



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Akute Atemwegsinfektionen durch Rhinoviren und respiratorische Enteroviren

Monika Redlberger-Fritz und Theresia Popow-Kraupp

Viele Viren, die eine Infektion der oberen Atemwege verursachen zeigen, ebenso wie die Influenzaviren, eine epidemische Aktivität. Alljährlich lässt sich beobachten, dass neben der meist im Jänner und Februar stattfindenden Grippewelle noch weitere Viren zirkulieren, die entweder vor, während oder nach der Grippewelle, gehäuft Atemwegsinfektionen verursachen. Wenn über akute Atemwegserkrankungen berichtet wird, richtet sich das Hauptaugenmerk meist auf Influenzaviren oder das Respiratory syncytial Virus (RSV), da diese Viren besonders schwere Infektionen verursachen können. Studien (z.B. Makela et al, J.Clin.Microbiol, 36, 1998) zeigen jedoch, dass mehr als die Hälfte aller Infektionen der oberen Atemwege, sog. „Akute Respiratorische Infekte (ARI)“ (engl. „Common Cold“) durch Rhinoviren (RV) oder respiratorische Enteroviren (EV) verursacht werden. Aktuell kann auch bei uns, wie bereits in den epidemiologischen Trends der letzten VEI vermerkt, eine Zunahme von Infektionen der Atemwege durch Rhinoviren beobachtet werden. Auch wenn Rhinoviren aufgrund ihrer eher mildereren klinischen Symptomatik oft unterschätzt werden, sind sie, gemeinsam mit den respiratorischen EV jedoch die häufigsten Erreger von akuten Infektionskrankheiten des Menschen.

Genetisch betrachtet gehören Rhinoviren (RV) zur Familie der Picornaviridae und sind sehr eng mit den Enteroviren (EV) verwandt.

Aufgrund dieser nahen Verwandtschaft ist die systematische Abgrenzung der RV von den EV sehr schwierig, weswegen die Systematik innerhalb der letzten Jahrzehnte einige Male adaptiert werden musste. Nach dem letzten Stand des Wissens zählen die Rhinoviren (RV) zum Genus der Enteroviren (EV) innerhalb der Familie der Picornaviridae (Tapparel et al, Infection, Genetics and Evolution 14, 2013). Beim Genus EV werden 7 unterschiedliche humanpathogene Spezies unterschieden, 3 RV Spezies (RV-A bis und RV-C) und 4 EV Spezies (EV-A bis EV-D), die wieder in weitere Genotypen unterteilt werden. Derzeit sind insgesamt 130 humanpathogene RV Genotypen und 101 humanpathogene EV Genotypen bekannt, hinzukommen noch unzählige Genotypen von tierpathogenen EV.

Im Gegensatz zu den RV werden die EV in der Regel fäko-oral übertragen und verursachen je nach Genotyp klinisch unterschiedliche Krankheitsbilder, wie z.B.: die im vergangenen Sommer sehr häufig aufgetretene Hand-Fuß-Mund Krankheit, oder Herpangina, Konjunktivitis, Gastroenteritis, Pleurodynie, und v.a. Infektionen des Nervensystems. So sind EV die häufigste Ursache von viralen Meningitiden. Dennoch können manche EV-Genotypen ausschließlich im Respirationstrakt nachgewiesen werden (hauptsächlich Vertreter der Spezies EV-C und EV-D), wo sie akute Infektionen hervorrufen. Sie werden daher auch als respiratorische EV bezeichnet. Ihre Übertragung erfolgt, ebenso wie die Übertragung der RV, größtenteils über Schmierinfektionen. Respiratorische EV-Genotypen und RV bleiben an Oberflächen ebenso wie an Händen einige Stunden lang infektiös, wodurch - vor allem bei nicht ausreichender Händehygiene - eine rasche und effiziente Übertragung von Mensch zu Mensch möglich ist. Eine Übertragung via Tröpfchen ist ebenso möglich, dennoch scheint dieser Übertragungsweg weniger effizient zu sein als jener der Schmierinfektion.

Die Mitglieder der RV Spezies sind für die Hälfte bis zwei Drittel aller „Erkältungen“ verantwortlich. Kinder stellen dabei das Reservoir für RV dar und können 8 bis 12 RV Infektionen pro Jahr durchmachen, während sich Erwachsene dagegen nur noch 2- bis 3-mal jährlich mit RV infizieren. In der Regel verlaufen Infektionen mit RV oder respiratorischen EV

komplikationslos. Üblicherweise treten nach einer Inkubationszeit von ca. 2 Tagen bei den Betroffenen die charakteristischen Symptome (verstopfte Nase, Schnupfen, Husten, Niesen, Halsschmerzen und Krankheitsgefühl) auf, die in der Regel nach ca. 7 bis 14 Tagen enden. Neben dem Alter und der Immunkompetenz des Infizierten wird die Symptomatik und die Schwere der Erkrankung auch durch die RV Spezies und den Genotyp bestimmt.

RV und respiratorische EV können daher ein breites Spektrum von Symptomen verursachen, das von einer asymptomatischen Infektion über eine obstruktive Bronchitis und eine Pneumonie bis zu einer disseminierten Infektion reicht. In seltenen Fällen wurde auch eine Gastroenteritis oder eine Perikarditis beschrieben. An dieser Stelle möchten wir die schwer verlaufenden Infektionen mit dem respiratorischen EV D68 erwähnen, das 1962 erstmals in Kalifornien aus respiratorischen Proben von Kindern mit ARI isoliert werden konnte. EV D68 verursachte im Sommer 2015 in den USA gehäuft bei Kindern akute Infektionen der unteren Atemwege, die in etlichen Fällen mit dem Auftreten akuter schlaffer Lähmungen assoziiert waren. Durch zunehmendes Wissen und bessere diagnostische Möglichkeiten werden seit 2015 nicht nur in den USA sondern auch in Europa immer wieder Fälle von schlaffen Lähmungen diagnostiziert, die in der Folge von EV D68 bedingten ARI aufgetreten sind.

Während die meisten fäko-oral übertragenen EV Infektionen einen Häufigkeitsgipfel im Sommer haben, können Infektionen mit respiratorischen EV auch in den Wintermonaten nachgewiesen werden. Infektionen mit der RV-Spezies A (RV-A) und B (RV-B) zeigen einen Häufigkeitsgipfel im April und Mai sowie einen weiteren im September und Oktober, wobei RV-A häufiger bei Erwachsenen nachgewiesen werden. RV-B verursachen Infektionen mit einem besonders milden Krankheitsverlauf, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass ihre Vermehrung, verglichen mit jener von RV-A oder RV-C langsamer abläuft und niedrigerer Viruskonzentrationen produziert werden. Damit geht auch eine vergleichbar geringere Cytokinproduktion und Cytotoxizität einher. Rhinoviren der Spezies C (RV-C) wurden erst im Jahr 2006 entdeckt. RV der Spezies C können nicht mit Hilfe von Zellkulturen

isoliert werden und ihr Nachweis kann ausschließlich durch molekulargenetische Methoden erfolgen. RV-C Infektionen treten vorwiegend während der Wintermonate auf und verursachen vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern schwer verlaufende Infektionen der tiefen Atemwege.

Da fast alle Genotypen der RV und der respiratorischen EV ihr Vermehrungsoptimum bei einer Temperatur von 33°C haben, bietet der obere Respirationstrakt für sie optimale Infektionsbedingungen. Eine Ausbreitung der Infektion in den unteren Respirationstrakts ist daher bei immunkompetenten Jugendlichen und Erwachsenen eher selten.

Bis vor kurzem ging man davon aus dass die Sensibilität von RV und den respiratorischen EV gegenüber höheren Temperaturen (37°C) auf viralen Faktoren beruht, wobei der genaue virale Mechanismus trotz langjährigen Forschungen bis jetzt nicht aufgeklärt werden konnte. Neueste Forschungsergebnisse (Foxman et al, PNAS, 112, 2015) deuten jedoch darauf hin, dass durch die niedere Temperatur in den oberen Atemwegen die lokalen Abwehrmechanismen des angeborenen Immunsystems wesentlich langsamer ablaufen. Dadurch entsteht für respiratorische Viren ein Vermehrungsvorteil - ein sog. Immun Evasionsmechanismus, den sich nicht nur die RV und die respiratorische EV, sondern alle Viren, die Infektionen des oberen Respirationstraktes verursachen, im Lauf ihrer Evolution zugelegt haben. Die genaue Aufklärung solcher pathogenetischer Mechanismen ist vor allem für die Entwicklung von spezifisch wirksamen antiviralen Medikamenten und Impfstoffen von Bedeutung.

Bedingt durch die enorme genetische Variabilität von RV und respiratorischen EV blieben alle bisherigen Strategien zur Entwicklung von Impfstoffen gegen RV und/oder EV erfolglos, vor allem auch aufgrund der fehlenden Kreuzprotektivität von Antikörpern gegen die einzelnen Genotypen der verschiedenen RV- bzw. EV- Spezies. Auch die vielen verschiedenen Ansätze antivirale Medikamente mit einem breiten Wirkungsspektrum zu entwickeln haben bis jetzt nicht zu einer klinisch anwendbaren antiviralen Therapie geführt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass RV und respiratorische EV die häufigsten Erreger von akuten Infektionskrankheiten des Menschen sind, wobei die Erkrankungen bei Immunkompetenten in der Regel mild und ohne Komplikationen verlaufen. Jedoch muss bedacht werden, dass bedingt durch die enorme genetische Variabilität von RV und EV neue Genotypen mit veränderter Pathogenität und Virulenz entstehen können, die auch veränderte epidemiologische Eigenheiten und Krankheitsbilder aufweisen. Aus diesem Grund sollte bei schweren und/oder atypisch verlaufenden Infektionen der Atemwege bei immunkompetenten Patienten immer ein Virusnachweis aus respiratorischen Sekreten mittels molekulargenetischer Methoden und anschließender Feincharakterisierung durchgeführt werden.