.

Auch Parvovirus B19 kann bei Schwangeren zum Abort führen, da die Erkrankung die Blutbildung stören und einen Hydrops fetalis verursachen kann. Durch engmaschige Ultraschallkontrollen kann man den Zustand des Fetus verfolgen und zur Not eine intrauterine Austauschtransfusion machen, aufwenig, aber sehr erfolgreich.

### Fall 7:

Ein Säugling erkrankt am 6. Lebenstag mit Fieber und Dyspnoe. Auffallend ist weiter eine erhebliche motorische Unruhe des Säuglings. Die Untersuchung zeigt am Mund und am Brustkorb einzelne Bläschen, die einen Durchmesser von ca. 2-3mm haben. Sie sind von einem roten Hof umgeben und mit einer klaren Flüssigkeit gefüllt. Im Mund sind an der Wangenschleimhaut und an den Gaumenbögen viele kleine Schleimhautulcera.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Herpes simplex, Coxsackie, Varizella-Zoster, CMV

Herpes simplex: Die Kinder werden fiebrig, die entsprechenden Herpesbläschen zeigen sich, Apnoe, Unruhe, alles vorhanden in unserem Fall. Man könnte einen direkten Virusnachweis machen, z.B. mit einer PCR, um zu belegen, dass es sich um Herpes simplex handelt; dann sind die Aussichten schlecht, die Infektion ist bei Säuglingen wohl meist lethal.

Varizella zoster: Windpocken, man könnte wieder versuchen, direkt das Virus nachzuweisen, Vorgehen wäre auch das Gleiche mit Aciclovir.

CMV: Äußert sich vor allem in Form von Petechien, sind vor allem Hauterscheinungen, aber keine Bläschen.

Coxsackie-Virus: Enterovirus, verursacht fieberhafte Allgemeininfektionen, abakterielle Meningitis, Myokarditis, Perikarditis, ...

### Virusinfektionen in der Schwangerschaft:

pränatal:

- Röteln: Diagnostik (Indexfall, maternal, fetal), Indikation Schwangerschaftsabbruch, Impfung
- Parvovirus B19: Risikoabschätzung, Diagnostik, Intrauterintherapie
- CMV: Neugeborenen-Untersuchung
- VZV: Rarität

perinatal:

- HSV (Herpes simplex): maternale Diagnostik, Indikation zur Schnittentbindung, kindliche Diagnostik und Therapie
- HBV (Hepatitis B): Vorsorgeprogramm, Postexpositionsprophylaxe, Impfpflicht
- HIV: Risikoabschätzung, Maßnahmen zur Risikosenkung, kindliche Therapie
- VZV (Varizella zoster): Risiko-Intervall, Therapie
- Enteroviren
- Papillomviren: Larynx-Papillom, zukünftig Impfprophylaxe?

In eine Schwangerschaft hinein zu impfen (z.B. Röteln) ist zwar schlecht, aber wenns passiert ist, ist es auch kein Trauma, bis jetzt ist kein Fall bekannt, in dem die geschwächten Impfröteln zu Schäden für das Kind geführt haben.

### Fall 8:

Eine Mutter kommt zum Arzt, weil das vor einer Woche gegen Masern geimpfte Kind Fieber von 39°C hat und ein leichtes Exanthem zeigt.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Masern, auch Masernimpfung einschl. Komplikationen, exanthematöse Kinderkrankheiten.

Der Verdacht liegt gleich auf der Hand, dass es Impfmern sind (Impfkomplikation), aber die anderen Krankheiten müssen abgegrenzt werden. Etwa 10% der Geimpften zeigen solche Impfmern, sie sind also sehr häufig. Das beeinträchtigt zum Einen nicht den Impferfolg und stellt zum Anderen keine Bedrohung dar, auch nicht für andere Personen, da die Impfmern nicht ausgeschieden werden. Was man machen kann, ist eine symptomatische Behandlung, fiebersenkend, juckreizlindernd. Wenn man das Fieber nicht durch Medikamente senken will, besteht die Gefahr von Fieberkrämpfen, deshalb lieber Paracetamol geben.

### Masern - Komplikationen:

| Komplikation   | Masern      | Masernimpfung                     |
|--|-------------|-----------------------------------|
| Riesenzellpneumonie  | bis 30%     | in Einzelfällen bei HIV-Infektion |
| Otitis media   | bis 5%      | Einzelfälle                       |
| Postexpositions-Enzephalitis (manchmal lethal)               | 1/1.000     | 1/1.000.000                       |
| SSPE (subakute sklerosierende Panenzephalitis, immer lethal) | 1/1.000.000 | -                                 |

### Fall 9:

Sechs Wochen nach Nierentransplantation wegen terminaler Niereninsuffizienz bei chronisch interstitieller Nephritis klagt ein 64-jähriger Patient über Unwohlsein, Bauchschmerzen und Erbrechen bei Nahrungsaufnahme. Zwei Tage später kamen Fieber bis 39°C und Nachtschweiß hinzu. Eine im Anschluss durchgeführte Gastroskopie ergab histologisch das Bild einer Antrumgastritis.

Welche diagnostischen Untersuchungen sind für die Entscheidung einer spezifischen antiviralen Therapie hilfreich?

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Zytomegalovirus, Herpes simplex-Virus.

Herpes simplex-Virus: Inkubationszeit 2-7 Tage, also etwas spät mit 6 Wochen, kann bei Immunsuppression wieder ausbrechen. Symptome sind Juckreiz, Spannungsgefühl, die typischen Bläschen, regionale Lymphknoten häufig leicht schmerzhaft geschwollen.

Zytomegalievirus: In den Industrieländern sind oder waren 10-50% der Bevölkerung Träger (Antikörpernachweis), Übertragung durch Schmierinfektion, Muttermilch, Speichel, iatrogen (Transplantation!). Die Virusvermehrung verursacht in fast allen Organen eine interstitielle Entzündung mit Riesenzellen, starke humorale und unterdrückte zelluläre Immunantwort. Das Virus persistiert lebenslang in Monozyten und Makrophagen und kann wieder bei Schwächung des Immunsystems ausbrechen. Virusnachweis am besten in Körpersekreten durch Serologie, Zellkultur oder PCR.

Wenn das Virus schon im Urin ausgeschieden wird, ist es beweisend für eine gerade ablaufende Infektion (also nicht nur persistierende Viren). Es gibt auch verschiedene Direktnachweise im Gewebe, z.B. Immunanfärbung, und die sind eigentlich am aussagekräftigsten.

Bei abwehrgeschwächten Personen können schwere (z.T. letale) generalisierte Krankheitsabläufe auftreten. Die Primärinfektion mit einer Inkubationszeit von 20-60 Tagen (6 Wochen = 42 Tage) verläuft klinisch schwerer als eine reaktivierte Infektion. Betroffene Organe sind normalerweise vor allem Leber, Lunge, ZNS.

Als Therapie ist Ganciclovir und Foscarnet besonders zu empfehlen, man kann zur Prophylaxe Aciclovir geben.

Bei einem Nierentransplantierten kann man zunächst abwarten, ob die Infektion von ihm beherrscht werden kann oder ob man therapieren muss, man kann jedoch auch gleich therapieren. Besonders bedroht sind Knochenmarkstransplantierte, da sie besonders gefährdet sind.

### Iatrogene Virusinfektionen:

Wichtig dafür sind vor allem alle Herpesviren, die relativ weit verbreitet sind, latent persistieren und reaktivieren können, als da wären: Herpes simplex, Varizella zoster, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, HHV-6 und HHV-7 (humanes Herpesvirus).

Alle Transplantierten bekommen von Haus aus Aciclovir, um solche Infektionen zu vermeiden. Es gibt zwar Resistenzen, aber normalerweise ist es zuverlässig wirksam. Allerdings nicht mehr bei fortgeschrittenem Krankheitsbild; wenn die Enzephalitis oder Sepsis ausgeprägt ist, muss man auf andere Präparate ausweichen.

Ganciclovir und Foscarnet sind wesentlich gefährlicher, Ganciclovir ist nephrotoxisch, Foscarnet knochenmarkstoxisch, deshalb nimmt man sie nicht zur Prophylaxe.

Neben den Herpesviren sind noch zu nennen das PK-Virus und das JC-Virus. PK-Virus macht vor allem Blasenentzündungen, aber auch Cyclophosphamid (Immunsuppression bei Transplantierten) kann eine Blasenentzündung hervorrufen, da muss man aufpassen.

### Fall 10:

Dreieinhalb Wochen nach dem Verzehr einer Muschelpizza in einer Pizzeria erkrankten 1995 in Marburg die Mutter und die beiden Kinder (11 und 17 Jahre) einer Familie an Hepatitis. Der Vater, der keine Muschelpizza gegessen hatte, erkrankte nicht. Die Familie führte selbst ein eigenes gutbürgerliches Restaurant, der Vater und die Mutter arbeiteten selbst in der Küche. Drei Wochen nach Beginn der Erkrankung der Mutter und der Kinder erkrankten 32 Gäste dieses Restaurants ebenfalls an einer Hepatitis. Alle Patienten des Restaurants hatten Salat mit Joghurt-Dressing gegessen.

Welche virologisch-serologischen und molekularbiologischen Methoden würden Sie zur ätiologischen Abklärung der Hepatitis anwenden?

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Hepatitis-Viren

Methode der Wahl zum Nachweis ist der serologische Nachweis von IgM. Es müsste sich um eine Hepatitis A handeln, da die anderen Hepatitiden nicht über Lebensmittel oder Wasser übertragen werden können. Im Grunde genommen ist Hepatitis A relativ harmlos, da es nie chronisch wird. Die Betroffenen sollten auf jeden Fall nicht mehr in einer Küche arbeiten, in die Schule oder den Kindergarten gehen, auch in der Familie sollten bestimmte Hygienemaßnahmen beachtet werden: Eigene Zahnbürste, eigene Toilette, eigenes Handtuch, alle Wäsche abkochen (der HAV ist extrem widerstandsfähig). Die Umgebung sollte mit der HA-Vakzine geimpft werden, wobei es sich um inaktivierte Viren handelt (Aktivimpfung). Nach Impfung ist mit einer mindestens 5jährigen Immunität zu rechnen.

Es gibt Fälle, in denen Kontaktpersonen immunisiert wurden, aber trotzdem Virusausscheider waren und weitere Personen ansteckten. Den Rest macht das Gesundheitsamt (Virus typisieren, Infektkette aufklären usw.). Man untersucht infizierte Lebensmittel (Joghurt-Dressing) mit PCR.

Etwa zwei Wochen nach Auftreten der ersten klinischen Symptome dürfen die Patienten frühestens wieder in öffentlichen oder Gemeinschaftseinrichtungen arbeiten.

Ansonsten sind Kontaktpersonen vier Wochen nach dem letzten Kontakt zu einem Infektiösen von Besuch von Schulen, Kindereinrichtungen und anderen Gemeinschaftseinrichtungen auszuschließen, Ausnahmen kann zugestimmt werden, wenn die strikte Einhaltung von hygienischen Maßnahmen zur Verhütung einer Übertragung gewährleistet ist.

Sowohl Verdacht, als auch Erkrankung und Tod an akuter Virushepatitis sind meldepflichtig.

#### Fall 11:

Neun Wochen nach intravenösem Drogenkonsum, bei dem mehrere Personen die gleiche Spritze verwendeten, erkrankte ein i.v. Drogen Neueinsteiger im Jahre 1996 an einer schweren Hepatitis mit Ikterus. Nach Ausheilung und Gesundung des Patienten 12 Monate nach Beginn der Hepatitis fiel bei einer Nachkontrolle der Anstieg der Transaminasen GPT (300 IU/l) und GOT (157 IU/l) auf. Der Patient zeigte keine Zeichen einer Gelbsucht. Vier Wochen vor der Nachkontrolle kehrte der Patient von einer Indien-Reise zurück. Im Verlauf dieser Reise hatte der Patient erneut i.v. Drogen konsumiert.

Welche diagnostischen Untersuchungen würden Sie zur Abklärung der Hepatitis und der Transaminasen-Erhöhung durchführen?

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Hepatitis-Viren.

Man nimmt von dem Patient eine Serumprobe und macht ein ELISA auf Hepatitis A, B, C, D und E, da ein ELISA relativ billig ist und man zwar von B, C oder D ausgeht, A oder E aber nie ganz ausgeschlossen werden können.

Nach einer völligen Ausheilung und Gesundung von Hepatitis B ist der Patient dagegen geschützt und bekommt keinen akuten Krankheitsschub mehr. Da eine Hepatitis D nur als Superinfektion bei schon vorhandener Hepatitis B auftreten kann, kann es sich beim zweiten Auftreten auch nicht um Hepatitis D handeln, da kein HB vorhanden gewesen sein kann. Es bleibt Hepatitis C übrig, angenommen, es wird auch durch die Serologie bestätigt.

Als Therapie kommen dann Interferone in Frage, die grippeähnliche Nebenwirkungen aufweisen. Da die Behandlung über ein halbes Jahr geht, will man sich erst ganz sicher sein, dass er auch Hepatitis C hat (sehr schwerwiegende Diagnose), deshalb gleiches Prozedere wie bei HIV: Bestätigungstest mit IF oder WB und nochmals ein Bestätigungstest mit einer zweiten Serumprobe.

Die Standardtherapie ist Interferon und Ribavirin. Es ist eine lange Therapie mit vielen Nebenwirkungen, aber zu einem relativ hohen Anteil erfolgreich (etwa 70% bei einer chronischen Infektion, bei akuten mit Interferonmonotherapie wird die Chronifizierung in fast allen Fällen verhindert). Eine Ausheilung konnte bei Patienten, die mit den HCV-Genotypen 2 und 3 infiziert sind, sogar zu über 80% erreicht werden. Bei über der Hälfte der Interferon-behandelten Patienten treten Nebenwirkungen auf, die sich meist als grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kältegefühl bis zum Schüttelfrost, Kopf-, Glieder-, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen äußern.

Zusätzlich macht man einen möglichst quantitativen PCR-DNA-Nachweis, mit dem die Menge an Viruspartikeln im Blut bestimmt wird. Sinkt sie nicht unter den Messbereich, ist die Krankheit chronisch und wird behandelt.

Das HC-Virus ist eigentlich sehr instabil, so dass Schmier- und Tröpfcheninfektionen eigentlich nicht möglich sind, auch durch Sexualkontakt kann es nach heutigem Stand des Wissens nicht übertragen werden, nur parenteral. Dennoch gibt es eine große Anzahl ungeklärter Ansteckungen.

Die Therapie wird auch bei klinisch unauffälligen Patienten durchgeführt, da die chronische Hepatitis C sehr häufig zu einer Leberzirrhose (Transplantation als einzige Chance) und auch zu hepatozellulären Karzinomen führt. Man muss dem Patient also eine sehr unangenehme Therapie damit erklären, dass es ihm in 20 Jahren besser gehen wird... manchmal problematisch.

Bei Hepatitis B kann man eine Postexpositionsprophylaxe machen, nämlich eine passiv-aktive Impfung, bei Hepatitis C würde man, wenn sich ein Mitarbeiter gestochen hat, den Patienten, von dem die Spritze stammte, gleich mal auf HCV-Antikörper prüfen, und, wenn er positiv ist, den Gestochenen überwachen und im Ernstfall gleich eine Interferontherapie beginnen.

Übertragungsrisiken: Bei HIV war das Übertragungsrisiko 0,3%, wenn man sich mit der Nadel eines Patienten, der HIV-positiv ist, sticht. Bei HCV ist das Risiko bei einer Nadelstichverletzung ungefähr 10x höher, also im Bereich von 3%, bei HBV nochmals 10x höher, also über 30%. Je nach Blutmenge geht die Übertragungswahrscheinlichkeit bei HBV sogar bis 100%.

Chronifizierung: 90% bei Hepatitis C, 5-10% bei Hepatitis B. Deshalb wartet man bei einem Patienten mit HBV erstmal den Krankheitsverlauf ab; erst ein halbes Jahr nach Anfang der akuten Hepatitis, wenn immer noch keine Ausheilung erfolgt ist, behandelt man. Und zwar ebenfalls mit Interferon, dazu Lamivudin, wodurch sich die Erfolgsrate auf über 50% erhöht.

| Fragestellung        | Diagnostikmarker  |
|----------------------|---|
| akute Infektion      | HBs-Ag, anti-HBc IgM (und IgG)  |
| chronische Infektion | HBs-Ag, Anti-HBc-IgG (kein IgM)   |
| Ausheilung           | Anti-HBs, kann bei chronisch Kranken nie nachgewiesen werden                                    |
| Immunität            | Anti-HBs > 10 IE  |
| Infektiosität        | HBs-Ag zum Bestimmen, ob überhaupt infektiös;<br>HBe-Ag und HBV-DNA: Je mehr, desto infektiöser |

| HBs Ag | HBe Ag | Anti-HBe | Anti-HBc IgM | Anti-HBc IgG | Anti-HBs | Interpretation                                    |
|--------|--------|----------|--------------|--------------|----------|---|
| +      | +      | -        | -            | -            | -        | Inkubationsphase                                  |
| +      | +      | -        | +            | -            | -        | akute Hepatitis B oder persistenter Träger        |
| +      | +      | -        | -            | +            | -        | persistenter Träger                               |
| +      | -      | +        | +/-          | +            | -        | persistenter Träger oder in Ausheilung begriffen  |
| -      | -      | -        | +/-          | +            | +        | Konvaleszenz                                      |
| -      | -      | -        | -            | +            | +        | Ausheilung  |
| -      | -      | -        | +            | -            | -        | Infektion nicht detektierbarem HBs-Antigen        |
| -      | -      | -        | -            | +            | -        | Ausheilung mit Verlust von nachweisbarem Anti-HBs |
| -      | -      | -        | -            | -            | +        | Erfolgreiche Immunisierung                        |

Die weltweite Prävalenz von Hepatitis B ist eigentlich überall sehr hoch, außer in den USA, südlichem Südamerika, Australien, südlichem Kanada und dem größten Teil von Europa. Das Problem ist, wenn eine chronische Trägerin ein Kind auf die Welt bringt, ist die Infektionsrate über 90%, d.h. dort, wo es schon viele chronische Träger gibt, werden immer mehr nachwachsen. HBe ist ein Antigen, das auf den Zellen verbleibt und nicht ins Blut abgegeben wird. Es korreliert besser mit dem Ausmaß der Infektion, ist aber schwerer nachzuweisen. HBs ist praktisch ein abgeschnittenes Stück vom HBe.

#### Fall 12:

Ein 49jähriger Mann wird unter der Verdachtsdiagnose einer akuten Psychose in eine Düsseldorfer psychiatrische Klinik eingeliefert. Symptome: Erregungszustand, Tachypnoe, Hydrophobie, Antriebssteigerung, zunehmende Desorientiertheit. Er gibt an, vor vier Wochen in Sri Lanka beim Spielen mit einem unbekanntem Hund zwei oberflächliche Schürfwunden am rechten Arm erhalten zu haben.

Zu diskutieren: Tollwut (inkl. Prä- und Postexpositionsprophylaxe).

Wir hervorgerufen durch den Lyssa-Virus (syn.: Rabies-Virus). Führt zu Krämpfen, Spasmen, Bewusstseinstörungen, der Tod erfolgt ohne Behandlung durch den Ausfall der Atemmuskulatur. Zur Prophylaxe sollte man natürlich den Umgang mit infizierten Tieren vermeiden, wenn das nicht möglich ist, Präexpositionsprophylaxe mit Totimpfstoff. Postexposition: Wunde ganz gründlich mit Wasser und Seife reinigen, mit Alkohol desinfizieren. Gegebenenfalls sogar Wundexzision, die Wunde auf keinen Fall schließen.

Das Tier, falls man es einfangen kann, sollte man 10 Tage einsperren und guggn, wie sichs entwickelt, wenn es Symptome zeigt oder stirbt, war es infiziert, wenn es keine Symptome zeigt, war es sicher nicht infiziert. Bei Tollwutimpfung darf 12 Monate kein Blut mehr gespendet werden.

Der Virusnachweis geht bei Tieren mittels Virusnachweis aus Gehirnprouben, bei Personen über IF-Nachweis aus Speichel oder Serum. Bei negativem Ergebnis kann man ein Cornea-Abklatschpräparat machen und versuchen, das Antigen direkt nachzuweisen. Wenn das auch noch negativ ist (die Zuverlässigkeit der Rabies-Diagnostik ist immer noch relativ

schlecht, bestenfalls 60-70% Sensitivität), PCR aus Liquor, Antikörpernachweis geht auch. Postmortal auf jeden Fall Hirnbiopsien.

Das alles zusammengenommen gibt immer noch keine annähernd 100%ige Sensitivität, die Möglichkeit, eine manifeste Tollwut zu Lebzeiten des Patienten nicht nachweisen zu können, ist also gegeben.

Deswegen weiß man, wenn alles negativ bleibt, immer noch nicht sicher, ob es nicht doch eine Tollwut sein kann. Man muss also bei jeder ungeklärten Psychose bis zum postmortalen Ausschluss von einer Tollwut ausgehen. Diese kann nahezu jedes psychiatrische Bild annehmen.

Als tollwutverdächtig gelten alle Wildtiere, die nicht scheu sind, also jeder Wildtierkontakt. Bei Haustieren gilt jede unprovokierte Attacke als tollwutverdächtig. Im Falle von nichtblutenden Kratzern oder Belecken von nicht intakter Haut wird eine Impfung empfohlen, bei Bissverletzungen, Kratzwunden oder Kontamination von Schleimhäuten mit Speichel sollte man impfen und zusätzlich einmalig mit der ersten Impfung eine passive Immunisierung mit Tollwut-Immunglobulin (20 IE / kg KG) erhalten.

Bei der Impfung erhält man 6 Dosen bis zum Tag 90.

Die intakte Haut stellt keine mögliche Eintrittspforte durch Tollwut dar, deshalb wird bei Belecken oder Berühren von intakter Haut keine Impfung empfohlen.

Wenn einen ein Patient aus Indien anruft, der unprovokiert von einem Hund gebissen wurde:

Beste Empfehlung: Sofort heimkommen und impfen lassen.

Zweitbeste Empfehlung: Ein wirklich gutes Krankenhaus in Indien aufsuchen und dort impfen lassen, wenn man sicher ist, dass sie nicht ständig Stromausfälle haben und der Impfstoff ungekühlt rumliegt.

Wenn ein Patient erst 4 Wochen nach dem Biss in die Praxis kommt, sollte man trotzdem impfen, da die Inkubationszeit 3-8 Wochen beträgt, in Einzelfällen sogar ein Jahr. Also solange jemand noch keine Symptome zeigt und in der Inkubationszeit ist, sofort impfen.

Impfschutz, wenn man sofort nach dem Biss eine Impfung durchführt: ~99% bei richtiger Applikation in den Deltoideus. Ein Fall ist bekannt, wo das Virus sehr schnell über einen Biss im Gesichtsbereich über die Hirnnerven ins Gehirn kam und die Impfung wenige Stunden später schon nichts mehr brachte.

**In dem Moment, in dem eine Tollwut manifest wird, ist sie lethal.** Behandeln kann man dann nur noch palliativ, die Krankheit führt in wenigen Wochen zum Tod. Man kann einen Biss aber auch ohne Impfung überleben, da man manchmal von selbst Immunität entwickelt.

Das Lyssa- oder Rabies-Virus breitet sich entlang der Nervenbahnen aus, es kommt relativ früh zu einer Ausscheidung über den Speichel. Infektiös ist das betroffene Tier allerdings erst, wenn schon Symptome auftreten oder wenn der Ausbruch kurz bevorsteht (10 Tage).

#### Infektionen bei Reisen:

- Chikungunya-Virus
- Dengue-Fieber
- Ebola
- FSME
- Gelbfieber (Länder um den Äquator in Afrika und Südamerika)
- Hanta-Virus
- japanische Enzephalitis
- Krim-Kongo-Fieber
- Lassa-Fieber
- Poliomyelitis (Indien, Pakistan, Zentralafrika, Regionen mit Bürgerkrieg besonders gefährdet)
- Rift-Valley-Fieber
- Sandfliegen-Fieber (holt man sich im gesamten Mittelmeerraum, plötzlicher, schneller Fieberanstieg, Kopfschmerzen, ab und zu kann es zu einer protrahierten Rekonvaleszenz kommen, d.h. wochenlange Kopfschmerzen.)
- St. Lois-Enzephalitis
- Tollwut
- West-Nil-Fieber (Afrika, Indien und Israel)

Man kann die Vielzahl der Viren nicht überblicken, aber sich darüber informieren. Deshalb bei Patienten mit unklaren Symptomen **\*immer\*** nach der Reiseanamnese fragen, besonders bei Patienten mit fiebrigen Infektionen. Wenn sie von einer Reise zurückkommen, ab mit ihnen in die Tropen-Ambulanz.

### Fall 13:

Nach der Rückkehr von einer Gruppenfahrt nach Söll in Österreich starb am 16.02.97 ein 7jähriger Junge in seinem Heimatort in Baden-Württemberg akut an einem Herz-Kreislauf-Versagen im Rahmen eines fieberhaften Infektes. Bei der Obduktion wurden makroskopisch ein Lungenödem und ein Hirnödem festgestellt. Im Laufe des Skiurlaubs erkrankten in den ersten Tagen 8 Personen, an den folgenden Tagen 18 von 70 Personen. 35 Teilnehmer klagten über Husten, Halsschmerzen ohne Fieber.

Zur ätiologischen Abklärung wurden Gewebeproben des Verstorbenen sowie Abstriche und Blutproben der Erkrankten untersucht.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: Mykoplasmen, Adenoviren, Influenza A, Influenza B, Parainfluenza, RSV.

**Mykoplasmen:** Häufigster Erreger *Mycoplasma pneumoniae*. Stehen in der mikrobiologischen Klassifizierung zwischen Bakterien und Viren (besitzen keine Zellwand, passieren bakterien-dichte Filter, sind auf zellfreien Nährböden kultivierbar, unbeweglich, gramnegativ). Durch Tröpfcheninfektion übertragbare, primär-atypische Pneumonie wird von ihnen hervorgerufen mit hohem Fieber (kann also nicht sein, da die Folge-Erkrankten alle kein Fieber hatten), starken Kopfschmerzen, trockenem Husten. Antikörpernachweis durch Kälteagglutination oder IF, Erregernachweis aus Rachenabstrich oder Sputum nach Anzucht. Verursachen außerdem Meningoenzephalitis, Myokarditis, Perikarditis, reaktive Arthritis, hämolytische Anämie, *Guillain-Barré-Syndrom*. Therapie mit Makroliden, Tetracyclinen oder Chinolonen.

**Adenoviren:** DNA-Viren ohne Hüllmembran, übertragbar ebenfalls durch Schmier- oder Tröpfcheninfektion. Verursachen Infektionen des Respirationstraktes, die meist leicht oder inapparent verlaufen; einige Typen sind onkogen. Verursachen *Pharyngokonjunktivalfieber* mit anginaähnlichem Verlauf und atypische Pneumonien, manchmal Gastroenteritis mit Atemwegsinfekt, selten auch mit Enzephalitis. Nachweis: Viruskultur aus Rachenspülwasser oder Stuhl, serologischer Antikörpernachweis. Inkubationszeit 2-6 Tage, Nachweis über Hämagglutinationstest

**Influenza:** Typ A führt zu seuchenhafter Ausbreitung, Typ B zu einzelnen Fällen. Gehörend zur Familie der Orthomyxoviridae, RNS-Einzelstrangvirus, da sie keine Hülle hat, sind sie ätherempfindlich. Übertragung ebenfalls durch Tröpfcheninfektionen, verursachen die Grippe. Influenza-Viren zerstören die Epithelien der Atemorgane und können Sekundärinfektionen begünstigen. Plötzlicher Beginn mit hohem Fieber, Frösteln, Rachenbeschwerden, Gliederschmerzen, Heiserkeit und trockenem Husten, evtl. Erbrechen, jedes Organsystem kann toxisch geschädigt werden, was zu Hypotonie, Bradykardie, Leberschwellung, Exanthenen und hämorrhagischer Diathese führen kann. Diagnose durch klinisches Bild, Virusnachweis in Rachensekret und Stuhl, serologischer Antikörpernachweis nach 10-14 Tagen möglich. Therapie: Symptomatisch, bei schwerem Verlauf Rekonvaleszenten-Serum, Antiinfluenza-Hyperimmunglobulin, Virostatika wie Amantadin, Zanamivir, bei Sekundärinfektion Antibiotika.

**Parainfluenza:** Gruppe der Paramyxoviridae, vier humanpathogene Serotypen, tritt auch bei vielen Tieren auf. Nach einer Inkubationszeit von 3-6 Tagen respiratorische Infektion unterschiedlichen Schweregrades, schwere Verläufe vor allem bei Kleinkindern. Nachweis: Virusisolierung aus Rachenspülwasser, Antikörpernachweis.

**RSV:** Rous-Sarkom-Virus (nur bei Geflügel), oder hier eher Respiratory-syncytial-Virus. Gehört ebenfalls zu den Paramyxoviridae, Subtypen A und B, kultivierbar auf Affen- oder Menschenzellkulturen, häufiger Erreger von Infektionen des Respirationstraktes bei Kleinkindern, anfangs meist Rhinitis, später Übergang in Bronchitis bis Bronchopneumonie. Die Inkubationszeit beträgt 4-5 Tage, Therapie erfolgt mit mononuklearen Antikörpern.

Von der Symptomatik her kann eigentlich jeder einzelne Erreger möglich sein, deshalb am besten bei jedem Erkrankten Rachenabstriche und Antigennachweistests, ansonsten könnte man noch eine PCR machen und damit die ganzen Viren erstmal nachweisen. Zusätzlich könnte man schon Antibiotika gegen Mykoplasmen geben.

Serologie bringt hier wenig, da die Erreger alle eine Inkubationszeit unter einer Woche haben, erst in der Rekonvaleszenz (zur epidemiologischen Aufklärung) würde die Serologie also etwas bringen.

Mindestens drei gleichartige Erkrankungen in räumlichem und zeitlichem Zusammenhang werden als Ausbruch bezeichnet, es handelt sich hier also um einen Ausbruch, der sich epidemisch ausbreiten kann, und zwar rasch, da die Inkubationszeit sehr niedrig ist.

Auch für den komplett immungesunden, guternährten jungen Menschen kann Influenza tödlich sein. Es gibt eigentlich nur eine Alternative: Impfen. Alle Stämme, die in den letzten Jahren kursiert sind, sind in dem Impfstoff drin; jedes Jahr wird, orientiert an den Stämmen der letzten Saison, ein neuer Impfstoff entwickelt.

Generell ist eine Grippeimpfung allen Personen anzuraten, die sich vor einer Influenzagrippe in diesem Winter wirksam schützen wollen. Die Impfung sollte im Herbst (September - November) durchgeführt werden, da die meisten Krankheitsfälle zwischen Dezember und April auftreten. Nach der Impfung benötigt das Immunsystem rund 14 Tage, um einen vollständigen Immunschutz aufzubauen, er beginnt frühestens nach einer Woche.

Es wird ein Totimpfstoff verwendet, der Lebendimpfstoff hat zu viele Nebenwirkungen. Das einzige Problem an unserem Totimpfstoff ist zur Zeit noch, dass Hühnereiweiß verwendet wird, das bei Personen mit Allergie bis zum septischen

Schock führen kann. Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, gentechnisch oder in Zellkultur Impfstoff herzustellen.

Die Effektivität der Grippeimpfung beträgt z.Z. 70-90%.

Die prophylaktische Gabe von Amantadin gegen Influenza A ist nur z.B. möglich, wenn einer in der Familie Influenza A bekommt und die herzkranke Oma geschützt werden soll.

Neuerdings gibt es eine spezifische Therapie durch Neuraminidasehemmer, die gegen Influenza A und B wirken und die Wirkung der viralen Neuraminidase blockieren. Die Therapie damit sollte so früh wie möglich, spätestens 48h nach Auftreten der ersten Symptome, begonnen werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Komplikationsrate einer Infektion auf etwas weniger als die Hälfte sinkt, die Krankheitsdauer konnte jedoch nicht signifikant reduziert werden. Solche Medikamente sollten nur als Reserve betrachtet werden, da sonst aus Sorglosigkeit (ach, es gibt ja jetzt ein Grippe-medikament) die Impfrate zurückgeht und man im Endeffekt mehr Komplikationen und Todesfälle hat als vor der Einführung.

Im Moment sind alle humanpathogenen Influenzastämme endemisch bzw. prävalent, deshalb droht uns keine ganz große Katastrophe, da ständig eine relativ große Anzahl Menschen gegen einige Stämme immun sind. Das Problem an den Influenzaviren ist halt, dass sie sich mit anderen Stämmen, die z.B. nur in Geflügel vorkommen, in doppelt infizierten Zellen rekombinieren können und dadurch ein neuer Stamm entsteht, gegen den keine Immunität besteht und der sich somit schnell ausbreitet, oder der sonstwie besonders pathogene Eigenschaften entwickelt.

#### Fall 14:

Ein erstsemestriger Student erkrankt plötzlich mit hohem Fieber und Kopfschmerzen. Der Rachenring ist gerötet, die Tonsillen ulzeriert und von grauen, übelriechenden Belägen bedeckt. Eine Schwellung der Halslymphknoten und der Milz ist vorhanden. Im Blutbild finden sich 50% monozytoider Leukozyten. In der Umgebung des Patienten trat kein ähnlicher Erkrankungsfall auf.

Zu diskutierende Differentialdiagnosen: EBV-Infektion, Streptokokken.

Das Epstein-Barr-Virus ist der Erreger der infektiösen Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber), wobei es sich um eine akute, fieberhafte Systemerkrankung des lymphatischen Gewebes handelt. Lymphome entwickeln sich nur bei stark Immunsupprimierten, etwa Haarleukoplakie bei AIDS-Kranken. Heilt normalerweise ohne Komplikationen ab, jedoch besteht Rezidivneigung; es werden hauptsächlich Kinder und Jugendliche durch Tröpfcheninfektion infiziert. Beweissend ist (neben dem IgM-Titer) der Nachweis von Antikörpern gegen das EBV.

Wenn die EBV-Infektion chronisch wird (was eine extreme Rarität ist), kommt es zu ständiger Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

90% der Bevölkerung sind positiv für EBV, darunter gibt es natürlich auch genug asymptomatische Ausscheider, so dass richtige Infektketten kaum rekonstruiert werden können, nur weniger erkranken daran.

Selten kommt es zu Komplikationen wie Milzruptur, Hepatitis, Meningoenzephalitis, Myokarditis, Nephritis, Polyneuritis.

Man sollte nicht gleich Ampicillin (Breitspektrum-Penicillin) geben, wenn ein Patient mit fieberhaftem Infekt kommt, da durch eine EBV-Infektion, die es ja auch sein kann, das Immunsystem seltsam angeregt wird, so dass es ganz sinnlose Antikörper produziert, die etwa gegen Schaferythrozyten (wogegen die im Körper gerichtet sind, weiß man gar nicht) oder halt gegen Ampicillin gerichtet sind; es kommt deshalb bei EBV-Infektion und fälschlicher Ampicillingabe zu großen Hautexanthenen auf Grund der immunologischen Reaktion gegen das Penicillin.

Unser Dozent (PD Sinzger):

christian.sinzger@med.uni-tuebingen.de

Telefon: 29-87459

## **Fragenkatalog Abschlusskolloquium**

### 1. Rabies:

Postexpositionsprophylaxe, Vorgehen nach Bissverletzung

### 2. Virales Enzephalitis / Meningoenzephalitis:

Häufige Erreger, diagnostisches Vorgehen

### 3. Übertragung von Viren durch Blut bzw. Blutprodukte:

Erreger, Risikoabschätzung, Maßnahmen zur Vermeidung von Übertragungen

### 4. Hepatitis B:

Übertragungswege und Diagnose

### 5. Hepatitis A, D, E, C:

Übertragungswege und Diagnose

6. FSME:

Vorkommen, Differentialdiagnose, Prophylaxe

Und noch 6 dazu, der Kurs ist aus, die schreib ich jetzt nemmer ab :-)