

53 Infektionsverlauf und Pathogenität

T. F. Schulz

➤ ➤ Einleitung

Die Ausbreitung eines Virus im Organismus ist je nach Virus verschieden. Es gibt akute, persistierende und latente Virusinfektionen. Die pathogenen Eigenschaften eines Virus können durch das Virus direkt ausgelöste Schäden in den infizierten Zellen sowie indirekt durch die Auswirkungen der Immunantwort auf die Virusinfektion bedingt sein. Bei erstmaligem Kontakt mit einem Virus lösen Mechanismen der **angeborenen Immunität (Basisabwehr)** eine **Entzündung** aus, welche 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 Wirtes oder des Virus beeinflussen den Ablauf der Infektion.

53.1 Infektionsverlauf

Eine Virusinfektion kann **apparent** (mit klinischen Symptomen) oder **inapparent** verlaufen. In dieser Hinsicht weisen einzelne Virusarten einen unterschiedlichen **Manifestationsindex** auf:

- Die Masern sind fast immer apparent.
- Mumps- und Influenza-Infektionen verlaufen zu etwa 50 % apparent.
- Die primäre Infektion mit Herpes-simplex-Virus ist nur bei etwa 5–10 % der Fälle apparent.
- Die Poliomyelitis ist bei weniger als 1 % der Infizierten apparent.

Der Grund, warum im Einzelfall beim Patienten eine Infektion apparent oder symptomlos verläuft, ist in den meisten Fällen unklar.

Man unterscheidet schematisch die folgenden **Infektionsverläufe** (Abb. 53.1):

- akute Infektion mit Viruselimination
- persistierende Infektion
- latente Infektion

53.1.1 Akute Infektion mit Viruselimination

Bei der akuten Infektion entsteht eine erkennbare, zeitlich begrenzte, **klinisch apparente** oder **inapparente** Infektion. Es kommt zur Virusvermehrung und zur Ausscheidung infektiöser Viruspartikel. 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: Es werden Antikörper, zytotoxische T-Zellen (CTL) und Gedächtniszellen gebildet, der Patient erwirbt

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

53.1.2 Persistierende Infektion

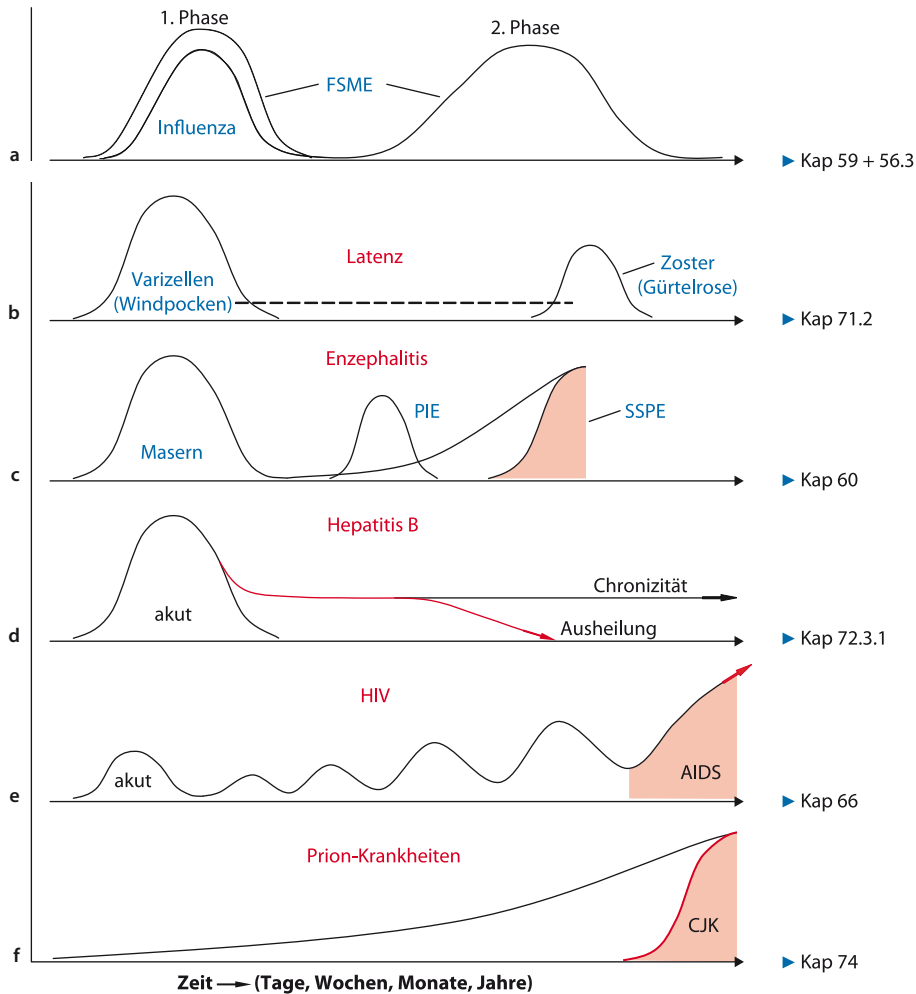
In diesem Fall wird das Virus nach der apparent oder inapparent verlaufenden Primärinfektion nicht vollständig aus dem Organismus eliminiert und repliziert kontinuierlich weiter, allerdings in geringerem Umfang als während der akuten Primärinfektion. Zunächst entstehen dabei keine Symptome. Diese treten erst dann auf, wenn durch die – oft jahrelange – kontinuierliche Virusreplikation ein ausgeprägter Schaden in einem Organ entstanden ist. Beispiele hierfür sind HIV, Hepatitis-B- und -C-Viren (Abb. 53.1).

Während der Persistenz hat sich ein »Gleichgewicht« zwischen viraler Replikation und antiviraler 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; Abschn. 52.2), die zytotoxischen T-Zellen »entkommen« können (Immunevasion), und eine eingeschränkte Fähigkeit des infizierten Wirtes, 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 bei einer Minderheit) eliminiert werden, deutet auf die Beteiligung sowohl von 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 klinischer 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 Ausdruck der Immunreaktion gegen infizierte Zellen der Leber ist (s. u.). 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 **Zytomegalievirus** durch intrauterin (also zu einem Zeitpunkt, zu dem das Immunsystem noch nicht ausgereift ist) infizierte Neugeborene.



■ **Abb. 53.1a-f** Beispiele für Verlaufsformen von Infektionserkrankungen. **a** Bei der akuten, selbstlimitierten 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. **b** 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 in den üblichen Untersuchungsmaterialien im Allgemeinen kein Virus nachweisbar. Gelegent-

lich kann es zur Reaktivierung mit Produktion infektiöser, kompletter Viruspartikel kommen **c-f** Bei der persistierenden 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. CJK, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; FSME, Frühsommer-Meningoenzephalitis; PIE, postinfektiöse Enzephalitis (autoimmunologisch bedingt); SSPE, subakute, sklerosierende Panenzephalitis

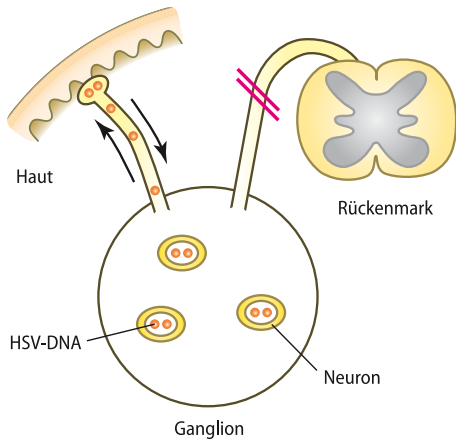
53.1.3 Latente Infektion

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 Ganglien der Hirnnerven). Im Unterschied zur persistierenden Infektion findet über lange Zeiträume keine aktive Virusreplikation mit Bildung neuer Viruspartikel statt. 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 **Kaposi-Sarkom-Herpesvirus / Humanen Herpesvirus HHV-8**, die ihre La-

tenz in sich teilenden (B-)Zellen etablieren, muss der minimale Satz viraler Proteine dafür sorgen können, dass sich das als zirkuläres Plasmid vorliegende virale Genom bei jeder Zellteilung einmal repliziert und auf die Tochterzellen verteilt wird, um in sich teilenden Zellen »nicht verloren zu gehen«.

- Im Fall von **Herpes-simplex-Virus**, das in teilungsunfähigen ausdifferenzierten Neuronen latent vorliegt, wird nur eine nichttranslatierte RNA (LAT) exprimiert, die als Vorläufer von miRNAs (mikroRNAs) dient, welche die Expression anderer viraler Gene antagonisieren.
- Das **Varicella-Zoster-Virus** etabliert seine Latenz ebenfalls in Neuronen, während das **Zytomegalievirus** Zellen der myelomonozytären Reihe bevorzugt.



■ **Abb. 53.2** Latenz des Herpes-simplex-Virus (HSV) in Neuronen. HSV und Varicella-Zoster-Virus etablieren ihre Latenz in sensorischen Ganglien. Reaktivierung des Virus in diesen Zellen führt zur Bildung neuer Viruspartikel und zu deren Transport entlang den Fortsätzen der Neuronen zu den von ihnen innervierten Hautarealen und zur Infektion von Zellen der Mukosa oder Haut. Dies ergibt die »Fieberbläschen« auf der Lippe (HSV) bzw. auf bestimmte Dermatome beschränkte Bläschen beim Herpes Zoster

Bei der Erhaltung dieses latenten Zustands spielt das Immunsystem ebenfalls eine wichtige Rolle. Das latente Stadium der Infektion wird jedoch gelegentlich unterbrochen von einem **Rezidiv**. Klassisches Beispiel sind der Herpes recidivans (Herpes-simplex-Virus) und die Gürtelrose (Varicella-Zoster-Virus). Dabei erfolgt, bedingt durch externe Einflüsse (z. B. Schwächung des Immunsystems, UV-Exposition, hormonelle Schwankungen) eine **Reaktivierung des Virus**, das dann in einer **infektions-tüchtigen Form** gebildet wird (■ Abb. 53.1, ■ Abb. 53.2).

53.2 Ausbreitung im Organismus

Virusinfektionen des Menschen oder der Tiere können auf die Region der Eintrittspforte begrenzt bleiben (**Lokalinfektion**, z. B. bei Rhinoviren), aber auch in den Organismus vordringen (■ Abb. 53.3) und eine **systemische Infektionskrankheit** auslösen (z. B. Röteln, Masern).

Eintrittspforten Viren treten über die Haut, die Konjunktiven, die Mundhöhle, den Nasen-Rachen-Raum, den Gastrointestinaltrakt oder das Genitale in den Organismus ein. Primärer Ansiedlungsort für Papillomviren und Herpes-simplex-Virus ist das Epithel der Haut oder Schleimhaut; Gelbfiebertviren gelangen durch den Stich eines Insekts direkt in das Blut, das Tollwutvirus durch eine Bisswunde in den Körper.

An diesen 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 etc.).

Virämie Von den lokalen Lymphknoten gelangt das Virus in die Blutbahn und verursacht eine **primäre Virämie**, wodurch es in Endothelzellen sowie ins 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 etc.). Dieser biphasische Verlauf mancher Viruserkrankungen (Zweigipfligkeit der Virusausbreitung) spiegelt sich manchmal in Fieberschüben wider. Die Ausbreitung des Virus im Blut kann frei oder zellgebunden erfolgen.

Der **Organbefall** erfolgt hämatogen (Leber etc.) bzw. im Falle des ZNS (Gehirn, Meningen) hämatogen (FSME) oder neurogen (HSV, Tollwut). Auch die Haut wird hämatogen besiedelt (Masern, Röteln, Varizellen), wobei die Exantheme die Folge von Entzündungen als Reaktion auf die Präsenz von Viren sind (■ Abb. 53.1, ■ Abb. 53.3).

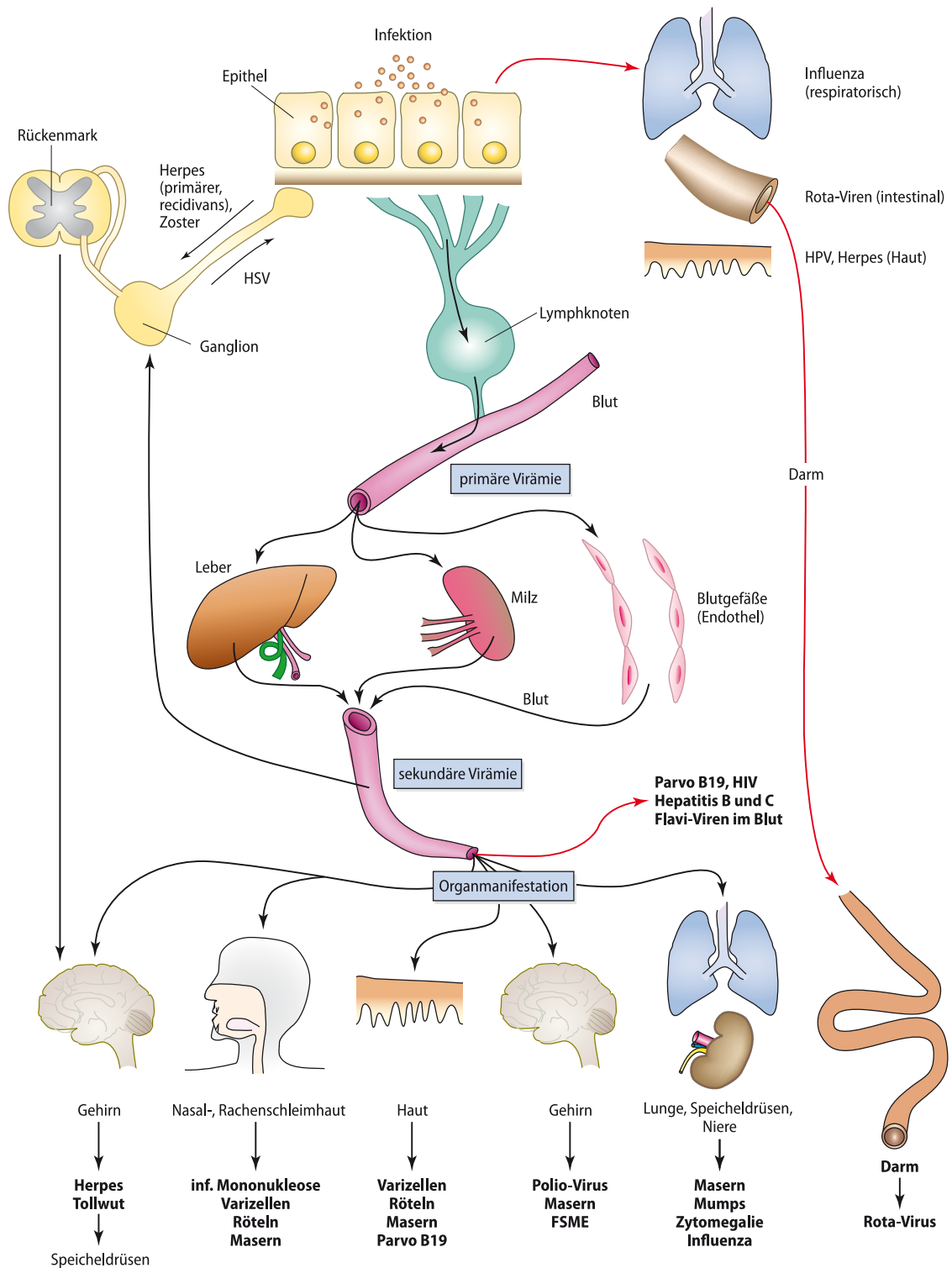
Andere Arten der Virusausbreitung HSV wandert von der Eintrittspforte der Lippen entlang der Axone retrograd in die sensorischen Ganglien, VZV gelangt virämisch in die Haut und von dort axonal in die Spinalganglien. Das Tollwutvirus wandert von den Wunden aus via Nervenfasern ins Rückenmark und weiter ins Gehirn. Virusinfektionen der oberen Luftwege können sich von der Eintrittspforte in den Bronchialbaum und die Lunge ausbreiten. So wandert das Influenzavirus zur Lunge, indem es sich in den Zellen der Tracheal- und Bronchialschleimhaut vermehrt.

Virusausscheidung Diese kann vom Ort der Primäransiedlung (Masern etc.) oder vom Manifestationsort in der Haut (Pocken, Varizellen) aus erfolgen. HAV gelangt über die Gallenwege in den Darm, Entero- und Rotaviren werden nach der Infektion im

■ **Tab. 53.1** Ort der Ausscheidung bei diversen Virusinfektionen des Menschen

Virus	Ort der Ausscheidung
Herpes-simplex-Virus 1 und 2	wiederholte Ausscheidung im Speichel, Genitalsekret und aus Herpesbläschen ¹
Humanes Zytomegalie-Virus	intermittierende Ausscheidung in Urin, Speichel ¹ , Sperma ¹ , Muttermilch ¹
Epstein-Barr-Virus	Ausscheidung im Speichel ¹
Adenoviren	intermittierend (Rachen, Stuhl, Urin) ¹
Papillomaviren	Freigabe aus Warzen etc., Condylomata acuminata und Genitalsekreten ¹
Polyomaviren (BKV, JCV)	Urin ¹ , Stuhl
Parvovirus	Respirationstrakt, Blut
Hepatitis-B-Virus	Blut, Sperma, Speichel, Körpersekrete ¹
Hepatitis-C-Virus	Blut, Sekret
Retroviren (HIV1/2, HTLV-I, -II)	Blut, Sperma, Speichel, Muttermilch, andere Körpersekrete ¹ ; HTLV-I nur in infizierten Zellen übertragbar

¹ Bei Reaktivierung infolge Immunschaden verstärkte Ausscheidung



■ **Abb. 53.3** Ausbreitung von Virusinfektionen im Organismus. Schwarze Pfeile zeigen die Ausbreitungswege und rote Pfeile die Ausscheidung an

Darm mit dem Stuhl ausgeschieden. HBV und HCV werden aus der Leber in großen Mengen ins Blut abgegeben und durch Blutkontakte übertragen (■ Tab. 53.1).

53.3 Pathogenität

Der Begriff **Pathogenität** gibt an, ob ein Virus in einer Spezies krankmachend wirkt oder nicht. Pathogenität ist an die folgenden 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 Virusmutanten oder -varianten einer Virusspezies. In der Natur kommen bei ein und derselben Virusart Varianten einer Virusspezies 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 (»Spanische Grippe«, 20–40 Mio. Todesfälle) steht der weniger virulente Subtyp H2N2 (Asiatische Grippe) aus der Pandemie 1957 oder der Subtyp H1N1sw 2009 aus der Pandemie 2009 gegenüber. Bei HIV entstehen im Organismus zahlreiche **Quasispezies** (► Abschn. 52.2) mit unterschiedlichen Eigenschaften bezüglich Tropismus, Suszeptibilität gegenüber neutralisierenden Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen.

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

■ Wirtsspektrum und Organotropismus

Viren unterscheiden sich auch in ihrer Fähigkeit, verschiedene Spezies zu infizieren (**Wirtsspektrum**). Ein Beispiel für ein Virus mit einem breiten Wirtsspektrum ist das Tollwutvirus, das praktisch alle Warmblüter infiziert. Extrem eng hingegen ist das Wirtsspektrum des menschlichen Zytomegalievirus, des Epstein-Barr-Virus und des Kaposi-Sarkom-Herpes-Virus, die sämtlich nur für den Menschen infektiös sind.

Viren unterscheiden sich ebenfalls in ihrer pathogenen Wirkung auf bestimmte Organe bzw. Organsysteme (**Organotropismus**). Selbst innerhalb einer Virusart gibt es z. B. **neurotrope** und **viserotrope Varianten**. Diese **Organpezifität** 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 Papillomviren steigt mit zunehmendem Differenzierungsgrad der infizierten Epithelzelle in der zervikalen Mukosa.

Während manche Viren einen sehr engen Organotropismus aufweisen (z. B. das Tollwutvirus, das bevorzugt die Zellen des ZNS schädigt), können andere in nahezu allen Organen des infizierten Wirtsorganismus Schäden setzen (z. B. bei der Zytomegalie und beim 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 Viren, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und ins Hirngewebe vorzudringen. Neurotrope Viren durchqueren die Blut-Hirn-Schranke auch als »blinde Passagiere«, z. B. in Makrophagen. Der Begriff **Neurovirulenz** bezeichnet den Schweregrad der zellschädigenden Wirkung des Virus im ZNS.

53.3.1 Direkte Auswirkungen des Virus auf die infizierte Zelle

Manche Viren richten die Zelle dadurch zugrunde, dass sie deren Syntheseparat intensiv für die eigene Vermehrung in Anspruch nehmen. Damit kann die Zelle ihren eigenen Metabolismus nicht aufrechterhalten und geht zugrunde. Andererseits gibt es virale Infektionen, bei denen die infizierte Zelle sich der doppelten Belastung gewachsen sieht und es zu keinem sichtbaren Zellschaden kommt.

Während der Replikation dominiert das Virus die Transkriptions- und Translationsmaschinerie der Zelle und sorgt dafür, dass »seine« Proteine präferenziell gebildet werden. Das Abschalten oder Unterdrücken der Translation zellulärer Proteine bezeichnet man als »host-shutoff«. Manche Viren besitzen Nukleasen, die bestimmte Klassen zellulärer mRNAs zerstören. Bei anderen Viren kann bereits die Interaktion des Virus mit Rezeptoren der Zellmembran Signalketten in der Zelle anregen, die ihm Vorteile bei der Aufnahme in die Zelle und bei der Passage durch das Zytoplasma verschaffen.

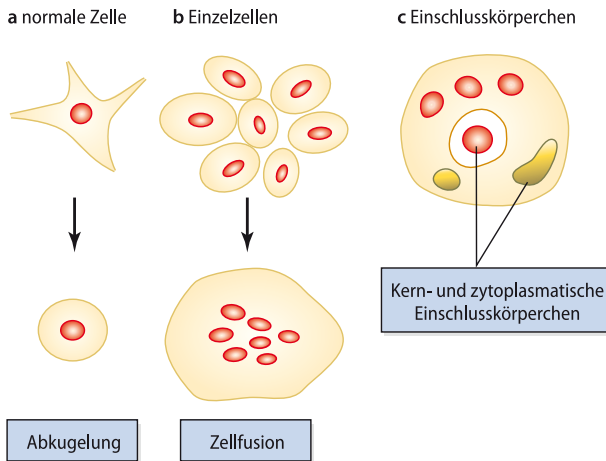
Die **in der Zellkultur** als Folge der Virusinfektion hervorgerufenen typischen Veränderungen der Zellmorphologie werden als **zytopathischer Effekt** (»cytopathic effect«, CPE) bezeichnet. In der **virologischen Diagnostik** wird das Auftreten eines CPE in einer mit Patientenmaterial inokulierten Zellkultur als Hinweis auf die erfolgreiche Anzüchtung eines Virus gewertet. Vermutlich liefern die Erscheinungen des CPE in der Zellkultur ein Spiegelbild der Verhältnisse im infizierten Organismus. Tatsächlich treten z. B. Riesenzellen auch **in vivo** bei Masern- und RS-Virus-Infektionen auf, und die für CMV typischen, als Eulenaugen bezeichneten nukleären Einschlusskörperchen kann man manchmal in der Lunge von Patienten mit CMV-Pneumonie beobachten.

Typische CPE-Manifestationen sind (■ Abb. 53.4):

- Zellabkuglung
- Riesenzellbildung
- Einschlusskörperchen
- Apoptose

Zellabkuglung Die in der nichtinfizierten Kultur polygonal oder länglich aussehenden, mit Fortsätzen versehenen Zellen

53.3 · Pathogenität



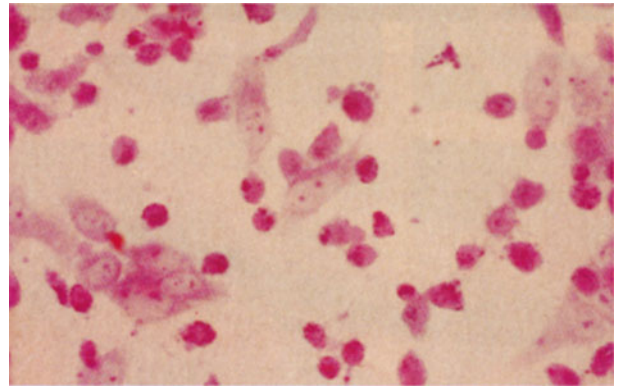
■ **Abb. 53.4a–c** Zytotoxischer Effekt. Die Infektion von Zellen kann zur Abkuglung und Lyse (a), zur Fusion von Zellen (b) und ggf. zur Bildung von Einschlusskörperchen (c) in Kern oder Zytoplasma, je nach dem Ort der Virusreplikation, führen

runden sich ab (■ Abb. 53.5); Beispiele hierfür sind mit Adeno- oder Poliovirus infizierte Zellen.

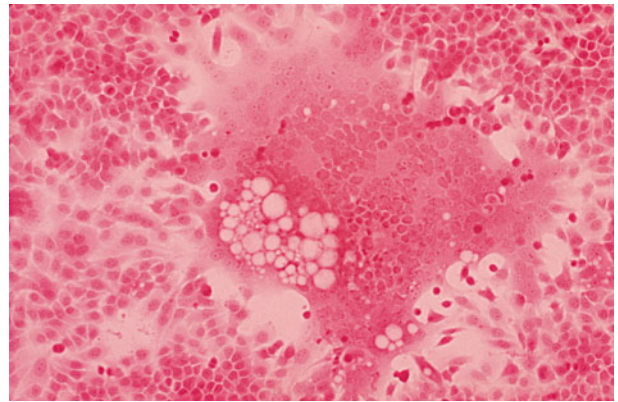
Riesenzellbildung Eine virusinfizierte Zelle fusioniert mit benachbarten, nichtinfizierten Zellen, sodass es zur Ausbildung großer, mehrkerniger Gebilde, sog. Riesenzellen oder **Synzytien**, kommt (■ Abb. 53.4b, ■ Abb. 53.6). Man beobachtet dies v. a. bei umhüllten Viren. Hier finden sich auf der Oberfläche der virusproduzierenden Zelle virale Hüllglykoproteine, welche die Verschmelzung der Viruslipidhülle mit der Membran der zu infizierenden Zelle vermitteln und in diesem Fall die Fusion der Plasmamembran der infizierten Zelle mit den benachbarten Zellen bewirken. Typische Beispiele sind mit RSV (Respiratory Syncytial Virus) oder manchen Paramyxoviren infizierte kultivierte Zellen.

Einschlusskörperchen Im Kern und/oder im Zytoplasma der befallenen Zelle treten rundliche Strukturen auf, die in typischer Weise färbbar und lichtmikroskopisch leicht erkennbar sind. Ihre Größe beträgt 2–10 µm. Die Einschlusskörperchen sind als Aggregate inkompletter Viren zu verstehen. Ihre Lokalisation entspricht den Montageorten in der Spätphase des Vermehrungszyklus (■ Abb. 53.4c, ■ Abb. 53.7). Beispiele sind die Guarneri-Körperchen (basophil) bei Pocken, die Negri-Körperchen bei Tollwut im Zytoplasma sowie Einschlusskörperchen im Kern bei Masern und den Viren der Herpes-Gruppe (nukleär).

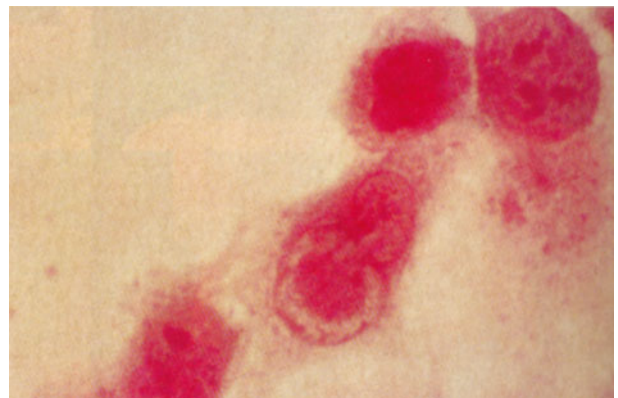
Gentoxische Effekte Die Anwesenheit von Viren in einer Zelle kann Schäden an der zellulären DNA hinterlassen. Dazu gehören DNA-Strangbrüche und Chromosomenaberrationen, die z. B. durch die in der infizierten Zelle gebildeten Sauerstoffradikale ausgelöst werden, ferner DNA-Mutationen, die durch die virusvermittelte Inaktivierung von DNA-Reparaturmechanismen entstehen. Als Folge der Integration viraler DNA in die zelluläre DNA, wie sie typischerweise bei Retroviren vorkommt, kann es zur unkontrollierten Aktivierung zellulärer Gene in der



■ **Abb. 53.5** Zellabkuglung durch ECHO-12 in FL-Zellen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dietrich Falke, Mainz)



■ **Abb. 53.6** Riesenzellbildung durch HSV (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dietrich Falke, Mainz)



■ **Abb. 53.7** Kern-Einschlusskörperchen nach HSV-Infektion (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dietrich Falke, Mainz)

Nachbarschaft der Integrationsstelle und damit zum Entstehen maligner Erkrankungen kommen. Dieser Mechanismus tritt klassisch bei leukämogenen murinen Retroviren auf, wurde aber kürzlich als Folge des gentherapeutischen Einsatzes retroviraler Vektoren beobachtet (► Kap. 54).

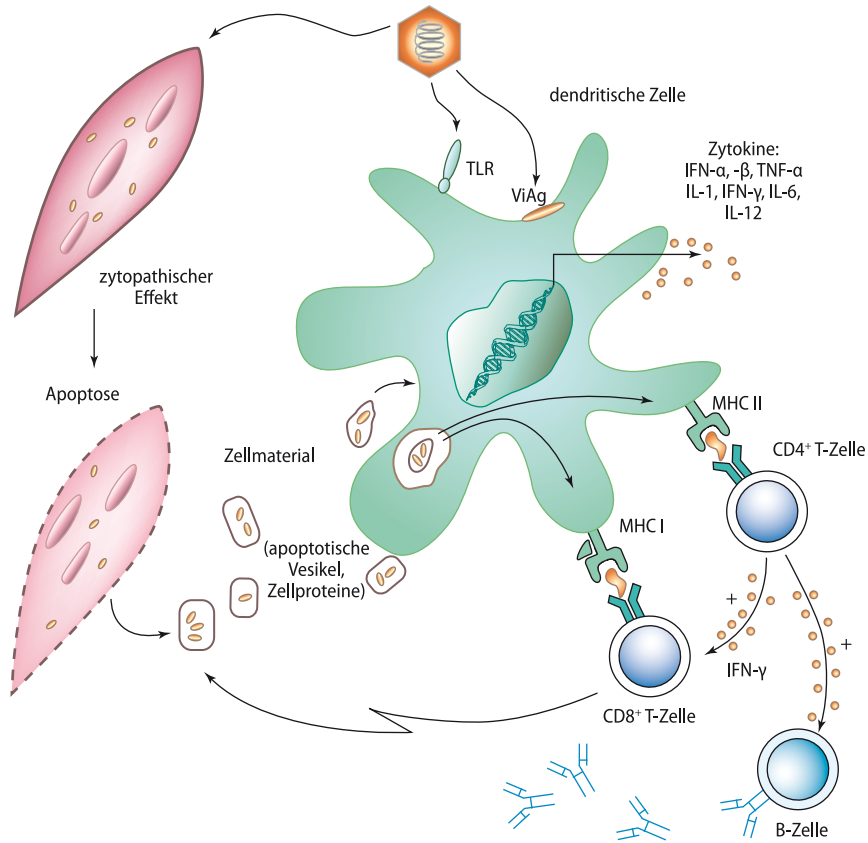


Abb. 53.8 Virusinduzierte Autoimmunität. Coxsackieviren infizieren und zerstören Kardiomyozyten (und β -Zellen des Pankreas); die Zerfallsprodukte werden durch dendritische Zellen (DC) präsentiert. Virale RNA bindet an Toll-ähnliche Rezeptoren (TLR) des angeborenen Immunsystems der DC; dadurch ausgelöste Signalwege resultieren in der Bildung

von Zytokinen (IFN, IFN- α , IL-1, -6, -12 etc.). DC präsentieren ebenfalls Virusproteine (ViAg). CD4-Zellen stimulieren B-Zellen und geben IFN- γ ab, das zusätzlich CD8-Zellen aktiviert. So werden CTL aktiviert, die β -Zellen und Kardiomyozyten zerstören, und B-Zellen bilden (Auto-)Antikörper gegen Virus- und Zellproteine

Apoptose Sie spielt als Folge einer Virusinfektion neben der **Nekrose** eine wichtige Rolle bei der Entstehung des virusinduzierten Zellschadens. Die Apoptose wird durch komplexe Mechanismen, z. B. nach der Anlagerung des Fas-Liganden (Fas-L) an den Fas-Rezeptor, ausgelöst (► Kap. 12) und dient der Limitierung oder Verstärkung der Virusausbreitung im Organismus.

Ausschüttung inflammatorischer Zytokine. Diese werden etwa von hochpathogenen Influenza-Stämmen, wie dem H1N1-Virus (»Spanische Grippe« von 1918) oder dem glücklicherweise nur sehr selten auf den Menschen übertragenen H5N1-Influenzavirus (»Vogelgrippe«) in großen Mengen induziert und sind für die hohe Virulenz dieser Viren mitverantwortlich.

53.3.2 Schäden durch die Virusabwehr im infizierten Gewebe

Viele der Schäden, die im Verlauf einer Virusinfektion im infizierten Wirt ausgelöst werden, entstehen als Ergebnis der Immunantwort auf das eingedrungene und sich vermehrende Virus. Zum einen spielen hier Mechanismen der angeborenen Immunität, wie Interferone und **inflammatorische Zytokine** wie IL-1, TNF- α etc., eine Rolle bei den für primäre Virusinfektionen typischen klinischen Symptomen (Fieber, Muskelschmerzen etc.). Diese können das Krankheitsgeschehen dominieren und sogar für den Tod des infizierten Wirtes verantwortlich sein. Ein Beispiel hierfür ist der »**cytokine storm**«, also die überschießende

Ferner 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). Außerdem können im Verlauf der Infektion gebildete Antikörper pathogen wirken: Im Gefolge der Infektion mit HCV kann die Synthese von Kryoglobulinen ange-regt werden (► Kap. 72). Beim EBV entstehen heterophile Antikörper mit weitgehend unbekannter Spezifität (► Kap. 71), oder es entstehen »Autoantikörper« (HBV, ► Kap. 72).

Es gibt ferner Hinweise darauf, dass manche **viralen Infektionen als Auslöser von Autoimmunerkrankungen** dienen können, bei denen eine fehlgeleitete Immunantwort sich gegen gesundes körpereigenes Gewebe richtet. Beispiele hierfür sind der juvenile insulinabhängige Diabetes mellitus (IDDM), das

■ Tab. 53.2 Embryopathien, Fetopathien und perinatale Infektionen

Virus	Art der Schädigung	Besonderheiten
Röteln	Embryopathie	Taubheit, Herzfehler, Katarakt, Retinopathie, Diabetes mellitus, Thrombozytopenie, Meningoenzephalitis etc.
CMV	Embryo-, Fetopathie	selten bei Reaktivierung, meist bei Primärinfekt
HSV	Fetopathie	wegen hoher Durchseuchungsrate seltene Konstellation; Embryopathie selten ^a ; Herpes neonatorum ^b
VZV	Embryopathie; perinatale Infektion: schwere Varizellen des Neugeborenen	geringe Embryopathogenität (selten) ^a ; Varizellen der Neugeborenen und der Mutter
EBV	–	Embryopathie nicht bekannt
Hepatitis B	perinatal	perinatale Infektion am Ende der Schwangerschaft, führt langfristig zum Carrierstatus und zu chronischer Hepatitis
Parvo B19	Hydrops fetalis, Abort	Embryopathie nicht bekannt
Masern	–	keine Embryopathie, jedoch Aborte und Totgeburten; perinatal: Masern (Letalität 30 %)
Mumps	–	keine Embryopathie bekannt, Aborte im 1. Trimenon; Mutter: Pneumonie, Meningitis
Vaccinia	Abort/Totgeburt	–
HIV1	–	Infektion von 5–20 % der Kinder in utero während der späten Schwangerschaft und perinatal sowie durch Stillen
Coxsackie	–	Neugeborenenmyokarditis, selten
ECHO	–	Allgemeininfektion nach perinataler Infektion
HEV	Mutter	Gefahr für Schwangere (Letalität 20 %)
HCV	–	perinatale Übertragung möglich, viruslastabhängig

^a Nur bei Primärinfektionen

^b Bei Primärinfektionen, Rezidiven und Rekurrenzen

Guillain-Barré-Syndrom oder die Myokarditis/Kardiomyopathie.

Im Fall des Coxsackievirus (CV), das mit manchen Fällen von Typ-I-Diabetes und Myokarditis in Verbindung gebracht wird, bewirken normalerweise Typ-I- und Typ-II-Interferone des angeborenen Immunsystems sowie CD4- und CD8-Zellen bzw. Antikörper des erworbenen Immunsystems die Elimination des Coxsackievirus. Besitzt die infizierte Person jedoch bestimmte HLA-Moleküle, die in dendritische Zellen aufgenommene zelluläre Antigene aus zerstörten Kardiomyozyten und β -Zellen präsentieren können, kann ein **Autoimmunprozess** in Gang gesetzt werden, der zur chronischen Organschädigung führt. Hierzu kann beitragen, dass die Stimulation bestimmter Toll-ähnlicher Rezeptoren (TLR) durch virale RNA oder DNA die Sekretion von Interferonen, TNF- α und anderen Interleukinen induziert und damit die Expression von MHC-II-Molekülen sowie die Antigenpräsentation auch auf Kardiomyozyten und β -Zellen induziert (■ Abb. 53.8), die normalerweise kein Antigen präsentieren und dann aber durch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) angreifbar werden.

53.3.3 Prä- und perinatale Infektionen

Eine besondere Situation liegt vor, wenn eine Virusinfektion auf den Embryo oder Fetus übertritt, wie es z. B. bei CMV, beim Röteln- und beim Parvovirus der Fall ist (■ Tab. 53.2).

- Viren lösen **Embryopathien** aus, wenn die Infektion auf bestimmte sensible Differenzierungsstadien der Organe in der 3.–12. SSW einwirkt: Die Folgen sind Fehlbildungen (CMV, Rötelnvirus).
- **Fetopathien** entstehen nach der 12. SSW und schließen entzündungsbedingte Entwicklungsstörungen ein (CMV).
- **Perinatale Infektionen** liegen vor, wenn die Infektion kurz vor, unter oder kurz nach der Geburt erfolgt (HIV, HSV, HBV, VZV, Coxsackieviren). Die Ursache der schweren Verläufe perinataler Infektionen (HSV etc.) ist in der mangelhaften Abwehrfunktion des Immunsystems zu sehen.

53.4 Abwehrmechanismen bei Virusinfektionen

Wie in Sektion 2 dieses Buches (► Kap. 5–15) ausführlich dargestellt, verfügt der menschliche Organismus über vielfältige Möglichkeiten, virale Infektionen abzuwehren. Die beiden wichtigsten Kategorien sind:

- die **angeborene Abwehr**, d. h. Abwehrmechanismen, die ohne früheren Kontakt mit einem Virus sofort zur Verfügung stehen, z. B. Komplement, Interferone, durch Aktivierung von TLR (Toll-like-Rezeptoren) induzierte Entzündungsmechanismen
- die **adaptive Abwehr**, die im Verlauf einer Erstinfektion individuell »auf Viren trainierte« B- oder T-Zellen ausbildet

Umgekehrt haben Viren im Verlauf ihrer Evolution viele Wege entwickelt, um den Einwirkungen des Immunsystems zu entgehen. Beispiele für solche Mechanismen der **Immunevasion** sind:

- Die Bildung von Interferon oder seine Wirkung wird auf vielfältige Weise blockiert (► Kap. 108).
- Komplementfaktoren werden gezielt durch viruskodierte Inhibitoren ausgeschaltet.
- Manche viralen Genome kodieren Homologe von Zytokinen (»Virokine«) oder Zytokinrezeptoren, die die Immunreaktivität beeinträchtigen (EBV: vIL-10; HHV-8: vIL-6) oder beeinflussen die Synthese dieser Substanzen positiv oder negativ in DC, Endothelzellen etc.
- 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 (z. B. HIV: CD4⁺-T-Zellen).
- Viren entziehen sich dem Angriff von Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen durch Antigenwandel (Antigendrift, -shift, Quasispeziesbildung).

Bei **Neugeborenen und Säuglingen** sind die antiviralen Abwehrmechanismen des Immunsystems noch nicht ausgereift. Sie sind deswegen für einige Viren (HSV, HBV, Masern, Coxsackie) besonders empfindlich. Aber auch besondere Eigenschaften des Wirtes (z. B. **Polymorphismen** von Chemokinrezeptoren oder besondere **HLA-Konstellationen**) beeinflussen im Einzelfall den Verlauf von Viruskrankheiten positiv oder negativ. Virusinfektionen können selber **immunsuppressiv** wirken, z. B. bei den Masern, bei Infektionen mit CMV und HIV. Besondere Situationen liegen bei **Transplantationen** und HIV-Infektionen vor (► Kap. 66).

53.5 Lebend- und Totimpfstoffe

■ Lebendimpfstoff

Pathogenität und **Virulenz** von Viren für einen bestimmten Wirt sind genetisch determiniert. Dies nutzt man bei der Entwicklung von Lebendimpfstoffen, die klassischerweise infolge zahlloser Passagen in Versuchstieren oder Zellkulturen durch zufällige Mutationen verändert wurden und so ihre Virulenz weitgehend verloren haben. Bei den 3 abgeschwächten Typen des Poliovirus z. B. kennt man die charakteristischen Mutationen in den Struktur- und Nichtstrukturregionen des Genoms. Beispiele für Virusimpfstoffe dieser Art sind die Lebendimpfstoffe gegen **Gelbfieber, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen**

und **Poliomyelitis** (Sabin-Vakzine) sowie gegen **Rotavirus**-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 Schädigung besonders sensibler Zellen herabgesetzt: Der Impfling macht eine künstlich hervorgerufene, klinisch inapparente Infektion durch, eine sog. **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 Impfung gegen Poliomyelitis mit dem Lebendimpfstoff (Sabin-Vakzine) günstig auf die Gesamtzahl der geschützten Personen aus und erleichtert die Eradikation des Poliomyelitisvirus 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 auch sehr selten vor und ist der Grund dafür, dass heute in vielen industrialisierten Ländern vorwiegend der Totimpfstoff für Poliomyelitis (Salk-Vakzine) zum Einsatz kommt.

■ Totimpfstoff

Zu den Totimpfstoffen gehören sowohl Impfstoffe auf der Basis abgetöteter (inaktivierter) Viren als auch aus Untereinheiten bestimmter Viren hergestellte Vakzinen:

- Beispiele **inaktivierter Viren** sind der »Spaltimpfstoff« des Influenzavirus und die Inaktivierung des Salk-Poliiovirus-Impfstoffs durch chemische Verfahren.
- Beispiele für Vakzine auf der Basis **gentechnologisch hergestellter einzelner Virusproteine** sind die Impfstoffe gegen Hepatitis-B-Virus (HBV) oder bestimmte Typen humaner Papillomaviren (HPV). Bei der HBV-Vakzine handelt es sich um das Oberflächenantigen (HBsAg), während beim HPV-Impfstoff aus einem einzigen Kapsidprotein bestehende »virus-like particles« ohne DNA verwendet werden.

■ Aktive Immunisierung

Die Impfung mit Lebend- und Totimpfstoffen wird als **aktive Immunisierung** bezeichnet.

■ Passive Immunisierung

Die passive Immunisierung erfolgt zur Verhinderung oder Abschwächung einer Erkrankung nach Exposition (z. B. Röteln bei seronegativer Schwangerer; Hepatitis-B-Virus bei Neugeborenen HBV-ausscheidender Mütter) oder als Infektionsprophylaxe. Hierfür werden **polyklonale Antikörper** für die Passivimpfung aufbereitet. Daneben finden auch **monoklonale Antikörper** Anwendung, etwa bei RSV-Infektionen oder als eine Möglichkeit der Prophylaxe gegen das SARS-Coronavirus.

In Kürze

Infektionsverlauf und Pathogenität

Infektionsverläufe Lokalinfektion oder systemische Infektionskrankheit mit Elimination

- persistenter oder latenter Verlauf ohne Elimination
- 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 Ansiedelung in Endothelien und myelomonozytären Zellen sowie erneute Replikation: sekundäre Virämie
- Organmanifestation: Beteiligung viszeraler Organe (z. B. Lunge, Leber, Herz, Darm, Gehirn)
- Ausscheidung: Nase/Rachen, Stuhl, Urin, Tränenflüssigkeit, Speicheldrüsen, Sperma, Zervixsekret; Übertragung durch Blut oder Blutprodukte

Pathogenität Eigenschaft einer Virusspezies, in einer Wirtsspezies eine Krankheit zu erzeugen

Virulenz Ausmaß der Pathogenität verschiedener Varianten eines Virus, die sich aufgrund geringfügiger genetischer Unterschiede (Mutationen) in ihrer krankmachenden Wirkung unterscheiden; Eigenschaften des Virus und der Wirtszelle determinieren die Organ- und Zellspezifität (Tropismus)

Direkte Auswirkungen des Virus auf die infizierte Zelle Folgen der Dominierung des zellulären Metabolismus durch das repli-

zierende Virus, z. B. »host-shutoff«, genotoxische Schäden, Apoptose oder Nekrose. Die mikroskopisch sichtbaren Schäden in einer virusinfizierten Zelle wie Zellabkuglung, Synzytienbildung, nukleäre oder zytoplasmatische Einschlusskörperchen werden als zytopathischer Effekt (CPE) bezeichnet und lassen sich in Zellkultur, in bestimmten Fällen (Riesenzellpneumonie bei Masern, Eulenaugenzellen bei CMV-Infektion) aber auch in vivo beobachten.

Indirekte Folgen der Virusinfektion auf das befallene Organ Infolge der Immunreaktion auf das Virus ausgelöste Schäden, z. B. Zellschädigung durch das Immunsystem, Beeinflussung der Zytokinsynthese, Lyse von Zellen durch Antikörper und/oder Komplement

Virusinduzierte Autoimmunprozesse Werden im Verlauf akuter und chronischer Krankheiten ausgelöst und können z. B. durch autoreaktive zytotoxische T-Zellen (Typ-I-juvener Diabetes im Gefolge einer Virusinfektion, Guillain-Barré-Syndrom) oder Immunkomplexe (Arteriitis und Glomerulonephritis) vermittelt werden.

Abwehrmechanismen bei Virusinfektionen

- angeborene Immunität: Interferone, Zytokine, Makrophagen, NK-Zellen
- adaptiv-spezifische Abwehr: Antikörper, B-Zellen, T-Effektorzellen

Impfstoffe Lebendimpfstoffe entstehen durch Selektion von Mutanten mit geringer Virulenz, Totimpfstoffe durch Inaktivierung von Viruspräparationen oder Reinigung bzw. gentechnische Herstellung einzelner Virusproteine.