

54 Pathogenität – Infektionsverlauf

D. Falke, T.F. Schulz

➤ ➤ Einleitung

Die Pathogenität von Viren ist die Voraussetzung für die Entstehung von Krankheiten. Sie kommt durch vielfältige Eigenschaften des Wirts und des Virus zustande. Im Brennpunkt stehen der virusbedingte primäre Zellschaden und die Entzündung mit sekundären immunpathologischen Zellschädigungen.

Die Ausbreitung eines Virus im Organismus folgt bestimmten Regeln; dabei werden viele verschiedene Funktionen des Wirtes und des Virus zuerst aktiv, dann aber abgeschaltet. Es gibt akute, persistierende und latente Virusinfektionen. Infektionsbedingte Störungen der Ontogenese bewirken Embryopathien. Bei erstmaligem Kontakt mit einem Virus lösen Mechanismen der **angeborenen Immunität (Basisabwehr)** eine **Entzündung** aus, die die **adaptive Immunität** anregt; gemeinsam blockieren sie die weitere Replikation und Ausbreitung. Bei einer Zweitinfektion reagiert die adaptive Immunität blitzschnell (»Gedächtnis«) fast ohne Entzündungen. Polymorphismen des Wirts oder des Virus beeinflussen den Ablauf der Infektion. Die Forschung ist zurzeit auf der Suche nach genetischen Faktoren der Resistenz, die den Krankheitsverlauf beeinflussen.

54.1 Pathogenität und Virulenz

Der Begriff **Pathogenität** gibt an, ob ein Virus in einer Spezies krankmachend wirkt oder nicht. Nicht jeder Infizierte erkrankt notwendigerweise und der **Manifestationsindex** gibt die Häufigkeit der Erkrankungen unter infizierten Personen an. Pathogenität ist an Voraussetzungen gebunden:

- Das Virus muss von der Zelle adsorbiert und einverleibt werden und sich dann replizieren.
- Das Virus oder seine Bestandteile müssen während der Replikation Rückwirkungen auf Zellen des Organismus ausüben.

Der Begriff **Virulenz** hingegen kennzeichnet den unterschiedlichen Grad der krankmachenden Wirkung von Virus-Mutanten oder -Varianten einer Viruspezies.

Die für die Pathogenität verantwortlichen Einzelfunktionen des Virusgenoms werden als **Virulenzfaktoren** bezeichnet.

In der Natur kommen bei ein und derselben Virusart Varianten einer Viruspezies mit sehr verschiedenartiger **Virulenz** vor. So unterscheiden sich die Subtypen der Influenza A hinsichtlich ihrer Virulenz in erheblichem Maße. Dem hochvirulenten H1N1-Subtyp der Pandemie 1918 steht der relativ schwach virulente Subtyp H2N2 (Asia) aus der Pandemie 1957 gegenüber. Beim HIV entstehen im Organismus zahlreiche »**Quasispezies**« (► Kap. 53)

mit unterschiedlichen Eigenschaften (Tropismus, Suszeptibilität gegenüber neutralisierenden Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen).

54.2 Wirtsspektrum

Viren unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, verschiedene Spezies zu infizieren. Ein Beispiel für ein Virus mit einem breiten Wirtsspektrum ist das Tollwut-Virus, welches praktisch alle Warmblüter infiziert. Extrem eng hingegen ist das Wirtsspektrum des menschlichen Zytomegalie-Virus und Kaposi-Sarkoma-Herpes-Virus; beide sind nur für den Menschen infektiös.

54.3 Organotropismus

Viren unterscheiden sich ebenfalls in ihrer pathogenen Wirkung auf bestimmte Organe bzw. Organsysteme. Selbst innerhalb einer Virusart gibt es z. B. **neurotrope** und **viszerotrope Varianten**. Diese **Organspezifität** wird durch eine besonders gute Replikationsfähigkeit in bestimmten Zellarten determiniert, sie hängt ab vom Vorkommen der entsprechenden zellulären Rezeptoren für die Aufnahme des Virus in die Zelle, aber auch von anderen zellulären Faktoren, die z. B. im Rahmen des intrazellulären Transports oder der Virusreplikation mit Virusbestandteilen interagieren müssen. Ferner kann der Aktivierungs- und/oder Differenzierungsgrad einer Zelle einen Einfluss auf die Replikationsfähigkeit eines Virus haben. So repliziert z. B. HIV nur dann produktiv in Lymphozyten, wenn diese aktiviert sind und die produktive Replikation der Papillom-Viren steigt mit zunehmendem Differenzierungsgrad der infizierten Epithelzelle in der zervikalen Mukosa.

Während manche Viren einen sehr engen Organotropismus aufweisen (z. B. das Tollwut-Virus, das bevorzugt die Zellen des ZNS schädigt), können andere in nahezu allen Organen des infizierten Wirtsorganismus Schäden setzen (z. B. bei der Zytomegalie und dem Herpes neonatorum). Ein Immundefekt begünstigt das Ausbreiten einer Virusinfektion auf Organe, die bei einem immunkompetenten Wirt nicht, oder nur selten, befallen werden.

Die Eigenschaft der **Neuroinvasivität** erlaubt es den Viren, sich an Endothelzellen der ZNS-Kapillaren anzuheften, sich dort zu vermehren, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und in das Gewebe vorzudringen. Neurotrope Viren durchqueren die Blut-Hirn-Schranke auch als »blinde Passagiere«, z. B. in Makropha-

54.4 · Faktoren der Pathogenität

gen. Der Begriff **Neurovirulenz** bezeichnet den Schweregrad der zellschädigenden Wirkung des Virus im ZNS.

Außer dem lokalen Prozess können auch sekundär-systemische Entzündungen ausgelöst werden: **Virus-Antikörper-Komplexe** der Blutbahn können sich in der Niere ansiedeln und eine Glomerulonephritis auslösen (► Kap. 63: LCMV; ► Kap. 73: HBV). Auch gibt es **virusbedingte Autoimmunprozesse** (► Kap. 56).

54.4 Faktoren der Pathogenität

Nicht alle Viren richten die Zelle dadurch zugrunde, dass sie deren Syntheseapparat für die eigene Vermehrung in Anspruch nehmen. Wir unterscheiden **zytotoxische** (zellabtötende) und **nicht-zytotoxische** Replikationsvorgänge. Bei den letzteren zeigt sich die Zelle der doppelten Belastung gewachsen, die sich aus der Notwendigkeit zur Selbsterhaltung einerseits und der Virussynthese andererseits ergibt.

Man unterscheidet die direkten, durch den Virusbefall bedingten Schädigungen der infizierten Zelle als **Primärschäden** (Nekrose mit, oder Apoptose ohne Entzündung) von den **Sekundärschäden**, d. h. von den indirekten Auswirkungen der Virusinfektion auf den Gesamtorganismus. Die Sekundärschäden sind immunologisch bedingt, diese manifestieren sich als **Entzündung**. Das System Wirt-Virus ist derart eingestellt, dass ein optimales Überleben beider gewährleistet ist.

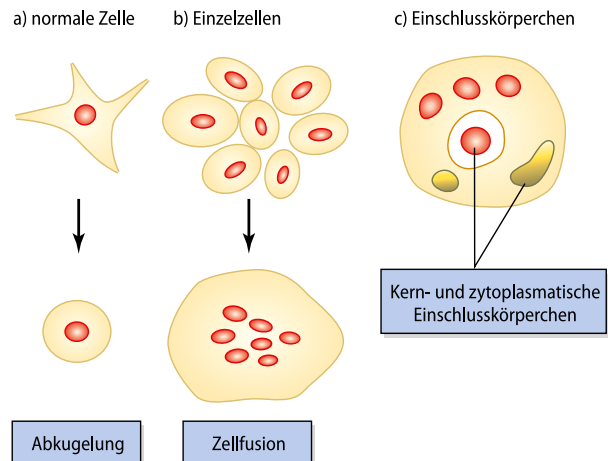
54.4.1 Primärschäden

Ein Primärschaden kann durch folgende Ursachen ausgelöst werden:

Rückwirkungen der Virussynthese auf den Zellstoffwechsel. Während der Replikation dominiert das Virus die Transkriptions- und Translationsmaschinerie der Zelle und sorgt dafür, dass »seine« Proteine präferenziell gebildet werden. Dadurch kommt es zum **host shut off** (► Kap. 53), der zum Tod der Zelle führen kann. Auch an anderen Stellen des viralen Lebenszyklus kann das Virus zelluläre Prozesse für eigene Zwecke parasitieren. So kann bei vielen Viren bereits die Interaktion des Virus mit der Zellmembran Signalketten in der Zelle anregen, die ihm Vorteile bei der Aufnahme in die Zelle und der Passage durch das Zytoplasma bieten.

Zytopathischer Effekt (ZPE). Diese von manchen Viren induzierten Primärschäden können anhand histologischer Veränderungen befällener Organe oder bei kultivierten Zellen beobachtet werden. So findet man z. B. bei der Poliomyelitis Zeichen des Zelluntergangs von Vorderhornzellen und bei der durch das ZMV induzierten Pneumonie die Ausbildung von so genannten Riesenzellen.

Die in der Zellkultur als Folge der Virusinfektion hervorgerufenen typischen Veränderungen der Zellmorphologie werden



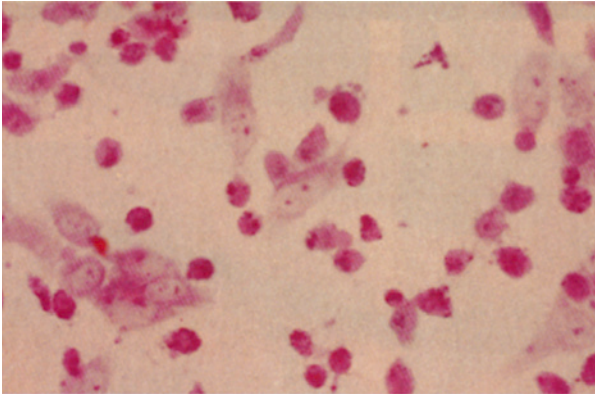
■ **Abb. 54.1a–c.** Der zytopathische Effekt. Die Infektion von Zellen kann zu Abkuglung und Lyse (a), zur Fusion von Zellen (b) und ggf. zur Bildung von eosino- oder basophilen Einschlusskörperchen (c) führen

als **zytopathischer Effekt (ZPE)** bezeichnet (■ Abb. 54.1). Man darf annehmen, dass die Erscheinungen des ZPE, wie sie in der Zellkultur auftreten, ein Spiegelbild der Verhältnisse im infizierten Organismus liefern. Tatsächlich treten z. B. Riesenzellen auch in vivo bei Masern- und RS-Virus-, bei VZV-, ZMV- und HSV-Infektionen auf. In der virologischen Diagnostik wird das Auftreten eines ZPEs in einer mit Patientenmaterial inokulierten Zellkultur als Hinweis auf die erfolgreiche Anzüchtung eines Virus gewertet. Nachfolgend sind typische ZPE-Manifestationen beschrieben.

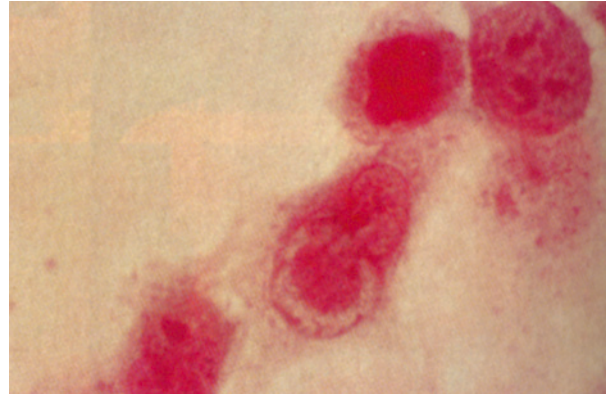
Zellabkuglung. Die in der nichtinfizierten Kultur polygonal oder sternförmig aussehenden, mit Fortsätzen versehenen Zellen runden sich ab (■ Abb. 54.2); Beispiel: Mit Polio-Virus infizierte Affennierenzellen.

Riesenzellbildung. Die einkernigen Zellen fusionieren und bilden zusammen sehr große, mehrkernige Gebilde; diese werden als Riesenzellen oder Polykaryozyten bezeichnet (■ Abb. 54.1, 54.3); Beispiel: Kaninchennierenzellen nach Infektion mit HSV oder von CD4-(+)-T-Lymphozyten mit HIV.

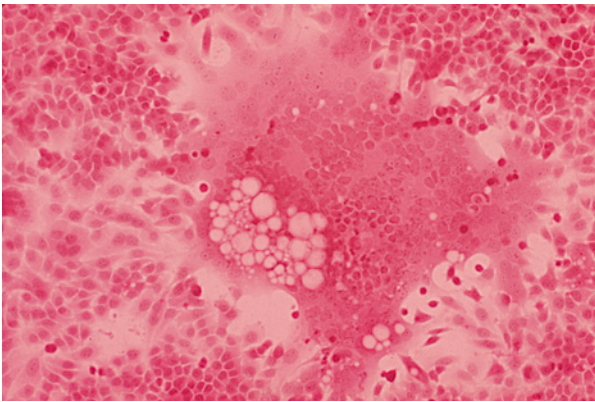
Einschlusskörperchen. Es treten im Kern und/oder im Zytoplasma der befallenen Zelle rundliche Strukturen auf, die in typischer Weise färbbar sind (Einschlusskörperchen). Sie können lichtmikroskopisch leicht wahrgenommen werden. Ihre Größe liegt zwischen 2 und 10 µm. Die Einschlusskörperchen sind als Aggregate von inkompletten Viria zu verstehen. Ihre Lokalisation entspricht den Montageorten in der Spätphase des Vermehrungszyklus (■ Abb. 54.1, 54.4). Beispiele sind die Guarnieri-Körperchen (basophil) bei Pocken und die Negri-Körperchen bei Tollwut im Zytoplasma, Einschlusskörperchen



■ **Abb. 54.2.** Zellabkuglung durch ECHO-12 in FL-Zellen



■ **Abb. 54.4.** Kern-Einschlusskörperchen nach HSV-Infektion



■ **Abb. 54.3.** Riesenzellbildung durch HSV

im Kern bei Masern und bei den Viren der Herpesgruppe (eosinophil).

Genotoxische Effekte. Bei diesen Effekten innerhalb virusinfizierter Zellen kann ein Mechanismus die Integration des Virusgenoms in der Nähe von zellulären Genen sein, die eine Rolle in der Kontrolle der Zellproliferation spielen. Dieser Mechanismus tritt klassischerweise bei leukämogenen murinen Retroviren auf, wurde aber kürzlich in Gentherapiestudien mit retroviralen Vektoren beobachtet (► Kap. 55). Ferner spielt die Integration des Papilloma-Virus-Genoms eine Rolle in der Pathogenese des Zervixkarzinoms. Genotoxische Effekte (»Geninstabilität«) treten z. B. auch nach c-myc-Aktivierung (z. B. durch EBV) infolge Störung der DNA-Synthesemaschinerie auf.

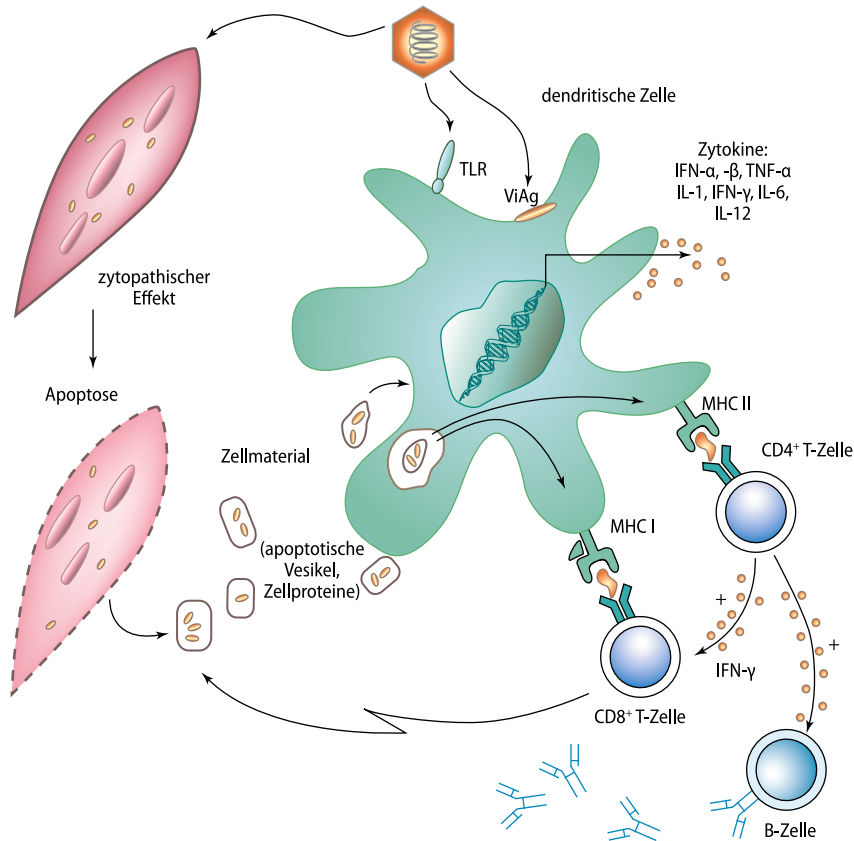
Apoptose. Sie spielt als Folge einer Virusinfektion neben der **Nekrose** eine wichtige Rolle bei der Entstehung des virusinduzierten Zellschadens. Sie wird durch komplexe Mechanismen, z. B.

nach der Anlagerung des Fas-Liganden (Fas-L) an den Fas-Rezeptor, ausgelöst (u. a.) (► Kap. 13) und dient der Limitierung oder der Verstärkung der Virusausbreitung im Organismus.

54.4.2 Sekundäre Pathogenitätsmechanismen

Zu den sekundären Pathogenitätsmechanismen gehören v. a. **immunpathologische Prozesse**, die bei vielen Virusinfektionen ablaufen (Herpes-Gruppe, Myxo-Viren, LCM und Hepatitis A, B und C). Zum einen spielen hier Mechanismen der angeborenen Immunität, wie Interferone und **pyrogene Zytokine** wie IL-1, TNF- α u. a. eine Rolle bei den für primäre Virusinfektionen typischen klinischen Symptomen (Fieber, Muskelschmerzen, etc.). Zum anderen lassen sich manche mit viralen Infektionen verbundenen Gewebeschädigungen auf die Auswirkungen zytotoxischer T-Zellen oder NK-Zellen zurückführen, die beim Versuch, infizierte Zellen zu eliminieren, auch gesunde Parenchymzellen schädigen (z. B. Hepatitis). Ferner können im Verlauf der Infektion gebildete Antikörper pathogen wirken. Befällt z. B. das HCV die B-Zellen des Menschen, so wird die Synthese von Kryoglobulinen angeregt (► Kap. 73). Beim EBV entstehen heterophile Antikörper mit weitgehend unbekannter Spezifität (► Kap. 72) oder es entstehen »Autoantikörper« (HBV, ► Kap. 73).

Es gibt ferner Hinweise darauf, dass manche **virale Infektionen als Auslöser von Autoimmunerkrankungen** dienen können, bei denen eine fehlgeleitete Immunantwort sich gegen gesundes körpereigenes Gewebe richten kann. Beispiele hierfür sind der juvenile insulinabhängige Diabetes mellitus (IDDM), das Guillain-Barré-Syndrom oder Myokarditis/Kardiomyopathie. Im Fall des Coxsackie-Virus, das mit manchen Fällen von IDDM und Myokarditis in Verbindung gebracht wird, bewirken normalerweise Typ-I- und -II-Interferone des angeborenen sowie CD4- und CD8-Zellen bzw. Antikörper des erworbenen Immunsystems die Elimination des Coxsackie-Virus (CV). Liegen jedoch bestimmte HLA-Faktoren u. a. vor, und werden Kardio-



■ **Abb. 54.5.** Virusinduzierte Autoimmunität. Coxsackie-Viren infizieren und zerstören Kardiomyozyten (und β -Zellen des Pankreas); die Zerfallsprodukte werden durch DCs präsentiert. Virale RNA bindet an Toll-like-Rezeptoren (TLRs) des angeborenen Immunsystems der DCs, die dann Zytokine bilden (IFN, IFN- α , IL-1, -6, -12 u. a.). Virusproteine (ViAg) werden

ebenfalls von DCs präsentiert. CD4-Zellen stimulieren B-Zellen und geben IFN- γ ab, das zusätzlich CD8-Zellen aktiviert. Auf diese Weise werden ZTL aktiviert, die β -Zellen und Kardiomyozyten zerstören, und B-Zellen bilden Antikörper gegen Virus- und Zellproteine (Autoantikörper)

myozyten und β -Zellen von Viren zerstört, so wird die **Induktionsphase** des Autoimmunprozesses durch Freigabe von Zelltrümmern aus den viruszerstörten Zellen (Vinculin, Troponin, Insulin etc.) und die Aufnahme durch dendritische Zellen (DC) des angeborenen Immunapparats und nachfolgende Präsentation eingeleitet.

Die Stimulation bestimmter Toll-like-Rezeptoren (TLRs) durch virale RNA oder DNA induziert die Sekretion von Interferonen, TNF- α und anderen Interleukinen und damit einen allgemeinen Entzündungszustand. IFN- α/β stimulieren die Expression von MHC-II-Molekülen auf Kardiomyozyten und β -Zellen (■ Abb. 54.5) und infolge der vermehrten Präsentation von aus zellulären Proteinen stammenden Peptiden werden jene Zellen verstärkt durch zytotoxische T-Lymphozyten (ZTL) angreifbar: die **Autoimmunphase** des erworbenen Immunsystems hat eingesetzt. Dabei entstehen Autoantikörper und ZTL gegen normale Zellbestandteile (sowie natürlich auch gegen das Virus).

54.5 Infektionsverlauf

Die als **Primär- und Sekundärschädigung** bezeichneten Auswirkungen der Virusinfektion müssen keineswegs als obligate Begleiterscheinungen jeder angegangenen Virusinfektion betrachtet werden. Welches Ausmaß die Schädigung erreicht, hängt von den Eigenschaften des Virus ebenso ab wie von den Eigenschaften des befallenen Wirtsorganismus. So gibt es eine große Reihe von Virusinfektionen, bei denen die Sekundärschäden fehlen oder gering sind. In anderen Fällen fehlt die primäre Zellschädigung völlig: die Zelle produziert Virus und bleibt dabei intakt, der Schaden wird immunpathologisch ausgelöst.

Das Häufigkeitsverhältnis zwischen **apparenter und inapparenter Infektion** variiert beträchtlich:

- Die Masern sind fast immer apparent.
- Mumps- und Influenza-Infektionen verlaufen zu etwa 50% apparent.

- Die primäre Herpes-Infektion ist nur bei etwa 5–10% der Fälle apparent.
- Die Poliomyelitis ist zu mehr als 99% inapparent.

Der Grund jedoch, warum im Einzelfall beim Patienten eine **Infektion apparent oder symptomlos** verläuft oder nach einer Impfung als Nebenwirkung Fieber auftritt, ist völlig unklar.

Die **Spielarten des Infektionsverlaufs** von Viren lassen sich durch die in den folgenden Abschnitten beschriebenen **Prototypen** repräsentieren.

54.5.1 Akute Infektion mit Viruselimination

Es entsteht hierbei eine erkennbare, zeitlich begrenzte, **klinisch apparente** Krankheit. Es kommt zur Virusvermehrung und zur Ausscheidung von infektiösen Viruspartikeln. Die Infektion kann im Sinne einer **Lokalinfektion** auf die Eintrittspforte und deren Umgebung beschränkt bleiben, wie beim banalen Schnupfen, oder sich über den gesamten Organismus ausbreiten und eine **generalisierte, in mehreren Phasen verlaufende Infektionskrankheit** wie die Masern hervorrufen. In beiden Fällen reagiert das Immunsystem: der Patient erwirbt eine Immunität.

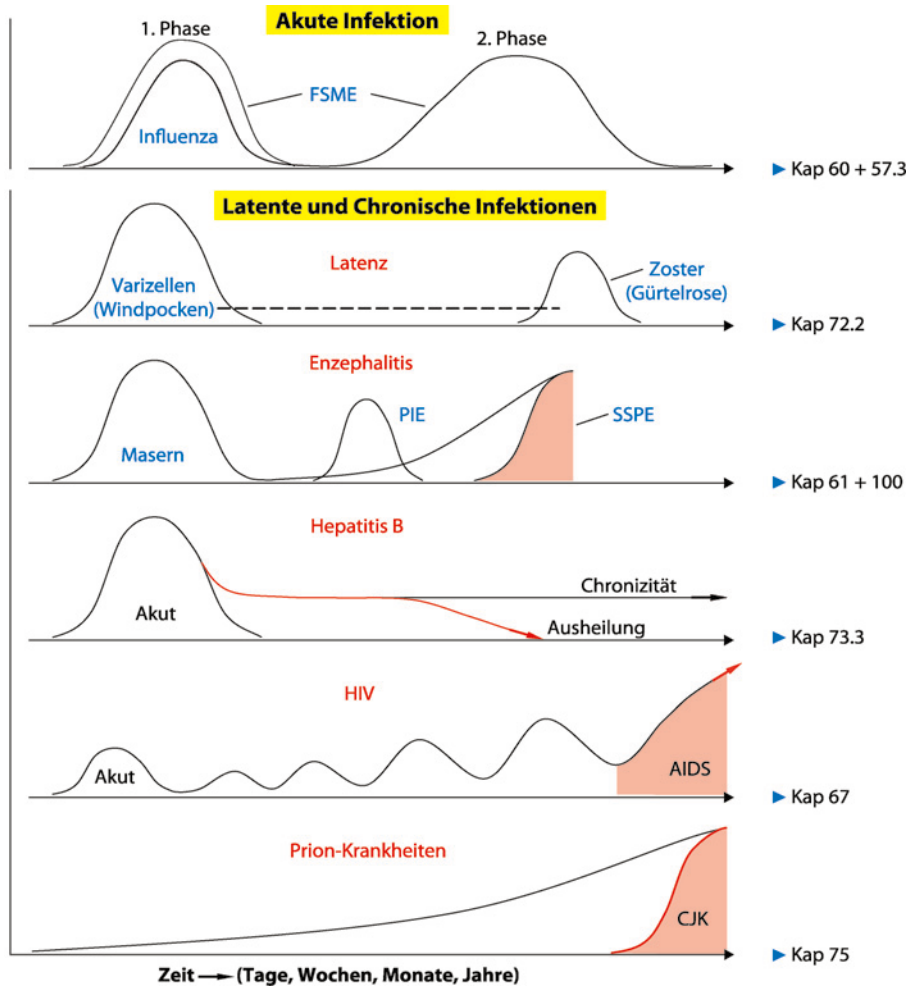


Abb. 54.6. Verlaufsformen von Infektionserkrankungen (Beispiele). Bei der akuten, selbst limitierten Infektion schafft es das Immunsystem, das Virus aus dem Körper zu eliminieren. Es kommt temporär zur Virusausscheidung, die nach Ende der akuten Phase der Erkrankung beendet ist. Bei latenten Infektionen etabliert das Virus ein minimales Programm der Genexpression, das es ihm erlaubt, nur sein Genom in der infizierten Zelle zu erhalten. In dieser Phase ist im Allgemeinen kein Virus in den

üblichen Untersuchungsmaterialien nachweisbar. Gelegentlich kann es zur Reaktivierung mit Produktion infektiöser kompletter Viruspartikel kommen. Bei der persistenten Infektion schafft es das Immunsystem nicht, das Virus zu eliminieren und es findet auf lange Zeit oder auf Dauer eine Virusreplikation auf niedrigem Niveau statt. SSPE = subakute, sklerosierende Panenzephalitis. Die PIE (= postinfektiöse Enzephalitis) ist autoimmunologisch bedingt. FSME = Frühsommer-Meningoenzephalitis

Am Ende der Krankheit enthält der Wirtsorganismus kein infektiöses Virus mehr, d. h. das Virus ist eliminiert.

Die Infektion kann auch **klinisch inapparent** (stumm) verlaufen. Es kommt zu einem objektiv und subjektiv symptomfreien (subklinischen) Virusbefall von begrenzter Dauer. Während des Ablaufs vermehrt sich das Virus und erscheint in den Ausscheidungen. Es werden Antikörper, ZTL und Gedächtniszellen gebildet. Der Patient erwirbt unbemerkt eine Immunität (**stille Feiung**). Die Infektion endet mit der Viruselimination.

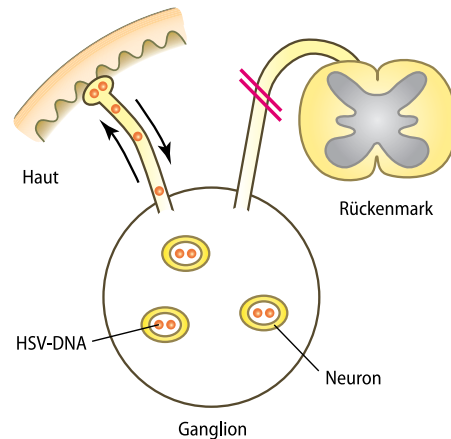
54.5.2 Latente und persistierende Infektionen

Nach der apparent oder inapparent verlaufenden Primärinfektion wird das Virus nicht immer vollständig aus dem Organismus eliminiert: das gilt z. B. für Herpes-Viren, HIV, Hepatitis-B- und -C-Viren, Papillomaviren (■ Abb. 54.6). Die Viren bleiben **latent** (nicht produktiv) oder **persistieren** (produktiver Replikationszyklus mit geringer oder großer Viruslast).

Latenz. Der Organismus ist und bleibt lebenslang infiziert, jedoch ohne klinische Symptome zu zeigen und ohne dass Virus im Regelfall nachweisbar ist: das Virus »ist in den Untergrund gegangen« (z. B. HSV in die Neuronen der Spinalganglien). Dabei bleibt das ganze Virusgenom intakt und das Virus ist potenziell reaktivierbar. Bei der Erhaltung dieses latenten Zustandes spielt das Immunsystem eine wichtige Rolle: neutralisierende Antikörper sowie virusspezifische T-Zellen sind nachweisbar. Das latente Stadium der Infektion wird jedoch gelegentlich unterbrochen von einem **Rezidiv**. Das klassische Beispiel ist der Herpes recidivans. Dabei erfolgt, bedingt durch externe Einflüsse (z. B. Schwächung des Immunsystems, UV-Exposition, hormonelle Schwankungen) eine **Reaktivierung des Virus, welches dann in einer infektionstüchtigen Form gebildet wird** (■ Abb. 54.7).

Ein klassisches Beispiel für Viren, welche eine Latenz etablieren können, ist die Gruppe der Herpesviren. Individuelle Herpesviren etablieren ihre Latenz in verschiedenen Zelltypen. So bleiben Herpes-Simplex-Virus und Varizellen-Zoster-Virus in Neuronen latent, während Epstein-Barr-Virus seine Latenz in B-Zellen etabliert und Zytomegalievirus-Zellen der myelomonozytären Reihe bevorzugt.

Charakteristisch für den latenten Zustand ist ein minimales Genexpressionsprogramm des betreffenden Virus. Das Virus begnügt sich damit, sehr wenige Proteine zu bilden, die gerade noch für die Erhaltung seines Genoms in der latent infizierten Zelle benötigt werden. Im Fall des Epstein-Barr-Virus und des humanen Herpesvirus-8, die ihre Latenz in sich teilenden Zellen (B-Zellen) etablieren, muss der minimale Satz an viralen Proteinen dafür sorgen können, dass sich das als zirkuläres Plasmid vorliegende virale Genom bei jeder Zellteilung auch einmal repliziert und auf die Tochterzellen verteilt wird, um damit in sich teilenden Zellen »nicht verloren zu gehen«. Im Fall von Herpes-Simplex-Virus, das in teilungsunfähigen ausdifferenzierten Neu-



■ **Abb. 54.7.** Latenz des HSV in Neuronen. Herpes-Simplex-Virus und Varizella-Zoster-Virus etablieren ihre Latenz in sensorischen Ganglionen. Reaktivierung des Virus in diesen Zellen führt zur Bildung von neuen Viruspartikeln und deren Transport in den Fortsätzen der Neuronen zu den durch sie innervierten Hautarealen und der Infektion von Zellen der Mukosa oder Haut. Dies ergibt die »Fieberbläschen« auf der Lippe (HSV) bzw. auf bestimmte Dermatome beschränkte Bläschen beim Herpes Zoster

ronen latent vorliegt, ist nur eine nicht translatierte RNA (LAT) exprimiert, deren Funktion nicht vollkommen verstanden ist, während es in den Epithelzellen der Lippe nur zytozytische Infektionen gibt (s. o.).

Persistenz. Hier erfolgt ständig eine geringgradige Replikation von infektiösen Viren. Typische Vertreter von in diesem Sinne persistenten Viren sind HIV, Hepatitis-B- und -C-Virus. Hier hat sich ein »Gleichgewicht« zwischen der viralen Replikation und der antiviralen Immunität eingestellt. Zwar hält das Immunsystem das Ausmaß der viralen Replikation unter Kontrolle und die Menge an replizierendem Virus (Viruslast) ist deutlich niedriger als in den frühen Phasen der Erstinfektion (oder, im Fall des HIV, in den Spätphasen der Erkrankung, nach Zusammenbruch des Immunsystems), aber es kommt nicht zur Elimination des Virus. Die Gründe für die Unfähigkeit des Immunsystems, das Virus vollständig zu eliminieren, sind nur partiell verstanden; die Fähigkeit von HIV und HCV, sehr rasch neue Mutanten zu entwickeln (»Quasispezies«; ► Kap. 53), die zytotoxischen T-Zellen »entkommen« (► Kap. 54.7 Immunevasion) können und eine eingeschränkte Fähigkeit des infizierten Wirts, gewisse virale Epitope zu erkennen tragen zur Persistenz bei. Die Tatsache, dass etwa HIV immer zu einer persistierenden Infektion führt, während HBV (meistens) und HCV (nur in einer Minderheit) eliminiert werden, deutet auf die Beteiligung von sowohl viralen wie Wirtsfaktoren bei der Entstehung von Persistenz hin.

Die Bedeutung eines ausgereiften Immunsystems für die Elimination mancher, zur Persistenz prinzipiell fähiger Viren wird an einer Reihe von klinischen Beobachtungen deutlich. So führt

die Infektion mit HBV in der Perinatalphase oder in der frühen Kindheit häufiger zur lebenslangen Persistenz dieses Virus als die Infektion im Erwachsenenalter. Dafür verläuft die Infektion im frühen Lebensalter weniger häufig mit den klinischen Symptomen einer Hepatitis, die (s. o.) Ausdruck der Immunreaktion gegen infizierte Zellen der Leber ist. Der Preis, den man, dank eines kompetenteren Immunsystems, für eine effizientere Elimination des Virus zahlt, ist eine stärker ausgeprägte Primärerkrankung. Ein weiteres Beispiel ist die lange auf hohem Niveau persistierende Ausscheidung von Zytomegalie-Virus durch intrauterin (also zu einem Zeitpunkt, zu dem das Immunsystem noch nicht ausgereift ist) infizierte Neugeborene.

Röteln- und beim Parvo-Virus der Fall. **Embryopathien** werden durch Viren ausgelöst, wenn die Infektion auf bestimmte sensible Differenzierungsstadien der Organe in der 3.–12. SSW einwirken kann: Die Folgen sind Fehlbildungen (ZMV, Röteln-Virus). **Fetopathien** entstehen nach der 12. SSW und schließen entzündungsbedingte Entwicklungsstörungen ein (ZMV). **Perinatale Infektionen** liegen vor, wenn die Infektion kurz vor, unter oder kurz nach der Geburt erfolgt (HIV, HSV, HBV, VZV, Coxsackie-Viren) (Tab. 54.1). Die Ursache der schweren Verläufe von perinatalen Infektionen (HSV u. a.) ist in der mangelhaften Abwehrfunktion des angeborenen und erworbenen Immunsystems zu sehen, Antikörper entstehen im Allgemeinen später als ZTL.

54.5.3 Pränatale und perinatale Infektionen

Eine besondere Situation liegt vor, wenn eine Virusinfektion auf den Embryo oder den Fötus übertritt. Dies ist z. B. bei ZMV, beim

54.6 Ausbreitung im Organismus

Virusinfektionen des Menschen oder der Tiere können auf die Region der Eintrittspforte begrenzt bleiben (**Lokalinfektion**, z. B.

Tab. 54.1. Embryopathien, Fetopathien und perinatale Infektionen

Virus	Art der Schädigung	Besonderes
Röteln	Embryopathie	progressive Röteln; Panenzephalitis und Diabetes mellitus (IDDM) ^d bei überlebenden Kindern
ZMV	Embryopathie Fetopathie	selten bei Reaktivierung, meist bei Primärinfekt
HSV	Fetopathie	wegen hoher Durchseuchungsrate seltene Konstellation; Embryopathie selten ^b Herpes neonatorum ^c
VZV	Embryopathie	geringe Embryopathogenität (selten) ^b ; Varizellen der Neugeborenen und der Mutter
EBV	–	keine Embryopathie bekannt
Hepatitis B	perinatal	Am Ende der Schwangerschaft erfolgt perinatale Infektion!
Hepatitis A	–	–
Parvo B19	Hydrops fetalis, Abort	Embryopathie nicht bekannt.
Masern	–	keine Embryopathie, jedoch Aborte und Totgeburten; perinatale: Masern, 30% letal
Mumps	–	keine Embryopathie bekannt, Aborte im ersten Trimester; Mutter: Pneumonie, Meningitis
Vaccinia	Abort/Totgeburt	–
HIV1	–	5–20% der Kinder während der späten Schwangerschaft und perinatal infiziert sowie durch Stillen
Coxsackie	–	Neugeborenen-Myokarditis, selten
ECHO	perinatal	Allgemeininfektion
HPV	perinatal	später juvenile Kehlkopfpapillome
HEV	Mutter	Gefahr für Schwangere (Letalität 20%)
HCV	perinatal	Übertragung möglich, Viruslast-abhängig

^b Embryopathien nur bei Primärinfektionen

^c Herpes neonatorum: Bei Primärinfektionen, Rezidiven und Rekurrenzen

^d IDDM = Insulin-abhängiger Diabetes mellitus

54.6 · Ausbreitung im Organismus

bei Rhinoviren), aber auch in den Organismus vordringen (■ Abb. 54.8) und eine **systemische Infektionskrankheit** auslösen (z.B. Röteln, Masern).

Eintrittspforten. Viren treten in den Organismus über die Haut, die Konjunktiven, die Mundhöhle, den Nasen-Rachenraum, den Gastrointestinaltrakt oder das Genitale ein. Primärer Ansiedlungsort für Papillom-Viren und Herpes-Simplex-Virus ist das Epithel der Haut oder Schleimhaut; Gelbfieber-Viren gelangen durch den Stich eines Insekts direkt in das Blut, das Tollwut-Virus durch eine Bisswunde in den Körper.

An den **Eintrittspforten** kann sich das Virus vermehren, in die regionalen Lymphknoten wandern und sich replizieren oder Zugang zu den Nervenendigungen finden (HSV, Tollwut). Warzen entstehen direkt im Epithel der Haut, HSV erzeugt bei der Primärinfektion Bläschen in der Mundschleimhaut. Viele Viren erzeugen lokale Erkältungskrankheiten (Schnupfen, Pharyngitis u. a. m.).

Virämie. Von den lokalen Lymphknoten gelangt das Virus in die Blutbahn und verursacht eine **primäre Virämie**, wodurch es in die Zellen des RES und auch in das Knochenmark gelangt und sich vermehren kann. Von dort aus erzeugt es eine **sekundäre Virämie**, die schließlich zur **Organmanifestation** führt (Organotropismus; Gehirn, Meningen, Haut, Schleimhäute, Speicheldrüsen, B-Zellen u. a.). Diese, manchmal von Fieberschüben begleitete Zweigipfligkeit der Virusausbreitung bedingt den biphasischen Verlauf der Erkrankung. Aus welchen Zelltypen jeweils die Virämie gespeist wird, ist nicht klar, jedoch für das Verständnis und die Therapie von großer Bedeutung. Die Ausbreitung des Virus im Blut kann frei oder zellgebunden erfolgen. Der **Organbefall** erfolgt hämatogen (Leber etc.); das ZNS (Gehirn, Meningen) kann hämatogen (FSME) oder neurogen (HSV, Tollwut) besiedelt werden. Die Haut wird hämatogen besiedelt (Masern, Röteln, Varizellen), wobei die Exantheme die Folge von Entzündungen als Reaktion auf die Präsenz von Viren sind.

Ausscheidung. Diese schließlich kann vom Ort der Primäran-siedlung (Masern u. a.) oder vom Manifestationsort in der Haut (Pocken, Varizellen) aus erfolgen. Das HAV gelangt über die Gallenwege in den Darm, Entero- und Rota-Viren werden nach der Infektion im Darm mit dem Stuhl ausgeschieden. HBV und HCV werden aus der Leber in großen Mengen in das Blut abgegeben (Viruslast) und lassen sich durch Blutkontakte übertragen (■ Tab. 54.2).

Modifikationen dieses Grundschemas. Modifikationen existieren in vielfacher Weise: HSV wandert von der Eintrittspforte der Lippen axonal in die sensorischen Ganglien, VZV gelangt virämisch in die Haut und von dort axonal in die Spinalganglien. Das Tollwut-Virus wandert von den Wunden aus via Nervenfasern in das Rückenmark und weiter in das Gehirn.

■ **Tab. 54.2.** Virusinfektionen des Menschen und Ort der Ausscheidung

Virus	Ort der Ausscheidung
Herpes-simplex-Virus 1 und 2	wiederholte Ausscheidung im Speichel, Genitalsekret und aus Herpesbläschen ¹
Humanes-Zyto-megalie-Virus	intermittierende Ausscheidung in Urin, Speichel, Sperma ¹ , Muttermilch ¹
Epstein-Barr-Virus	Ausscheidung im Speichel ¹
Adeno-Viren	intermittierend (Rachen, Stuhl, Urin) ¹
Papilloma-Viren	Freigabe aus Warzen etc., Condylomata acuminata und Genitalsekreten ¹
Polyoma-Viren (BK, JC)	Urin ¹ , Stuhl
Parvo-Virus	Persistierende Virämie mit Integration
Hepatitis-B-Virus	Blut, Sperma, Speichel, Körpersekrete ¹
Hepatitis-C-Virus	Blut, Sekret
Retroviren (HIV 1/2, HTLV-I, II)	Blut, Sperma, Speichel, Muttermilch, andere Körpersekrete ¹ ; HTLV-I nur in infizierten Zellen übertragbar

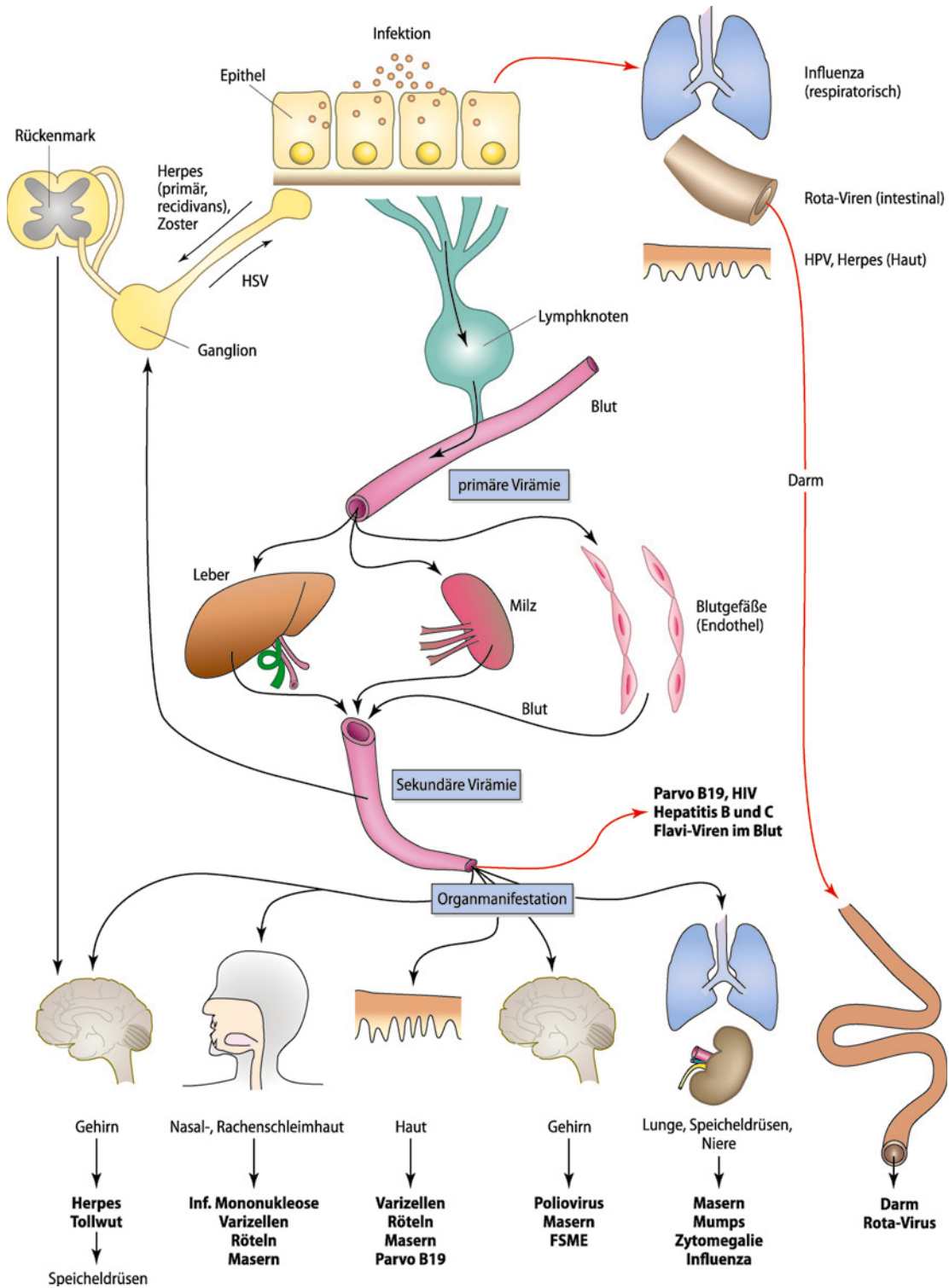
¹ Bei Reaktivierung infolge Immunschaden verstärkte Ausscheidung

Virusinfektionen der oberen Luftwege können sich von der Eintrittspforte in den Bronchialbaum und die Lunge ausbreiten, z. B. das Influenza-Virus. Es wandert zur Lunge, indem es sich in den verschiedenen Zelltypen virulenzabhängig unterschiedlich vermehrt.

54.7 Abwehrmechanismen bei Virusinfektionen

Im Verlauf der Evolution haben sich Erreger und Wirt wechselseitig aneinander anpassen müssen, um zu überleben. Der Erreger hat sich die optimalen Ausbreitungswege und die vorteilhaftesten Standorte (Replikationsnischen) ausgewählt, während im Wirtsorganismus besonders geeignete Schutzmechanismen der Basisabwehr und der spezifischen Immunreaktion weiterentwickelt und zu virustypischen Ablaufmustern zusammengefasst worden sind: der Wirt kann auf die vielfältigen Eigenschaften der Erreger mit einem jeweils adäquaten und redundanten Repertoire von Abwehrmaßnahmen antworten. So stehen z. B. bei der Poliomyelitis humorale Abwehrvorgänge im Vordergrund, während bei Infektionen mit Herpes- oder Masern-Virus die T-Zell-abhängigen Mechanismen mit der Sekretion bestimmter Zytokinmuster überwiegen.

Bei **Neugeborenen und Säuglingen** sind diese Mechanismen aber noch nicht ausgereift, sie sind deswegen für einige Viren (HSV, Masern, Coxsackie) besonders empfindlich. Aber auch besondere Eigenschaften des Wirts (z. B. **Polymorphismen** von Chemokinrezeptoren oder besondere **HLA-Konstellationen**)



■ **Abb. 54.8.** Die Ausbreitung von Virusinfektionen im Organismus. Schwarze Pfeile zeigen die Ausbreitungswege und rote Pfeile die Ausscheidung an

54.8 · Lebend- und Totimpfstoffe

beeinflussen im Einzelfall den Verlauf von Viruskrankheiten positiv oder negativ.

Virusinfektionen können auch **immunsuppressiv** wirken, z. B. bei den Masern, bei Infektionen mit dem ZMV und HIV. Besondere Situationen liegen bei **Transplantationen** und HIV-Infektionen vor (► Kap. 68).

Die Gesamtheit der antiviralen Abwehr- und Schutzmaßnahmen lässt sich in 2 Komplexe gliedern:

- Zum einen existiert ein Apparat, dessen Leistungsfähigkeit von Geburt an bei jedem Individuum sofort verfügbar ist, die so genannte **Basisabwehr**. Seine Leistungen erfassen zahlreiche Erregerspezies, sie sind **Antigen-unspezifisch**, d. h. nicht auf bestimmte Erregerarten oder -typen beschränkt.
- Zum anderen kann der Organismus auf **adaptive Mechanismen des Immunsystems** gegen einzelne Viren zurückgreifen. Diese sind erst nach einer gewissen Zeit verfügbar und beziehen sich ausschließlich auf die Antigene des auslösenden Virus, d. h. sie sind **Antigen-spezifisch**.

Im Hinblick auf den Verlauf einer erstmaligen Infektion weist man der symptomfreien **Frühphase** – also der **Inkubationsperiode** – eine besondere Stellung zu: für 3–5 Tage ist die Basisabwehr (TLRs, Interferone, Komplement u. a., ► Kap. Immunologie) die einzige Defensivmaßnahme, über die der Organismus verfügt. Danach treten die Effektoren der spezifischen Immunreaktion hinzu. Die **Inkubationsperiode** beträgt bei **Lokalinfektionen** (Schnupfen, Gastroenteritis) 1–2 Tage, bei den **systemischen Virusinfektionen** (Masern, Poliomyelitis) etwa 1–2 (–3) Wochen. Bereits während dieser Zeitspanne wird das **angeborene und erworbene Immunsystem** angeregt, ohne dass »Symptome« bemerkt werden. **In dieser Phase wird über Apparenz oder Inapparenz der Infektion entschieden** (»Kampf der Genome«; 5–200 Gene des Virus vs 20 000 des Wirtes). Bei einigen Erkrankungen (z. B. bei Masern, Poliomyelitis, FSME) gibt es wenige Tage bis eine Woche vor dem Ausbruch der Erkrankung fieberhafte Vorkrankheiten als Folge der Virämie bzw. infolge der Abgabe von Zytokinen (IL-1, IFN etc., TNF- α).

Nach einer Primärinfektion werden die unspezifischen Abwehrmechanismen sofort wirksam, es entsteht eine **Entzündung**. Die Intensität und Art ihrer Ausprägung sind genetisch durch Wirt und Virus bestimmt.

Die spezifischen Abwehrmechanismen werden bei der Primärinfektion erst 3–5 Tage nach der Erkennung der Antigene durch den Immunapparat wirksam. Die Erinnerungsreaktion (booster) setzt dagegen sofort bei der Zweitbegegnung mit dem Erreger ein; sie ist nach wenigen Stunden voll wirksam.

Viren haben sich im Verlauf ihrer Evolution viele Wege »ausgedacht«, um den Einwirkungen des Immunsystems (angeboren, erworben) zu entgehen. Beispiele für solche Mechanismen der **Immunevasion** sind:

- Die Entstehung von **Interferon** oder seine Wirkung wird auf vielfältige Weise blockiert (► Kap. 109).

- **Komplementfaktoren** werden gezielt durch viruskodierte Inhibitoren ausgeschaltet.
- Manche viralen Genome kodieren für Homologe von Zytokinen (»Virokine«) oder Zytokinrezeptoren, die die Immunreaktivität beeinträchtigen (EBV: vIL 10; HHV8: vIL6) oder beeinflussen die Synthese dieser Substanzen positiv oder negativ in DCs, Endothelzellen u. a.
- Viren verhindern die Präsentation von Oligopeptiden auf **MHC-Molekülen** und sind in der Lage, **Kosignale** u. a. Signalketten von Zellen bei der Antigenerkennung abzuschalten.
- Zellen mit wichtiger Funktion der Immunantwort werden infiziert und durch die Virusreplikation zerstört (ZPE) (z. B. HIV und CD4 positive T-Zellen)
- Dem Angriff von Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen entziehen sich Viren durch **Antigenwandel** (Antigendrift, -shift, Quasispezies-Bildung).
- Besonders wichtig für das Zustandekommen von »Persistenz« (HBV, HCV, HIV, LCMV) ist die Wirkung des immunsuppressiven IL-10 und des Apoptose-induzierenden PD-1 (*programmed death*)-Systems.

54.8 Lebend- und Totimpfstoffe

Lebendimpfstoff. Pathogenität und Virulenz von Viren für einen bestimmten Wirt sind genetisch determiniert. Dies nutzt man bei der Entwicklung von Lebendimpfstoffen, welche klassischerweise infolge von zahllosen Passagen in Versuchstieren oder in Zellkulturen durch zufällige Mutationen verändert wurden, und auf diese Weise ihre Virulenz weitgehend verloren haben. Bei den 3 abgeschwächten Typen des Polio-Virus z. B. kennt man die charakteristischen Mutationen in den Struktur- und Nichtstrukturregionen des Genoms. Als Beispiele für Virusimpfstoffe dieser Art seien genannt die Lebendimpfstoffe gegen **Gelbfieber, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen** und **Poliomyelitis** sowie gegen **Rota-Virus-Infektionen**.

Die attenuierten Viren behalten ihre Antigenstruktur. Ihre Fähigkeit, in bestimmte Zellen einzudringen und sich dort zu vermehren, hat sich jedoch geändert. Die Abschwächung hat also lediglich die Fähigkeit zur primären und sekundären Schädigung besonders sensibler Zellen herabgesetzt: der Impfling macht eine künstlich hervorgerufene, klinisch inapparente Infektion durch, eine so genannte **stille Feiung**.

Scheidet der Impfling das verimpfte Virus in großen Mengen aus, so kann seine Umgebung damit infiziert werden. Dies wirkt sich z. B. bei der Poliomyelitis günstig auf die Gesamtzahl der geschützten Personen aus und erleichtert die Eradikation des Poliomyelitis-Virus aus einer Bevölkerung. Theoretisch besteht aber die Gefahr, dass bei Passagen des Impfvirus von Mensch zu Mensch die Virulenz im Sinne einer Selektion von Rückmutanten wieder ansteigt. Dies kommt beim Lebendimpfstoff für Poliomyelitis (»Sabin Vakzine«) auch sehr selten vor und ist der Grund dafür, dass heute in vielen industrialisierten Ländern vorwiegend

der Totimpfstoff für Poliomyelitis («Salk Vakzine») verwandt wird.

Totimpfstoffe. Geeignete Viren werden inaktiviert oder gespalten («Spaltimpfstoff»), z. B. bei Influenza oder Poliomyelitis. Gentechnologisch werden Impfstoffe gegen Hepatitis-B- oder HPV-Infektionen hergestellt. Beim HBV handelt es sich um das Oberflächenantigen (HBsAg) während beim HPV-Impfstoff aus einem einzigen Kapsidprotein bestehende *virus-like particles* ohne DNA verwendet werden. Vor der Anwendung werden sie strengen Prüfverfahren unterworfen.

Aktive Immunisierung. Lebend- und Totimpfstoffe werden bei der aktiven Immunisierung verwendet, üblicherweise bei den folgenden Indikationen:

- **Expositionsprophylaxe** (HBV, Tollwut)
- **Infektionsprophylaxe** (Masern, Röteln)
- **therapeutische Impfung** (HBV)

Passive Immunisierung. Diese erfolgt zum Kupieren oder Abschwächen nach einer Exposition (z. B. Röteln bei einer seronegativen Schwangeren; Hepatitis-B-Virus bei Neugeborenen HBV-ausscheidender Mütter) oder als Infektionsprophylaxe. Hierfür werden **polyklonale Antikörper** von Tieren oder Menschen für die Passivimpfung aufbereitet. Neuerdings werden auch **monoklonale Antikörper** zur Verfügung gestellt (z. B. SARS-Prophylaxe), die bei drohender Exposition verwandt werden könnten. Zur Prophylaxe von RS-Virusinfektionen werden auch »humanisierte« monoklonale Antikörper eingesetzt.

In Kürze

Pathogenität – Infektionsverlauf

Pathogenität. Eigenschaft einer Viruspezies, in einer Wirtsspezies eine Krankheit zu erzeugen.

Virulenz. Ausmaß der Pathogenität verschiedener Varianten eines Virus, die sich auf Grund geringfügiger genetischer Unterschiede (Mutationen) in ihrer Pathogenität unterscheiden. Die Organ- und Zellspezifität (Tropismus) wird durch Eigenschaften des Virus und der Wirtszelle determiniert.

Primärschäden. Durch die direkte Einwirkung eines Virus in der Zelle ausgelöste Schädigungsmechanismen, z. B. *host-shut-off*, ZPE, genotoxische Schäden, Apoptose oder Nekrose.

Sekundärschäden. Infolge der Immunreaktion auf das Virus ausgelöste Schäden, z. B. Zellschädigung durch das Immunsystem, Beeinflussung der Zytokinsynthese, ADCC und Antikörper-Komplementlyse.

Virusinduzierte Autoimmunprozesse. Diese werden im Verlauf von akuten und chronischen Krankheiten ausgelöst und können z. B. durch autoreaktive zytotoxische T-Zellen (IDDM, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose) oder Immunkomplexe (Arteriitis und Glomerulonephritis) vermittelt werden.

Infektionsverläufe

- Lokalinfection oder systemische Infektionskrankheit mit Elimination
- persistenter oder latenter Verlauf ohne Elimination

- Slow-Virus-Diseases (lange Inkubationsperiode)
- pränatale Infektionen als Embryopathien und peri-/postnatale Infektion

Ausbreitungswege

- Eintrittspforten: Nase, Mundhöhle, Konjunktiven, Gastrointestinaltrakt, Genitale, Hautläsionen, Blutbahn.
- Ausbreitung: Replikation an Eintrittspforte, Eindringen in Lymphknoten und Lymphbahnen: **Primäre Virämie.** Dadurch erfolgt Ansiedelung in Endothelien, RES und erneute Replikation: **Sekundäre Virämie.** Es folgt die
- Organmanifestation. Von der Haut aus kann axonale Wanderung zu den Spinalganglien erfolgen (VZV).
- Ausscheidung: Nase/Rachen, Stuhl, Urin, Tränenflüssigkeit, Speicheldrüsen, Sperma, Zervixsekret.
- Vorkommen im Blut.

Abwehrmechanismen bei Virusinfektionen

- Basisabwehr (unspezifisch): Interferone, Zytokine, Makrophagen, dendritische Zellen, NK- und NKT-Zellen
- Adaptiv-spezifische Abwehr: Antikörper, B-Zellen, CD4- und CD8-Zellen
- Immunevasion

Impfstoffe. Lebendimpfstoffe entstehen durch Selektion von Mutanten mit geringer Virulenz; Totimpfstoffe durch Inaktivierung von Virusmaterial oder gentechnische Herstellung von Virusproteinen.