

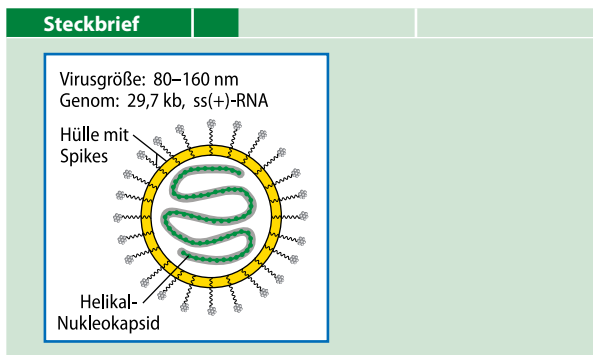
59 Corona-Viren

D. Falke

➤ ➤ Einleitung

Im Genus Corona-Virus finden sich 5 humanpathogene Viren, welche Erkrankungen der oberen Luftwege, Gastroenteritis sowie schwere Pneumonien hervorrufen können. Der Name leitet sich von dem wie eine Krone (»Corona«) aussehenden Besatz der äußeren Hülle des Virus mit knöpfchentragenden Spikes (= Glykoproteine) her. Bei Vögeln und Säugetieren kennt man Corona-Viren als Erreger von schwerer Bronchitis und Gastroenteritis.

Das (+)-Strang-RNA-Virus hat einen Durchmesser von 80–160 nm. Im Inneren der Hülle befindet sich ein helikales Kapsid mit der RNA, auf der Hülle sitzen Spikes. Das 30 kB RNA-Genom produziert »geschachtelte« Transkripte. Diese Eigenschaft hat zu dem Namen »Nidovirales« für die Ordnung geführt, zu denen diese Viren gehören (von *nidus* = Nest; *nested transcripts*).



59.1 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1

Diese 4 humanen Corona-Viren infizieren v. a. den oberen Atemwegstrakt und Gastrointestinaltrakt. Sie rufen vergleichsweise milde Erkrankungen hervor. Während HCoV-229E und HCoV-OC43 seit längerem bekannt und für 5–30% aller oberen Atemwegserkrankungen verantwortlich sind, wurde HCoV-NL63 2004 entdeckt und wird in einem kleinen Prozentsatz von Atemwegserkrankungen gefunden. HCoV-HKU1 wurde 2005 bei Patienten mit Pneumonie entdeckt. Die **Durchseuchung** ist recht hoch und beginnt im Säuglingsalter. Die Erkrankungen treten im Winter und Frühjahr, v. a. bis zum 12. Lebensmonat infolge von Aerosol- oder Schmutz- und Schmierinfektionen auf. Die Replikation findet meist in den oberen Luftwegen statt.

Die **Inkubationsperiode** beträgt 2–5 Tage bei einer Krankheitsdauer bis 7 Tage. Corona-Viren werden für 10–25% aller Schnupfenfälle mit Pharyngitis, Konjunktivitis und Otitis media verantwortlich gemacht; gelegentlich rufen sie **Bronchitis**, **Bronchiolitis** und **Pneumonie** hervor. Sie erzeugen auch eine Gastroenteritis und als Rarität eine nekrotisierende Enterokolitis bei Frühgeborenen.

Die **Immunität** ist nicht sehr dauerhaft; es treten deshalb Reinfektionen auf, die bei Erwachsenen oft inapparent verlaufen. Antikörper gegen Corona-Viren lassen sich im Hämagglutinationstest und in der KBR nachweisen.

Die **Diagnose** erfolgt mittels Virusnachweis mit RT-PCR.

59.2 SARS-Corona-Virus

Allgemeines

Ende 2002/Anfang 2003 wurden in China, Hongkong, Singapur und anderen Orten schwere, neuartige Erkrankungen mit Pneumonie festgestellt (*severe acute respiratory syndrom*, SARS). Von den bis Ende Juni 2003 etwa 9000 Erkrankten starben 10%. Sehr bald gelang die Isolierung des ursächlichen Virus und seine Charakterisierung als **SARS-Corona-Virus**.

Vorkommen

Es wird angenommen, dass das SARS-CoV ursprünglich aus Fledermäusen stammt. Von diesen ausgehend wurden zunächst Zibetkatzen infiziert. Diese finden sich oft auf Tiermärkten, auf denen in China lebende Tiere zum Verzehr verkauft werden. Offenbar ist die Infektion auf diese Weise auf den Menschen übersprungen. Durch Reisende wurde es in kürzester Zeit in viele Gegenden der Welt übertragen. Seit Ende dieses Ausbruchs ist das Virus bis jetzt »verschwunden«; bis heute (2008) gab es keine weiteren Fälle mehr.

Resistenz

Das Virus ist in der Umwelt 1–2 Tage beständig, es ist empfindlich gegen Lipidlösungsmittel und lässt sich durch Erhitzen auf 56–60°C über 30 min fast völlig inaktivieren.

Übertragung

SARS-CoV muss als äußerst infektiös angesehen werden. Von Mensch zu Mensch erfolgt die Übertragung durch Tröpfchen und Aerosole. Auch Stuhl, Urin und Sekrete können das Virus verbreiten. Es wurden Infektionsketten beschrieben, bei denen das Virus von einem Gebäude auf das Nachbargebäude durch Luft-

zug übertragen wurde. Die Ausscheidung in Sputum und Stuhl dauert im Mittel 21–27 Tage nach Beginn der Symptome. Es wird vermutet, dass es »Superausseider« mit hoher Kontagiosität gibt.

Epidemiologie

Durch strenge Quarantänemaßnahmen konnte die Ausbreitung des SARS-CoV eingedämmt werden. Man kennt auch leichte oder abortive Verläufe (z. T. nur mit Fieber).

Pathogenese

Das Virus dringt offenbar über den Nasenrachenraum ein und vermehrt sich dort. Proteasen im Bronchialepithel steigern die Infektiosität. Dabei entwickelt sich Fieber bis 40°C. Interferon- α/β wird nicht gebildet. Im Nasenrachenraum erscheint vom 5.–15. Tag nach Erkrankungsbeginn (maximal am 10. Tag) Virus. Es breitet sich von dort in die Bronchien und die Lunge aus, wobei eine Pneumonie mit erneuten Fieberschüben zustande kommt. Es erfolgt auch eine systemische Ausbreitung in Blutzellen. In der Lunge wird das Alveolarepithel unter Riesenzellbildung zerstört. In den Alveolen sammelt sich eine eiweißhaltige Flüssigkeit an. Infiltrate bestehen vorwiegend aus Makrophagen. Die starke Hämophagozytose deutet auf eine Zytokin-Dysregulation der Makrophagen hin. In der Phase III tritt ein **Zytokinsturm** mit starker Produktion von IFN- γ , IL-8, -18 und MCP-1 auf, während IFN- α/β , IL-2, -4, -10 und TNF- α stark reduziert sind. Generell ist der Verlauf bei Kindern leichter (Letalität 0,5%), aber bei Senioren schwer und mit tödlichem Verlauf verknüpft (bis 50%). Bei Überlebenden kann in 3–5% eine Lungenfibrose (»Pneumopathie«) hinzutreten. In einem Modellsystem (*Macaca fascicularis*) konnten die Henle-Koch-Postulate (► Kap. 4) erfüllt werden.

Klinik

Nach einer etwa 5- bis 7-tägigen Inkubationsperiode bietet SARS ein Krankheitsbild, das sich in **3 Phasen** von etwa je 7 Tagen gliedern lässt.

1. **Gripitale Prodromal-Phase.** Fieber bis 40°C mit systemischen Symptomen wie Myalgie, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Husten sowie leichten Lungeninfiltraten.
2. **Massive Symptomatik.** Nach zwischenzeitlichem Abfall des Fiebers treten erneut Fieberschübe bis 38,5°C (85%), trockener Husten, Kopfschmerzen, wässrige Diarrhoe sowie Dyspnoe mit Hypoxie auf. Dabei wird der Höhepunkt der Virusausscheidung überschritten (bis 10^8 RNA-Kopien/ml). Röntgenologisch zeigt sich eine deutliche interstitielle Pneumonie sowie in 12% ein Pneumomediastinum.

3. **Akutes Respiratorisches Distress Syndrom.** Bei fehlender Ausheilung ist ein sich entwickelndes ARDS durch Ödembildung, durch starken O₂-Mangel, bakteriell-septische Zustände (bakterielle Superinfektion?) mit starker **Lymphopenie**, Mangel an CD4- und CD8-Zellen, Koagulopathie sowie Tachykardie in der 3. Krankheitswoche (20%) gekennzeichnet. Todesfälle treten bevorzugt auf, wenn primäre Leiden wie Immundefekte und Diabetes mellitus vom Typ 2 bei Senioren vorliegen.

Immunität

Antikörper lassen sich 10 Tage nach Krankheitsbeginn nachweisen.

Diagnose

Das Virus lässt sich im Nasensekret, in der bronchoalveolären Lavage (BAL), in Stuhl und Urin mittels RT-PCR sowie nach Verimpfung auf Vero- und Hep2-Zellen durch den ZPE nachweisen. Die RT-PCR kann anfangs negativ sein. Für den Antikörpernachweis existieren ELISA und IFT. Kreatinkinase, Transaminasen und LDH sind mäßig erhöht, oft besteht eine Thrombozytopenie und Lymphopenie. Das CRP ist stark erhöht. **DD:** Influenza, RSV-Bronchiolitis, Pneumonien anderer Ätiologie, Metapneumo-Virus, Paramyxoviren, Chlamydia pneumoniae, hämorrhagische Fieber.

Prävention und Therapie

Die Ausbreitung des SARS-Corona-Virus lässt sich durch folgende Maßnahmen fast völlig verhindern:

- Isolierung der Erkrankten
- Quarantäne von potenziellen Kontaktpersonen (Krankenhauspersonal!)
- Infektionsschutz (Atemmasken, Handschuhe, Schutzanzüge und häufiges Händewaschen)

Strenge Quarantäne von Erkrankten und möglichen Kontaktpersonen ist erforderlich. **Therapeutisch** wird das klinische Repertoire eingesetzt. Kortisonpräparate (10 mg/kg/Tag) bessern die immunpathologische Phase; die Gabe von Ribavirin (24 mg/kg/Tag) in der Virusreplikationsphase wird empfohlen, die Wirkung ist aber nicht bewiesen. Tamiflu kann ebenfalls eingesetzt werden; auch seine Wirkung ist nicht bewiesen. Antibiotika zur Bekämpfung bakterieller Superinfektionen, Gaben von Interferon und Protease-Inhibitoren sind weitere Optionen.

In Kürze

Corona-Viren

Virus. Genus Corona-Virus; 4 verbreitete humane Vertreter (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) und das SARS-CoV. ss(+)-RNA-Virus aus helikalem Kapsid und Hülle mit Spikes: »Corona«.

Vorkommen. Die Corona-Viren sind als Erreger von oberen Atemwegserkrankungen weit bis mäßig weit verbreitet. SARS-CoV 2003/2004 auf den Menschen übertragen (ursprünglich von Fledermäusen, auf Umweg über Zibetkatze), danach durch Reisende in viele Länder verbreitet.

Übertragung. Durch z. T. **engen** Kontakt mit Aerosol von Mensch zu Mensch. SARS-CoV sehr infektiös und z. T. über größere Entfernung übertragbar. Bei SARS auch Sekrete und Stuhl bzw. Kontakt zu infizierten Tieren auf Lebendmärkten.

Pathogenese und Klinik. Eindringen über Nasenrachen in Bronchialraum. Bei den 4 verbreiteten HCoVs Erkrankungen der oberen Luftwege (Schnupfen, Bronchitis), gelegentlich auch Pneumonien. Bei SARS schwere Pneumonien, hämatogene Streuung, Virus- und Immunsystem-bedingter Zellschaden. Bei SARS **neben** abortiven Verläufen 3 Phasen:

1. Grippephase,
2. Hohes Fieber, Diarrhoe, Pneumonie,
3. Akutes respiratorisches Syndrom.

Diagnose. Züchtung, RT-PCR, ELISA, IFT, Lymphopenie.

Prävention. Bei SARS-Isolierung der Kranken und Kontaktpersonen, Infektionsschutz, Vermeidung von Tierkontakten.

Meldepflicht. Bei SARS-Erkrankung, Tod, Verdacht, Isolierung des Virus.