

## 2.5 Viren mit DNA-Genom

## 2.5.1 Herpesviridae

Einteilung: Tab. C-2.19.

## C-2.19

## 2.5 Viren mit DNA-Genom

## 2.5.1 Herpesviridae

Einteilung: Tab. C-2.19.

## C-2.19 Humanpathogene Gattungen und Arten der Herpesviridae

Subfamilie	Gattung	Art
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Herpes-simplex-Virus 1, 2 (HHV* 1 und 2)</li> <li>■ Herpes B</li> </ul>
	Varizellavirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Varicella-zoster-Virus (HHV 3)</li> </ul>
Betaherpesvirinae	Zytomegalievirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zytomegalievirus (HHV 5)</li> </ul>
	Roseolovirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ HHV 6A, -6B, -7</li> </ul>
Gammaherpesvirinae	Lymphokryptovirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Epstein-Barr-Virus (HHV 4)</li> </ul>
	Rhadinovirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ HHV 8</li> </ul>

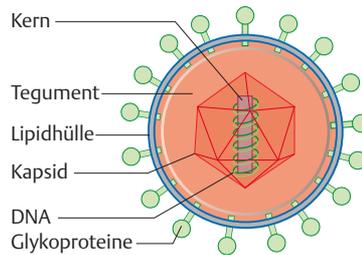
\* HHV = humanes Herpesvirus

Struktur: Abb. C-2.26.

## C-2.26

Struktur: Abb. C-2.26.

## C-2.26 Struktur des Herpes-simplex-Virus (Herpesviridae)



## Herpesviridae

<b>Genom</b>	lineare ds(±)DNA (125 – 240 Kb)
<b>Größe</b>	150 – 220 nm
<b>Kapsid</b>	ikosaedrisch
<b>Hülle</b>	ja

Mitglieder der Familie Herpesviridae sind komplex aufgebaute Viren. Das Genom des HSV zählt mit etwa 150 Kb zu den großen bekannten Genomen humanpathogener Viren. Es ist helikal um einen aus Proteinen bestehenden Kern angeordnet und wird durch ein Kapsid eingeschlossen. Zwischen Hülle und Kapsid sind die Tegmentproteine eingelagert, die sowohl matrixähnliche Eigenschaften besitzen als auch regulatorische Funktionen bei der Virusvermehrung ausüben. In der Hülle befinden sich bis zu 12 verschiedene Glykoproteine, die für Adsorption, Penetration des Virus, aber auch für Interaktionen mit Proteinen des Immunsystems zuständig sind.

## Exkurs.

► **Exkurs. Replikationszyklus:** Wie bei allen Viren beginnt der Replikationszyklus des Virus mit der Adsorption des Virus an seine zellulären Rezeptoren. Hierbei handelt es sich beim „attachment“ um Heparansulfate oder modifizierte Heparansulfate, an die das Virus mit seinen Glykoproteinen aus der gB-Familie binden kann. Nachfolgend kommt es zu spezifischen Wechselwirkungen mit Proteinrezeptoren auf der Zelloberfläche, zu denen neben Integrinen und Komplementrezeptoren auch MHC-Moleküle zählen. Diese Interaktion wird von den viralen Glykoproteinen aus den gD-, gH- und gL-Familien vermittelt. Es folgt die Fusion der viralen Hülle mit der zellulären Membran und das DNA-haltige Kapsid des Virus wird mit dem assoziierten Tegment in das Zytoplasma entlassen.

Wahrscheinlich kann das Kapsid mithilfe der Tegmentproteine mit dem mikrotubulären Transportsystem der Zelle in Wechselwirkung treten und so bis an die Kernmembran transportiert werden, wo die genomische DNA durch die Kernporen in das Karyoplasma übertreten kann. Hier wird das lineare virale Genom zirkularisiert und liegt nun episomal im Zellkern vor. Die nachfolgende Expression des viralen Genoms verläuft stufenförmig. Zunächst werden die Gene transkribiert, welche die „Immediate-early“-(IE)Proteine codieren. Hierzu ist keine virale De-novo-Proteinsynthese notwendig, da die Transkription von zellulären RNA-Polymerasen übernommen wird. Die IE-Proteine bestehen vor allem aus regulatorisch wirksamen Proteinen, die für die nun erfolgende Transkription der „Early“-(E)Gene notwendig sind. E-Proteine werden nach ihrer Synthese im Zytoplasma der Zelle in den Kern transportiert. Unter den E-Proteinen befindet sich auch eine virale DNA-Polymerase, die für die Replikation des DNA-Genoms sorgt. Nach dem Beginn der DNA-Replikation setzt auch die Transkription der „Late“-(L)Gene ein, unter denen sich vor allem die Strukturproteine des Virus befinden.

Der Zusammenbau des Kapsids einschließlich der Verpackung des linearen viralen Genoms findet im Zellkern statt. Die Kapside knospen an der inneren Kernmembran und verlieren diese erste Hülle beim Durchtritt durch die äußere Kernmembran in das Zytoplasma. Hier werden nun die Tegumentproteine angelagert und es erfolgt ein weiterer Knospungsvorgang an den Stellen des vesikulären Golgi-Apparates, an denen die neu synthetisierten viralen Hüllproteine eingelagert sind. Die nun kompletten Viruspartikel werden über das vesikuläre Transportsystem an die Zelloberfläche transportiert und verlassen dort ihre Wirtszelle nach Fusion der Transportvesikel mit der Zellmembran.

**Bedeutung:** Herpesviren kommen weltweit bei Mensch und Tier mit ca. 100 klassifizierten Arten vor. Die humanpathogenen Herpesviren verteilen sich auf drei Subfamilien:

- **Alphaherpesvirinae:** kurzer Replikationszyklus, breites Wirtsspektrum, Zellzerstörung
- **Betaherpesvirinae:** längerer Replikationszyklus, eingeschränktes Wirtsspektrum, Vergrößerung der befallenen Zellen (Zytomegalie!)
- **Gammaherpesvirinae:** starke Einschränkung des Wirtsspektrums (vorwiegend B- und T-lymphotrop), unterschiedlich langer Replikationszyklus, Zellzerstörung und mögliche unkontrollierte Zellvermehrung.

Nach häufig subklinischer oder milder Primärinfektion **persistieren Herpesviren lebenslang** in einer latenten oder chronischen Form. Durch bisher nicht vollständig verstandene Mechanismen kann die Persistenz in eine reaktivierte Infektion überführt werden. Als Folge solcher Reaktivierungen kann es zu rezidivierenden Erkrankungen kommen.

**Epidemiologie:** 90 % der erwachsenen Bevölkerung sind mit **HHV 1** durchseucht. Primärkontakte mit dem Virus erfolgen durch Tröpfchen- und Schmierinfektionen bereits in der Kindheit. **HHV-2-Infektionen** werden erst nach der Geschlechtsreife in größerem Umfang erworben. Ca. 15 % unserer Bevölkerung weisen Antikörper auf.

## Simplexvirus

### Humanes Herpesvirus Typ 1 (HHV 1)

► **Synonym.** Herpes-simplex-Virus, HSV 1

**Bedeutung:** Herpes-simplex-Virus Typ 1 ist der Erreger des **Herpes labialis** und anderer Infektionen im Gesichts- und Kopfbereich (Gingivostomatitis, Keratokonjunktivitis, Ösophagusulzerationen, Enzephalitis).

**Epidemiologie:** HHV 1 ist weltweit verbreitet. Der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir. Übertragungen des Virus setzen einen **engen körperlichen Kontakt** voraus. Die Primärinfektion findet am häufigsten im Säuglings- und Kindesalter statt und hat meistens ihre Quelle in Rezidiven der Mutter oder auch des Pflegepersonals auf Säuglingsstationen. Übertragungen im Jugend- oder Erwachsenenalter erfolgen auch bei sexuellen Kontakten. Bevorzugte Eintrittspforte für das Virus sind Zellen der verletzen Haut oder Schleimhaut im Lippenbereich. Die Durchseuchungsrate mit HHV 1 liegt je nach Alter und sozioökonomischem Umfeld zwischen 50 und 90 %.

**Pathogenese:** Nach Eintritt in den Mundbereich repliziert das Virus zunächst lokal in Haut- und Schleimhautzellen. Es kann sich dann entweder durch Ausschleusen neuer Viruspartikel oder aber durch Fusion infizierter mit uninfizierten Nachbarzellen weiter ausbreiten. Bei Fusionsereignissen werden unbehüllte Nukleokapside in die fusionierten Zellen weitergegeben. Das Virus dringt schließlich in Nervenzellfortsätze ein und wird durch retrograden Transport in die entsprechenden Ganglien transportiert (Ganglion trigeminale bei Eintritt in den Mundbereich).

► **Merke.** Die **Ganglien** sind **Ort der Latenz**. In den infizierten Nervenzellen liegt das Genom zirkularisiert in episomaler Form vor, und nur wenige virale Produkte sind zum Erhalt dieses nicht-replikativen Zustandes notwendig.

Verschiedene endogene (Stress, hormonelle Veränderungen) und exogene (UV-Einstrahlung, immunsuppressive Medikamente) Stimuli können einen erneuten vollständigen Replikationszyklus auslösen. Neu gebildete Partikel erreichen über die Nervenfortsätze die Peripherie und führen zu Reinfektion von Schleimhautzellen,

**Bedeutung:** Die Humanpathogenität der Herpesviren ist sehr vielschichtig. Man unterscheidet:

- **Alphaherpesviren:** (zellzerstörend, breites Wirtsspektrum)
- **Betaherpesviren:** (vergrößern die befallene Zelle, Zytomegalie!)
- **Gammaherpesviren:** (enges Wirtsspektrum, lymphotrop)

**Herpesviren persistieren** im Körper **lebenslang** und können durch exo- und endogene Einflüsse Ursache unterschiedlichster rezidivierender Erkrankungen werden.

**Epidemiologie:** Durchseuchung der Bevölkerung:

- **HHV 1:** 95 % (Schmierinfektion im Kindesalter)
- **HHV 2:** 15 % (Infektion nach der Geschlechtsreife).

## Simplexvirus

### Humanes Herpesvirus Typ 1 (HHV 1)

► **Synonym.**

**Bedeutung:** HHV 1 ist Erreger des **Herpes labialis** und anderer Infektionen im Gesichts- und Kopfbereich.

**Epidemiologie:** Der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir für das ubiquitäre HHV 1. Die Primärinfektion findet am häufigsten im Säuglings- und Kindesalter durch reaktivierte Infektionen bei engen Kontaktpersonen statt.

**Pathogenese:** Nach initialer Replikation in Haut- und Schleimhautzellen dringt das Virus in Nervenzellfortsätze ein und wird retrograd in die assoziierten Ganglien transportiert.

► **Merke.**

Bei endo- und exogenen Stimuli kann es erneut zur Replikation kommen. Neu synthetisiertes Virus wandert über die Nervenzellfortsätze in die Peripherie und infiziert Haut- bzw.

Schleimhautzellen. Man unterscheidet **Rekurrenz** (asymptomatische Virusvermehrung) und **Rekrudeszenz** (Exazerbation, d. h. klinisch manifeste Läsionen).

**Klinik:** Nur bei 1 % aller Primärinfektionen kommt es zum klassischen Krankheitsbild: Aufplatzen kleiner Bläschen auf der Schleimhaut, die rasch ulzerieren und Krusten bilden, Fieber und Schmerzen.

Häufigste Form der Erstmanifestation ist die **Stomatitis aphthosa** (Abb. C-2.27a) und Pharyngitis. Betroffen sind hauptsächlich Kinder.

Häufigste Form der Exazerbation ist der infektiöse **Herpes labialis** (HHV 1).

► **Merke.**

**Krankheitsfolgen:** Sonderformen der Herpes-simplex-1-Infektion können sein:

- **Eczema herpeticum** (Abb. C-2.27b).
- **Erythema multiforme:** Durch Ekzeme, Verbrennungen oder andere Traumatisierungen (im Medizinalbereich Panaritien an den Fingern!) geschädigte Haut ist besonders empfänglich für Herpesvirusinfektionen.
- HHV-1-Infektionen manifestieren sich am Auge als **Keratitis dendritica** oder als **Keratitis disciformis**.
- HHV-1-Infektionen im ZNS bedingen eine mit hoher Letalität behaftete **Enzephalitis**.

**Diagnostik, Therapie und Prophylaxe:** s. HHV 2 (S. 242).

von denen das Virus auf Kontaktpersonen übertragen werden kann. Solche endogenen Reinfektionen (**Rezidive**) können asymptomatisch ablaufen (**Rekurrenz**) oder mit klinischen Symptomen wie ulzerierenden Bläschen auf der Lippenschleimhaut verbunden sein (**Rekrudeszenz**).

**Klinik:** Nach einer Inkubationszeit von ca. 1 Woche kommt es nur in ca. 10 % aller Primärinfektionen zu klinischen Erscheinungen. Nur bei 1 % treten die klassischen klinischen Symptome auf: Aufplatzen kleiner Bläschen auf der Schleimhaut, die rasch ulzerieren und zu Krustenbildung neigen und mit allgemeinem – bei Kindern oftmals schwerem – Krankheitsgefühl, Fieber („Fieberbläschen“), Schluckbeschwerden und einer lokalen Lymphadenopathie vergesellschaftet sind.

Häufigste Form der Erstmanifestation ist eine **Gingivostomatitis (Stomatitis aphthosa, Abb. C-2.27a)** mit Pharyngitis. Betroffen sind hauptsächlich Kinder. Die Krankheit kommt in der Regel nach 2, in schweren Fällen nach 3 Wochen zur „Heilung“, worunter jedoch nur ein Verschwinden der klinischen Symptome zu verstehen ist.

Häufigste Form der Exazerbationen manifester HHV-1-Infektionen ist der infektiöse **Herpes labialis**.

► **Merke.** Die Virusausscheidung über den Bläscheninhalt (Infektionsgefahr!) besteht für ca. 1 Woche.

Exazerbationen verlaufen kürzer und leichter als die Primärinfekte. Sie sind streng auf die Lippen und die Mundwinkel lokalisiert und heilen ohne Narbenbildung ab.

**Krankheitsfolgen:** Als Komplikationen oder Sonderformen einer Herpes-simplex-1-Infektion können auftreten:

- **Eczema herpeticum:** Die durch ein Ekzem vorgeschädigte Haut ist besonders empfänglich für Herpesviren (Abb. C-2.27b). Häufig durch Verschleppung (Autoinokulation), werden mehr oder minder große Hautpartien befallen, wobei nicht selten bakterielle Superinfektionen Ursache letaler Verläufe sind.
- **Weitere Hautmanifestationen:** Häufig wird ein **Erythema multiforme** durch eine HHV-1-Infektion ausgelöst. Traumatische Herpesinfektionen finden sich immer wieder bei Verbrennungsoptionen sowie an den Fingern (Panaritien) von Personen, die in Medizinalberufen tätig sind. Beschrieben ist weiterhin der **Herpes gladiatorum** der sich gelegentlich bei Ringern beobachten lässt.
- **Infektion am Auge:** Bei Befall der Kornea kommt es zur **Keratitis dendritica**, bei Beteiligung tieferer Hornhautschichten zur **Keratitis disciformis**. Im ersteren Fall kommt es zu typischen, verästelten, sehr schmerzhaften Hornhautulzerationen, im zweiten Fall zu einer scheibenförmigen Keratitis, oftmals ohne Hornhautgeschwür.
- **Enzephalitis:** In sehr seltenen Fällen kann sowohl als Folge einer Erstinfektion als auch durch Exazerbation persistierender Herpesinfektionen eine Enzephalitis auftreten, meist im Bereich der Temporallappen. Neurologische Dauerschäden nach Überstehen der Krankheit und eine hohe Letalität (70 % bei unbehandelten Patienten) sind charakteristisch für diese Form der Enzephalitis.

**Diagnostik, Therapie und Prophylaxe:** siehe HHV 2 (S. 243).

⊙ C-2.27 Manifestationen einer Herpesvirus-Typ1-Infektion



- a Gingivostomatitis herpeticum:** Intensive, schmerzhafte Rötung der Mund-, Lippen- und Zungenschleimhaut mit zahlreichen, fibrinbedeckten Aphthen, die sich aus schubweise auftretenden Bläschen entwickeln. (Sitzmann, F.C.: Duale Reihe Pädiatrie. Thieme; 2007)
- b Eczema herpeticum:** Im Bereich des Ekzems finden sich zahlreiche, linsengroße, einzeln oder in Gruppen stehende Bläschen und Pusteln, die durch Platzen ulzerieren und verkrusten. (Gortner, L., Meyer, S., Sitzmann, F.C.: Duale Reihe Pädiatrie. Thieme; 2012)

## Humanes Herpesvirus Typ 2 (HHV 2)

▶ Synonym. Herpes-simplex-Virus 2, HSV 2

**Bedeutung:** Herpes-simplex-Virus Typ 2 ist der Erreger des **Herpes genitalis** und hauptsächlich (jedoch nicht ausschließlicher) Verursacher des **Herpes neonatorum**.

**Epidemiologie:** Wie HHV 1 wird auch HHV 2 durch Schmierinfektion übertragen. Überwiegende Eintrittspforte ist jedoch die Genitalschleimhaut (85%), seltener der orale Bereich (15%). Die Präferenz von HHV 2 für Infektionen des Genitaltraktes liegt nicht in der Unfähigkeit des Virus, Hautzellen im Oropharynx zu infizieren, sondern eher in den sakralen Ganglienzellen, die für die Aufrechterhaltung der HHV-2-Latenz offensichtlich geeigneter sind als die Trigeminusganglien. Aufgrund der Übertragung beim Geschlechtsverkehr steigt die Durchseuchung mit der Pubertät an und erreicht etwa 15% in Mitteleuropa. Meistens handelt es sich bei HHV-2-Infektionen um sogenannte „initiale“ oder Sekundärinfektionen, die als exogene Neuinfektion bei bereits bestehender orofazialer HHV-1-Infektion auftreten. Präpubertäre Übertragungen sind perinatal möglich, wenn die Mutter zur Geburt an einer Primärinfektion oder einem Rezidiv erkrankt ist.

**Pathogenese:** Die Viren vermehren sich zunächst in der Schleimhaut und gelangen dann innerhalb weniger Tage über axonalen Transport in die Lumbosakralganglien, wo sie nach Ausheilung der peripheren Läsionen latent persistierend verbleiben können. Reaktivierung, Rekurrenz und Rekrudescenz erfolgen in analoger Weise wie bei HHV 1. Die Rezidivhäufigkeit ist allerdings bei HHV-2-Infektionen (über 60%) deutlich höher als bei HHV-1-Infektionen (ca. 10–20%). Infolge Schmierinfektionen können HHV-2-Läsionen auch im Mund- und Gesichtsbereich oder in anderen Körperregionen auftreten.

**Klinik:** Neben Fieber und Schwellung der inguinalen Lymphknoten sind bei beiden Geschlechtern Bläschen und kleine Ulzera auf Haut und Schleimhaut der Genitale, eventuell aber auch perianal und rektal zu beobachten (Abb. C-2.28). Beim Mann finden sich die Läsionen bevorzugt an Präputium und Glans, bei der Frau im Bereich der Vulva und Vagina. Daneben können auch Urethra, Zervix, Endometrium und Eileiter betroffen sein. Beim Mann kann es neben einer Urethritis zu einer Prostatitis kommen.

**Krankheitsfolgen:** Schwerwiegende Folge einer Herpes-simplex-Virus-Infektion im Genitalbereich der Frau ist der **Herpes neonatorum**. Die Häufigkeit dieser Infektion liegt bei ca. 8 pro 100 000 Neugeborenen. Frühgeborene und unreife Säuglinge sind besonders gefährdet. In der Regel erfolgt die Infektion im Geburtskanal, wenn die Mutter während der Entbindung unter einer Erstinfektion leidet. Bei Rezidiven liegt das Risiko, an den Folgen einer generalisierten Herpesinfektion zu erkranken, für den Säugling bedeutend niedriger, da maternale Antikörper eine Virämie unterbinden können. Diese Antikörper schützen jedoch nicht vor der neuronalen Ausbreitung des Virus, womit für das Neugeborene eine ernst zu nehmende Bedrohung in Form einer Enzephalitis mit schwersten Folgen entsteht. Bei Verdacht ist unverzüglich eine Therapie einzuleiten. Pränatale Infektionen des Feten oder nosokomiale Übertragung des Virus auf das Neugeborene sind selten, jedoch prinzipiell möglich.

## Humanes Herpesvirus Typ 2 (HHV 2)

▶ Synonym.

**Bedeutung:** **Herpes genitalis** und **Herpes neonatorum** werden hauptsächlich vom HHV Typ 2 verursacht.

**Epidemiologie:** Überwiegende Eintrittspforte für HHV 2 ist die Genitalschleimhaut, seltener der orale Bereich. Die Durchseuchung steigt mit Eintritt in die Pubertät stetig auf etwa 15% in Mitteleuropa an. Präpubertäre Infektionen sind perinatal möglich.

**Pathogenese:** Die Übertragung erfolgt in der Regel durch Sexualkontakt aus bestehenden Herpesläsionen. Rekurrenz und Rekrudescenz erfolgen in analoger Weise wie bei HHV-1-Infektionen.

**Klinik:** Bläschen und kleine Ulzera auf Haut und Schleimhaut treten beim Mann bevorzugt am Präputium und der Glans auf, bei der Frau sind vor allem Vulva und Vagina betroffen (Abb. C-2.28).

**Krankheitsfolgen:** Schlimmste Folge einer Herpes-simplex-Virus-Infektion im Genitalbereich der Frau ist der **Herpes neonatorum**, bei dem sich das Neugeborene in den Geburtswegen infiziert, besonders bei Erstinfektionen der Mutter. Bei Rezidiven ist infolge diaplazentar übertragener Antikörper das Infektionsrisiko für das Kind geringer.

## C-2.28 Herpes genitalis



(Petersen, E. E.: Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Aufl., Thieme; 2011)

- a Typische Ulzerationen.
- b Schwellung der Leistenlymphknoten.

## ► Exkurs.

**Diagnostik:** Bei Verdacht auf HSV-Enzephalitis ist eine Anzuchtung aus Liquor meist nicht möglich. Hier muss die virale Nukleinsäure durch PCR nachgewiesen werden. Serologische Untersuchungen sind in der Regel wegen der hohen Durchseuchungsrate der Bevölkerung nicht aussagekräftig. Der direkte Nachweis von Virusantigenen im Gewebe und die elektronenoptische Virusdarstellung sind ebenfalls möglich.

## ► Merke.

**Therapie:** Aciclovir (S. 181) ist das Mittel der Wahl bei akuten Infektionen. Rezidive werden dadurch jedoch nicht verhindert.

**Prophylaxe:** keine spezifische Prophylaxe möglich.

## ► Merke.

**Herpesvirus simiae**

Es handelt sich um einen Erreger einer meist letal verlaufenden Enzephalitis, die durch Affen auf den Menschen übertragen wird.

**Varzellavirus****Humanes Herpesvirus Typ 3 (HHV 3)**

## ► Synonym.

**Bedeutung:** Das HHV 3 ist Erreger der **Windpocken** (Varizellen) und der **Gürtelrose** (Zoster).

**Epidemiologie:** Varicella-zoster-Virus ist ein sehr kontagiöses Agens, das sowohl durch Kontakt mit dem infektiösen Inhalt von Hautläsionen als auch aerogen übertragen wird. Die Durchseuchung erreicht 80–90% im Erwachsenenalter.

## ► Exkurs.

Wird eine Herpes-simplex-Virus-Infektion präpartal erkannt, empfiehlt sich eine Kaiserschnittentbindung.

Die klinische Symptomatik reicht von der leichten lokalen Infektion bis zu tödlichen Verlaufsformen. Bei Infektionen bis zur 7. Lebenswoche liegt die Letalität bei 65%, sofern das ZNS oder innere Organe betroffen sind.

**Diagnostik:** Herpes-simplex-Viren können aus Bläscheninhalt angezüchtet werden. Dabei sind erste Ergebnisse nach ca. 3 Tagen zu erwarten. Wesentlich schneller, insbesondere bei Verdacht auf Enzephalitis, ist der direkte Nachweis von HSV-DNA in der klinischen Probe mithilfe der PCR. Der Nachweis virusspezifischer Antigene (Immunfluoreszenz) und Nukleinsäure (In-situ-Hybridisierung) aus infiziertem Gewebe (Zellen, nicht Bläscheninhalt) ist möglich.

Der direkte elektronenmikroskopische Nachweis gelingt nur bei sehr hoher Virusdichte ( $10^7$  Partikel/ml) und hat den Nachteil, dass eine Klassifizierung innerhalb der Familie Herpesviridae morphologisch nicht möglich ist.

Serologische Untersuchungen sind nicht aussagekräftig. Antikörper gegen Herpes-simplex-Virus sind wegen der hohen Durchseuchungsrate in der Bevölkerung weit verbreitet. Auch Beobachtungen von Titerverläufen geben keine Garantie für eine beweisende Diagnose, da die Antikörperbildung offensichtlich auch unspezifisch stimuliert werden kann. Bei Erstinfektionen führt jedoch die Beobachtung einer Serokonversion, vor allem der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper, zur Diagnose.

## ► Merke.

Bei Verdacht auf HSV-Enzephalitis unbedingt frühzeitig Therapie einleiten und Diagnose durch PCR im Liquor cerebrospinalis sicherstellen.

**Therapie:** Mittel der Wahl bei Herpes-simplex-Virus-Infektionen ist **Aciclovir** (Acycloguanosin) (S. 181), das als Guanosinanalogen in die virale DNA eingebaut wird und zum DNA-Ketten-Abbruch führt. Persistierende Viren in den Ganglien bleiben unbeeinflusst, sodass nach Absetzen des Medikamentes Rezidive möglich sind. Resistente Herpes-simplex-Stämme sind beschrieben.

**Prophylaxe:** Eine spezifische Immunprophylaxe ist nicht möglich. Die vorbeugende Therapie mit Aciclovir bei immunsupprimierten Patienten ist wegen möglicher Nebenwirkungen nicht unumstritten.

## ► Merke.

Zellen im nach Papanicolaou gefärbten Zervixabstrich mit typischen intranukleären Einschlusskörperchen können eine Herpesinfektion nicht beweisen, sind jedoch ein wichtiges Verdachtsmoment.

**Herpesvirus simiae**

Dieses Virus aus der Subfamilie der Alphaherpesvirinae ist Erreger einer meist letal verlaufenden Enzephalitis, die jedoch sehr selten auftritt und erst seit 1932 bekannt ist. Der Mensch infiziert sich über Affenbiss oder -kratzer; eine direkte Infektion von Mensch zu Mensch wurde bislang nur einmal (1987) beschrieben.

**Varzellavirus****Humanes Herpesvirus Typ 3 (HHV 3)**

## ► Synonym.

Varicella-zoster-Virus, VZV

**Bedeutung:** Das Varicella-zoster-Virus ist ein weltweit verbreitetes Virus, das für zwei Infektionskrankheiten verantwortlich zeichnet: die **Varizellen** oder **Windpocken** (engl. chicken pox) und den **Zoster** (**Gürtelrose**).

**Epidemiologie:** Varicella-zoster-Virus ist ein sehr kontagiöses Agens, das sowohl durch Kontakt mit dem infektiösen Inhalt der typischerweise auftretenden Bläschen auf der Haut als auch aerogen übertragen wird. Mehr als 95% der Infektionen werden klinisch apparent. Der Durchseuchungsgrad steigt steil vom etwa 3. Lebensjahr bis auf 80–90% im Erwachsenenalter an. Wie alle Herpesviren verursacht auch HHV 3 eine lebenslange Persistenz, die bei Rezidiven aus der latenten Form zu dem typischen Bild des Zoster überwiegend bei älteren Patienten jenseits des 5. Lebensjahrzehnts führt.

**Pathogenese:** Die Eintrittspforten in den menschlichen Körper sind die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes und die Konjunktiven. Nach Replikation in den regionalen Lymphknoten kommt es noch während der Inkubationszeit zu einer ersten Virämie, in deren Folge das Virus Milz und Leber besiedelt. Von hier aus breitet sich das Virus über infizierte mononukleäre Zellen in einer zweiten virämischen Phase mukokutan aus. Infektiöses Virus wird anschließend als Aerosol ausgeschieden, und die Infektion epidermaler Zellen endet durch ausgeprägte zytopathogene Effekte in den bei **Windpocken** typischen **makulopapulären Hautläsionen**. In dieser Phase werden auch die Zellen der Lumbosakralganglien infiziert. Viele Jahre später (typischerweise nach dem 45. Lebensjahr) kommt es zur **Reaktivierung des Virus mit Entzündung des befallenen Ganglions**. Typisch sind die scharf begrenzten, einseitig auftretenden, sehr schmerzhaften Läsionen der Haut im Versorgungsbereich der vom betroffenen Ganglion ausgehenden sensiblen Nerven (häufig in den mittleren Thorakalsegmenten, daher der Name „**Gürtelrose**“). Auslösend für einen Zoster kann auch eine Neuinfektion sein.

**Klinik:** Nach einer Inkubationszeit von ca. 2 Wochen tritt ein **Exanthem** auf, das sich vom Stamm über das Gesicht und die Extremitäten ausbreitet. Da sich die Effloreszenzen rasch ausbilden, kommt es zum „bunten Bild“, bei dem neben Bläschen (elliptische Form, parallel zur Längsachse der Hautfalten) auch Pusteln, Papeln und Krusten dominieren (Abb. C-2.29). Ein Wangenschleimhautexanthem ist obligat, Handflächen und Fußsohlen bleiben frei, das Allgemeinbefinden ist in der Regel nicht wesentlich gestört. Fieber tritt in ca. einem Drittel der Erkrankungsfälle auf. Das Krankheitsbild dauert etwa 1 Woche. Die Hauterscheinungen heilen dann juckend narbenlos ab.

**Krankheitsfolgen:** Häufigste Komplikation ist eine bakterielle Superinfektion der Hauteffloreszenzen, die wegen starken Juckreizes aufgekratzt werden, sich entzünden und dann unter Narbenbildung abheilen.

Bei immunkompetenten Patienten treten spezifische Komplikationen (Pneumonie, Otitis, Nephritis, Meningoenzephalitis und Polyradikuloneuritis) nur sehr selten auf. Bei Immunsupprimierten kann die Krankheit als generalisierte Infektion mit hoher Letalität (bis 40%) behaftet sein. Äußerst selten sind Embryopathien, wenn Gravide an Windpocken erkranken (ZNS-, Augenschäden, Extremitätenhypoplasien). In der Frühphase der Schwangerschaft führt eine Varizelleninfektion zum Abort. Eine Infektion des Kindes in utero in der Spätphase der Schwangerschaft führt bei diesen zu Bläschen- und Narbenbildung. Tritt eine Windpockenerkrankung 7 Tage vor oder 2 Tage nach der Geburt bei der Mutter zutage, so besteht das Risiko, dass das Kind eine schwere Varzellenerkrankung durchmacht. Bei stark reduzierter Abwehr kann eine **lebensbedrohliche generalisierte Infektion** unter Befall der Lunge (Pneumonie) auftreten.

Die **Reaktivierung** des Varicella-zoster-Virus kündigt sich durch intermittierende oder auch kontinuierliche Schmerzen und Hyper- oder Parästhesien in den betroffenen Hautarealen an. Einige Tage später kommt es zum Aufschließen des Exanthems, das sich morphologisch nicht von den Varizellen unterscheidet, im Regelfall aber streng auf das Hautareal lokalisiert ist, das der befallene Nerv sensibel versorgt (Abb. C-2.30). Gleichzeitig wird das Allgemeinbefinden deutlich reduziert. Fieber, Lichtscheu, Kopfschmerzen und lokale Lymphknotenschwellung sind charakteristische Krankheitszeichen. Beim **Zoster ophthalmicus** ist der Ast des Trigemini betroffen, der das Auge versorgt. Andere Trigeminiäste erkranken selten. **Zoster otitis**

**Pathogenese:** Nach Eintritt über die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes und die Konjunktiven erreicht das Virus über die regionalen Lymphknoten Milz und Leber, infizierte mononukleäre Zellen tragen zur weiteren Verbreitung des Virus bei. Der zytopathogene Effekt führt zu **makulopapulären Hautläsionen**. Typischerweise nach dem 45. Lebensjahr kommt es zur **Reaktivierung des Virus** mit Entzündung des befallenen Ganglions. Im Versorgungsbereich seiner sensiblen Nervenfasern treten scharf begrenzte, einseitige, sehr schmerzhaft Hautläsionen auf (häufig in den mittleren Thorakalsegmenten, daher der Name „**Gürtelrose**“).

**Klinik:** Typisch für die Krankheit ist ein **Exanthem**, das nach einer Inkubationszeit von ca. 2 Wochen auftritt. Die Vielfältigkeit der Effloreszenzen (gleichzeitig Bläschen, Pusteln, Papeln, Krusten) ist charakteristisch (Abb. C-2.29). Handflächen und Fußsohlen bleiben frei. Die Hauterscheinungen heilen juckend narbenlos ab.

**Krankheitsfolgen:** Häufig ist eine bakterielle Superinfektion der Hauteffloreszenzen.

Bei Immunsupprimierten ist ein Organbefall oder die generalisierte Infektion mit hoher Letalität behaftet. Embryopathien sind selten. Infiziert sich das Kind unter der Geburt (Varzellenerkrankung der Mutter 7 Tage vor bis 2 Tage post partum), führt dies zu schweren Windpocken beim Neugeborenen. Eine **generalisierte Infektion** tritt bei stark reduzierter Abwehr auf.

Die **rekurrente Infektion** ist streng auf das Hautsegment lokalisiert, das von dem sensiblen Nerv versorgt wird, dessen Ganglion befallen ist. Sie manifestieren sich mit Hyperästhesien und dem Aufschließen eines Exanthems, das mit dem bei Windpocken identisch ist (Abb. C-2.30). Beim **Zoster ophthalmicus** ist der das Auge versorgende Trigeminiast befallen, beim **Zoster oticus** das Corpus geniculatum.

### C-2.29 Varizellen



Das Bild zeigt die Polymorphie des Windpockenauschlages: rote Flecken, Papeln, Bläschen, Krusten.

(Gortner, L., Meyer, S. Sitzmann, F.C.: Duale Reihe Pädiatrie. Thieme; 2012)

### C-2.29

## C-2.30

## C-2.30 Zoster



Kleinere und größere, dicht stehende, z. T. konfluierende Bläschen mit wässrigem Inhalt, die halbseitig segmental auf gerötetem Grund lokalisiert sind.

(Gortner, L., Meyer, S. Sitzmann, F.C.: Duale Reihe Pädiatrie. Thieme; 2012)

**Diagnostik:** Das Krankheitsbild bei Windpocken oder des Zosters ist so charakteristisch, dass sich in der Regel eine Labordiagnose erübrigt.

Varzellenerkrankungen hinterlassen eine langjährige Immunität. Der Nachweis entsprechender Antikörper (ausgenommen der durch die KBR) zur Klärung der Abwehrlage ist in der Schwangerschaft und für epidemiologische Studien geeignet.

**Therapie:** Zur antiviralen Therapie des Herpes Zoster werden Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir oder Brivudin eingesetzt.

**Prophylaxe:** Eine aktive Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff wird im Kindesalter als Grundimmunisierung empfohlen.

Eine passive Immunisierung mit Zosterimmunglobulin ist möglich.

### Zytomegalievirus (CMV)

#### Humanes Herpesvirus Typ 5 (HHV 5)

► **Synonym.**

**Bedeutung:** Eine Zytomegalievirus-Infektion führt zur Riesenzellbildung und langsam einsetzender Zytopathologie.

**cus** entsteht bei Befall des Corpus geniculatum. Neben Hauterscheinungen am äußeren Ohr dominieren Schädigungen des Gehörs (Taubheit, Tinnitus).

**Diagnostik:** Das klinische Bild bei Varizellen und Zoster ist so charakteristisch, dass sich eine Virusanzucht erübrigt. Auch auf den direkten Virusnachweis mittels Elektronenmikroskopie aus Bläscheninhalt zur Differenzierung von echten Pocken und Windpocken kann heute verzichtet werden. Bei Verdacht auf zentralnervöse Invasion durch Varzellavirus ist der Nachweis viraler DNA im Liquor cerebrospinalis durch PCR zu empfehlen.

Varzellenerkrankungen hinterlassen eine langjährige Immunität. Der Nachweis spezifischer Antikörper kann mittels eines IgM- und IgG-ELISA vorgenommen werden. Kommt es zum Zoster, so ist in der Regel ein deutlicher Anstieg der IgG-Antikörper nachweisbar.

Mit der KBR sind häufig bereits wenige Monate nach der Primärinfektion keine Antikörper mehr nachweisbar. Die Methode eignet sich deshalb nicht für epidemiologische Studien oder zur Klärung der Abwehrlage, z. B. in der Schwangerschaft.

**Therapie:** Zur Therapie des Herpes Zoster stehen die Medikamente Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin zur Verfügung. Eine Behandlung ist angezeigt bei über 50-jährigen Patienten, bei Zoster im Hals- und Kopfbereich, bei schwerem Zoster am Stamm und den Extremitäten, bei Immundefizienten, bei Zoster der Hirnnerven und bei Patienten mit schwerer Dermatitis. Bei Patienten, die jünger als 50 Jahre sind, kann eine antivirale Therapie erwogen werden.

**Prophylaxe:** Von der ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut wird die Grundimmunisierung in Form von 2 Teilimpfungen von Kindern (11–14 Monate und 15–23 Monate) empfohlen ([www.rki.de](http://www.rki.de)). Patienten, für die eine Varzelleninfektion eine besondere Gefährdung darstellt (z. B. akute Leukämie, Immunschwächen jeder Art, immunsuppressive Therapie etc.), können sich mit dem Lebendimpfstoff aktiv immunisieren lassen.

Bei Expositionsgefährdung für nicht immune, jedoch gefährdete Personen sollte eine passive Immunprophylaxe mit Zosterimmunglobulin (ZIG) durchgeführt werden (z. B. Neugeborene von Müttern, die 7 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt an Varizellen erkrankt sind, oder Schwangere nach Varizellenkontakt innerhalb von 48 Stunden). Weiterhin kann bei ungeimpften Personen ohne Varizellen-Anamnese eine aktive postexpositionelle Inkubationsimpfung in Betracht gezogen werden.

### Zytomegalievirus (CMV)

#### Humanes Herpesvirus Typ 5 (HHV 5)

► **Synonym.** Zytomegalievirus, CMV

**Bedeutung:** Das Zytomegalievirus ist das größte Virus innerhalb der Herpesviridae, unterscheidet sich jedoch sonst morphologisch nicht von den anderen Viren dieser Familie. Eine Infektion führt zur Riesenzellbildung (Name: griech. cytos = Zelle, megas = groß) und langsam einsetzender Zytopathologie.

**Epidemiologie:** Das humane HHV 5 ist weltweit verbreitet. In den Industrieländern bleibt die Durchseuchung bis zur Pubertät auf relativ gleichbleibendem Niveau, um dann mit Aufnahme sexueller Kontakte bis etwa 70% im Erwachsenenalter anzusteigen. Die Infektionen erfolgen durch Zellen des Speichels, Blut, Samenflüssigkeit und Zervixsekret. Weiterhin kann das Virus iatrogen bei Gewebetransplantationen und/oder Gabe von Blutprodukten übertragen werden.

**Pathogenese:** Nach häufig inapparenter Infektion, meistens durch Speichel, infiziert das Virus primär Zellen der Speicheldrüse. In vivo sind duktales Epithelzellen das präferenzielle Ziel des Virus. Der zytopathogene Effekt entwickelt sich langsam und ist durch typische Einschlusskörper charakterisiert, die CMV-infizierten Zellen oftmals ein charakteristisches Aussehen im Lichtmikroskop geben (**Eulenaugenzellen**). Die weitere, sehr langsame Ausbreitung in fast alle Organe des Körpers bleibt im immunologisch kompetenten Wirt in der Regel klinisch inapparent. Das Virus bleibt lebenslang persistent, wobei der genaue Ort der Persistenz unbekannt ist. Da jedoch in vielen Organen CMV-DNA nachweisbar ist (Speicheldrüsen, Leukozyten, Myokard, Nebenniere, Endothelien, Leber, Milz, Knochenmark, Lunge), muss man von einer generalisierten Infektion des Wirtes ausgehen.

**Klinik:** Aus didaktischen Gründen empfiehlt sich eine Einteilung der Krankheitsverläufe nach dem Zeitpunkt der Primärinfektion:

- **Pränatale HHV-5-Infektion:** Findet während einer Schwangerschaft eine Primärinfektion bei der Frau statt, so muss in bis zu 40% mit einer intrauterinen Infektion des Fetus gerechnet werden. 90% der konnatal infizierten Kinder sind bei der Geburt symptomlos, davon zeigen 10–15% Spätfolgen in Form von Hörschäden. 5% zeigen uncharakteristische Zeichen, wie geringes Geburtsgewicht, Ikterus u. Ä. Bei 5% treten schwere Störungen, wie Hepatosplenomegalie, Gerinnungsstörungen, Mikrozephalie und im späteren Leben geistige (Lernstörungen) und körperliche Behinderungen (Hörschaden, Zahndefekte etc.) zutage. Eine Risikozuordnung zum Schwangerschaftsmonat, in dem die Infektion erfolgt, ist nicht möglich.
- **Perinatale HHV-5-Infektion:** Etwa ein Viertel aller Neugeborenen wird während der Geburt infiziert. Ursache dafür ist die relativ häufige Reaktivierung einer persistierenden CMV-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft. Bei reifen Kindern verläuft die Infektion asymptomatisch.
- **Postnatale HHV-5-Infektion:** Bei Kindern verläuft eine CMV-Infektion in der Regel meist asymptomatisch. Bei Erwachsenen verläuft eine CMV-Erstinfection fast immer symptomatisch, wobei in schweren Fällen eine Hepatitis oder eine Pneumonie auftreten kann. Meistens werden jedoch auch hier nur sehr milde, unspezifische Krankheitsbilder ausgeprägt. Anders liegen die Verhältnisse bei Patienten mit Immunschwäche, Malignomen und nach Organtransplantationen. Hier können schwerste generalisierte Infektionen letal enden. Als Krankheitsbilder besonders hervorzuheben sind CMV-Pneumonie und CMV-bedingte Retinitis bei AIDS sowie die Infektion der Mesangialzellen der Niere, die bei Transplantaten die Abstoßung herbeiführt.

**Diagnostik:** Die Virusanzüchtung aus Urin, Bronchiallavage u. a. ist möglich. Während zytopathische Effekte in der Zellkultur erst nach 3–4 Wochen eine positive Anzucht bestätigen, kann durch Nachweis von sehr frühen viralen Antigenen (immediate early antigens) in der Zellkultur bereits nach 18 Stunden eine Diagnose erhoben werden. In Granulozyten kann durch Immunfluoreszenz das virale pp65-Antigen nachgewiesen werden. Noch schneller und wesentlich empfindlicher ist der Nachweis viraler Nukleinsäure mithilfe der PCR. Dieses Verfahren empfiehlt sich bei Verdacht von CMV-Komplikationen bei AIDS (Retinitis, Pneumonie, Enzephalitis, Schleimhautulzera) und bei Organ- und Knochenmarkstransplantationen.

Die serologische Diagnostik ist bei CMV-Infektionen nicht selten mit Fehlern behaftet, und ihre klinische Interpretation macht häufig Schwierigkeiten. Der Nachweis spezifischer IgM-Antikörper oder IgG-Titeranstieg mittels ELISA ist für eine akute Infektion beweisend, eine negative Serologie schließt sie jedoch nicht aus. Wegen der hohen Durchseuchungsrate ist der alleinige Nachweis von IgG-Antikörpern nicht aussagekräftig.

**Epidemiologie:** Das humane HHV 5 ist weltweit verbreitet. In den Industrienationen steigt ab der Pubertät durch zunehmende Sexualkontakte die Durchseuchung stetig bis etwa 70% an. Iatrogene Übertragungen sind möglich.

**Pathogenese:** Das Virus repliziert primär in Zellen der Speicheldrüse. Es entwickelt sich ein typischer zytopathogener Effekt (**Eulenaugenzellen**), und das Virus breitet sich langsam auf fast alle Organe des Körpers aus. Die lebenslange Persistenz des Virus verläuft in der Regel subklinisch.

**Klinik:** Man unterscheidet:

- **Pränatale CMV-Infektionen:** Nur bei 5–10% aller infizierten Feten treten nach der Geburt schwere körperliche und geistige Schäden auf, während bei 90% keinerlei Symptome zu verzeichnen sind. Eine Risikozuordnung zum Schwangerschaftsmonat, in dem die Infektion erfolgt, ist nicht möglich.
- **Perinatale Infektionen** verlaufen bei reifen Neugeborenen asymptomatisch. Etwa ein Viertel aller Neugeborenen wird während der Geburt infiziert.
- **Postnatale CMV-Infektionen** verlaufen fast immer asymptomatisch oder werden durch leichte unspezifische Krankheitsbilder manifest. Anders liegen die Verhältnisse bei Personen mit Immunschwäche, Malignomen oder nach Organtransplantationen. Hier können schwerste generalisierte Infektionen letal enden.

**Diagnostik:** Die Virusanzüchtung aus Urin, Bronchiallavage u. a. ist möglich. In Granulozyten kann durch Immunfluoreszenz das virale pp65-Antigen nachgewiesen werden. Noch schneller und wesentlich empfindlicher ist der Nachweis viraler Nukleinsäure mithilfe der PCR.

**Therapie:** bei Pneumonie, Retinitis und Enzephalitis Ganciclovir.

**Prophylaxe:** Hyperimmunsereen stehen zur passiven Immunisierung für gefährdete Personenkreise zur Verfügung.

► Exkurs.

**Therapie:** Zur Behandlung der CMV-induzierten Pneumonie, Retinitis und Enzephalitis hat sich Ganciclovir bewährt.

**Prophylaxe:** Für immunsupprimierte Patienten, insbesondere vor Organ- oder Knochenmarktransplantationen, stehen Hyperimmunsereen zur i.m. oder i.v. Applikation zur Verfügung. Allgemeinen hygienischen Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe sind in der Regel kein Erfolg beschieden.

► Exkurs. Häufigste Ursache **intrauteriner Fruchtschädigungen** sind heute nicht etwa Toxoplasmose oder Rötelnkrankungen während der Schwangerschaft, sondern **CMV-Infektionen**. Im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge sollte deshalb bei allen Frauen eine CMV-Antikörperbestimmung vorgenommen werden (Titerverlauf, Serokonversion).

## Roseolovirus

### Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)

**Bedeutung:** Infektionen mit HHV 6A sind bisher mit keiner Erkrankung verbunden; HHV 6B verursacht das **Exanthema subitum**.

**Epidemiologie:** Das Virus wird vermutlich durch Speichel von Erwachsenen auf Säuglinge übertragen. Im Alter von 3 Jahren liegt beinahe vollständige Durchseuchung vor.

**Pathogenese:** HHV-6 ist lymphotrop und infiziert vorzugsweise CD4-tragende T-Lymphozyten. Durch seine fusogenen Eigenschaften werden vielkernige Synzytien ausgebildet.

**Klinik:** Infektionen im frühen Kindesalter bleiben in den meisten Fällen asymptomatisch. Das **Exanthema subitum** ist durch einen raschen Fieberanstieg, kurzzeitiges Exanthem und Lymphknotenschwellung gekennzeichnet (Abb. C-2.31). **Komplikationen** können bei **Transplantationspatienten unter Immunsuppression** auftreten.

## Roseolovirus

### Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)

**Bedeutung:** HHV 6 wurde erst in jüngerer Zeit entdeckt (1986). Das Virus zeigt eine gewisse Verwandtschaft mit HHV 5 auf der genomischen Ebene. Zwei Subtypen 6A und 6B sind beschrieben. Während HHV 6B eindeutig mit dem klinischen Bild des **Exanthema subitum** verbunden ist, konnten HHV 6A bisher keine krankheitsauslösenden Eigenschaften zugeordnet werden.

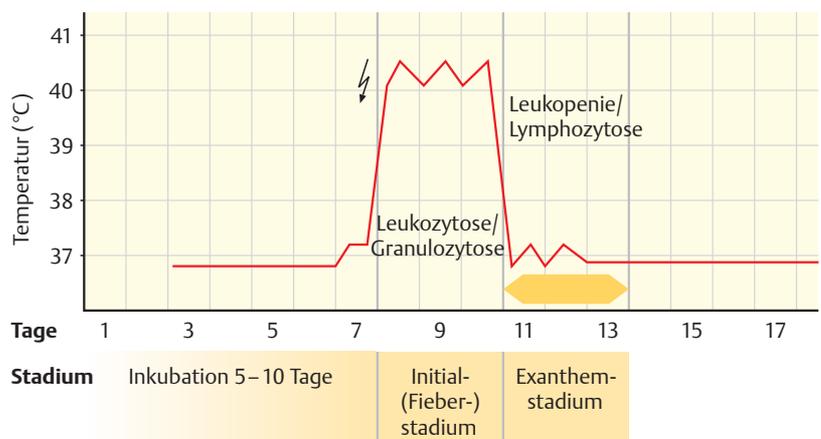
**Epidemiologie:** Bereits im Alter von 3 Jahren liegt eine fast 100%ige Durchseuchung vor. Das Virus wird sehr wahrscheinlich durch Speichel von Erwachsenen auf Säuglinge übertragen. Es wurde außerdem in 10–20% von untersuchten Vaginalsekreten gefunden.

**Pathogenese:** HHV 6 ist lymphotrop und infiziert vorzugsweise CD4-tragende T-Lymphozyten. In vitro zeigt sich nach Infektion Synzytienbildung. Da das Virus offensichtlich die gleichen Zielzellen wie das humane Immundefizienzvirus HIV nutzt und Doppelinfektionen mit beiden Viren vorkommen, erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass zwischen beiden Viren intrazelluläre Wechselwirkungen auf molekularer Ebene bestehen, zumal frühe HHV-6-Proteine den HIV-Promoter im LTR transaktivieren können. Das Virus persistiert sowohl latent als auch produktiv, da offenbar permanent infektiöses Virus im Speichel nachzuweisen ist.

**Klinik:** Die im frühen Kindesalter verlaufenden Primärinfektionen bleiben in den meisten Fällen asymptomatisch. Das **Exanthema subitum** ist durch einen raschen Fieberanstieg (nicht selten mit Fieberkrampf) gekennzeichnet, welcher ca. 7–17 Tage nach Infektion einsetzt (Abb. C-2.31). Mit dem Abklingen des Fiebers nach 3 Tagen kommt es zu einem kurzzeitigen Exanthem; Lymphknotenschwellungen sind möglich, und sehr selten ist eine zentralnervöse Beteiligung zu verzeichnen. Unter **Immunsuppression**, z. B. bei Transplantationspatienten, kann es zu **Reaktivierungen** aus der Latenz kommen. Als Folge treten Abstoßungsreaktionen bei Nierentrans-

⊙ C-2.31

⊙ C-2.31 Verlauf des Exanthema subitum



plantaten auf (Infektion der tubulären Epithelzellen) und interstitielle Pneumonie bei Knochenmarkstransplantierten Patienten.

**Diagnose:** Das Virus kann aus Speichel oder Rachenspülwasser in Lymphozytenkulturen angezüchtet oder seine Nukleinsäure in Blutlymphozyten mit der PCR nachgewiesen werden. Zur serologischen Diagnostik sind mit der indirekten Immunfluoreszenz sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper durch Bindung an HHV-6-infizierte Lymphozyten nachweisbar.

**Therapie:** Wie bei CMV auch, scheinen Ganciclovir und Foscarnet virostatisch zu wirken.

**Prophylaxe:** Es steht kein Impfstoff zur Verfügung, daher beschränken sich prophylaktische Maßnahmen auf die Vermeidung der Exposition.

### Humanes Herpesvirus 7 (HHV 7)

**Bedeutung:** Da mit HHV-7-Infektionen bisher keine erkennbare Erkrankung verbunden ist, bleibt seine Bedeutung zunächst unklar. Offensichtlich ist es wie HHV 6 auch T-lymphotrop und benutzt wie HIV das CD4-Molekül zur Adsorption an seine Zielzelle. Aufgrund seiner bisherigen Apathogenität soll nicht näher auf das Virus eingegangen werden.

### Lymphokryptovirus

#### Humanes Herpesvirus Typ 4 (HHV 4)

► **Synonym.** Epstein-Barr-Virus, EBV

**Bedeutung:** HHV 4 ist der Erreger der **infektiösen Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber)** und spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung **maligner Erkrankungen**, wie dem Burkitt-Lymphom (BL), dem Nasopharynxkarzinom (NPC) und verschiedenen lymphoproliferativen Syndromen.

**Epidemiologie:** Wie alle Herpesviren ist HHV 4 ubiquitär verbreitet und infiziert seinen Wirt persistent. Es wird über den Speichel ausgeschieden und auch übertragen. Der **hauptsächliche Übertragungsmodus liegt im Küssen**, daher wurde der mit der Primärinfektion auftretenden Mononukleose auch der Name „**kissing disease**“ gegeben. In den Industrienationen erreicht die Durchseuchung bis zum 15. Lebensjahr etwa 40%, um dann mit der Pubertät steil auf 80–90% im Erwachsenenalter anzusteigen. In den Entwicklungsländern beträgt die Durchseuchung aufgrund der niedrigeren Hygienestandards schon bei den unter 3-Jährigen praktisch 100%. Iatrogene Übertragungen bei Transplantationen sind berichtet. Insbesondere HHV-4-seronegative Empfänger sind gefährdet.

**Pathogenese:** Nach Eintritt in den Mundraum infiziert das Virus zunächst undifferenzierte Zellen des Rachens und Zungenrandes. Hier kommt es auch zur Weitergabe an gewebeinfiltrierende B-Lymphozyten, die unmittelbar nach Infektion immortalisiert werden. Offensichtlich stellen diese unbegrenzt wachsenden B-Lymphozyten ein ausgezeichnetes Ziel für virusspezifische zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) des Wirtes dar, sodass im Immunkompetenten der allergrößte Teil der EBV-infizierten Lymphozyten eliminiert wird. In einigen wenigen Zellen gelingt es dem Virus jedoch, einen latenten Zustand zu etablieren. Solche Zellen werden offensichtlich nicht durch CTL eliminiert. Sie stellen das Reservoir für Reaktivierungen und erneute Infektionen von Epithelzellen dar. Werden solche latent infizierten B-Lymphozyten in den lymphatischen Geweben stimulierenden Signalen durch T-Lymphozyten ausgesetzt, kann die Latenz des Virus zunächst teilweise aufgehoben werden, indem das episomal vorliegende DNA-Genom vermehrt wird. Abhängig von den weiteren Signalen (Zytokinen, Interaktion mit T-Zell-Liganden) kann dies zu einem lytischen produktiven Replikationszyklus und/oder wieder in die Latenz in ruhenden Gedächtniszellen führen.

**Diagnose:** Die Virusanzucht aus Speichel und Rachenspülwasser ist möglich. Die virale Nukleinsäure kann mit der PCR in Lymphozyten entdeckt werden. Antikörper sind mit dem IFT nachweisbar.

**Therapie:** Ganciclovir und Foscarnet als Virostatika.

**Prophylaxe:** nicht möglich.

### Humanes Herpesvirus 7 (HHV 7)

**Bedeutung:** Mit HHV 7 konnten bisher keine Erkrankungen in Verbindung gebracht werden.

### Lymphokryptovirus

#### Humanes Herpesvirus Typ 4 (HHV 4)

► **Synonym.**

**Bedeutung:** EBV ist der Erreger der **infektiösen Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber)** und an der Entstehung **maligner Tumoren** beteiligt.

**Epidemiologie:** Das ubiquitäre EBV wird durch Speichel übertragen („**kissing disease**“) und infiziert seinen Wirt persistent. In den Industrienationen erreicht die Durchseuchung bis zum 15. Lebensjahr etwa 40%, um dann steil auf 80–90% im Erwachsenenalter anzusteigen.

**Pathogenese:** Nach initialer Replikation in undifferenzierten Zellen des Rachens und Zungenrandes infiziert das Virus gewebeinfiltrierende B-Lymphozyten und die Speicheldrüse. Durch Immortalisation wird die infizierte B-Zelle klonal expandiert. Die meisten dieser Zellen werden zwar von zytotoxischen CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten eliminiert, doch kann in den wenigen überlebenden Zellen eine latente Infektion etabliert werden. Latent infizierte B-Zellen werden nicht vom Immunsystem erkannt. Nach immunologischer Stimulation produzieren sie jedoch erneut infektiöse Viruspartikel.

## C-2.32

## C-2.32 Rachenbefund bei Mononucleosis infectiosa (Pfeiffer-Drüsenfieber)



Teils aphthöses, teils polsterartig erhabenes Exanthem, leichtes Uvulaödem.

(Klinische Visite, Thieme, Stuttgart, © Boehringer Ingelheim Pharma KG, KV 124, Bakterielle Infektionen)

## Klinik und Krankheitsfolgen

- **Infektiöse Mononukleose:** Das Krankheitsbild wird durch eine **fiebrige Angina** dominiert (Abb. C-2.32), die durch Lymphknoten- und Milzschwellung ergänzt wird. Milzruptur und Hepatitis sowie selten Befall anderer Organe können auftreten.

## Klinik und Krankheitsfolgen:

- **Infektiöse Mononukleose:** Nach einer Inkubationszeit von 2–8 Wochen (Faustregel: je jünger der Patient, desto kürzer die Inkubationszeit) kommt es zu einer **fiebrigen Angina**, die sich häufig durch einen ausgeprägten Foetor ex ore auszeichnet (Abb. C-2.32). Schwellungen der zervikalen axillären und inguinalen Lymphknoten sowie ein weicher Milztumor folgen. Es besteht die Gefahr einer Milzruptur und einer Hepatitis mit Ikterus. Andere Organbefälle, z. B. des Herzens, der Nieren, der Gelenke, der Lunge oder des Gehirns, sind selten. Sie werden in der Literatur als Folge einer „chronisch aktiven EBV-Infektion“ bezeichnet.

## ▶ Klinischer Fall.

▶ **Klinischer Fall.** Eine 63-jährige Patientin entwickelte über 3 Wochen Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit und subfebrile Temperaturen. Sie wurde mit dem typischen Bild einer infektiösen Mononukleose in eine Infektionsklinik aufgenommen. Alle Befunde, wie der typische Rachenbefund, Schwellungen der zervikalen und nuchalen Lymphknoten, Hepato- und Splenomegalie, entsprachen denen einer Primärinfektion eines jugendlichen Patienten. Es bestand eine begleitende Hepatitis mononucleosa. Serologisch konnten heterophile Antikörper und im EIA IgM-Antikörper gegen das EBV-EA und VCA (Tab. C-2.20) nachgewiesen werden. Diese und die klinischen Befunde sprachen eindeutig für eine Primärinfektion mit HHV 4. Sehr wahrscheinlicher Infektionsgrund war die Angewohnheit der Patientin, die Essensreste ihrer Enkel mit demselben Besteck aufzuessen und auch die restlichen Getränke auszutrinken.

(Quelle: Epidemiologisches Bulletin 45/97 des Robert-Koch-Institutes, Berlin)

- **Burkitt-Lymphom:** Das Burkitt-Lymphom ist ein in **Äquatorialafrika endemischer Tumor**, der in anderen Teilen der Welt nur sporadisch auftritt. Während fast alle afrikanischen Tumoren das HHV-4-Genom enthalten, trägt nur jedes fünfte sporadisch auftretende Burkitt-Lymphom EBV-DNA. In diesem Fall sind Translokationen des c-myc-Gens in die Nähe eines Immunglobulinlokus zu beobachten.

- **Burkitt-Lymphom:** Das Burkitt-Lymphom ist ein in **Äquatorialafrika endemischer Tumor**, der in anderen Teilen der Welt nur sporadisch auftritt. Auffällig ist, dass die afrikanische Form geografisch auf die Bereiche beschränkt ist, in denen auch die Malaria endemisch ist. Die Tatsache, dass es in den Gegenden Afrikas, in denen die Malaria zurückgedrängt wird, auch zu einer deutlich niedrigen Inzidenz des Burkitt-Lymphoms kommt, zeigt die enge pathogenetische Verzahnung der beiden Erkrankungen an. Der Tumor tritt hauptsächlich bei Jungen im Lebensalter von 6–7 Jahren auf (etwa 15 pro 100 000 Kinder). In fast allen afrikanischen Burkitt-Lymphomen lässt sich das HHV-4-Genom finden, während bei den sporadisch auftretenden Erkrankungen nur in jedem fünften Fall HHV 4 nachgewiesen werden kann. Die offensichtlichen **Zusammenhänge zwischen Auftreten von Malaria und Burkitt-Lymphom** sind noch nicht geklärt, doch hat sich gezeigt, dass mit einer Malariaattacke eine deutlich verringerte EBV-spezifische Zytotoxizität verbunden ist. Daher erscheint es möglich, dass EBV-transformierte B-Lymphozyten nicht wie üblicherweise durch CTL eliminiert werden, sondern prolongiert proliferieren. Dadurch erhöht sich die Chance, dass B-Lymphozyten-Klone entstehen, die in Burkitt-Lymphom-Zellen regelmäßig zu beobachtende chromosomalen Translokationen des zellulären c-myc-Gens aufweisen. Die Translokation dieses für die Zellproliferation wichtigen Gens in die Nähe eines Immunglobulinlokus und seine unregulierte konstitutionelle Expression mögen den Grundstein für die Entstehung eines monoklonalen Burkitt-Lymphoms legen (Abb. C-2.33).