

## Herpes zoster

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

## Herpesvirus B

- ▶ B-Virus

## Herpesvirus simiae

- ▶ B-Virus

## Heterophyes heterophyes

- ▶ Darmegel

## Heubazillen

- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)

## Highlands-J-Virus

- ▶ Alphaviren

## Hightech in der Infektiologie: Diagnose und Therapie

JOACHIM BUGERT

### Einleitung

Jeden Tag sterben weltweit etwa 13 Millionen Menschen an den Folgen viraler, bakterieller oder parasitärer Erkrankungen.

Zur Entwicklung neuer und hochwirksamer Impfstoffe und Medikamente ist das Studium der Genome und Proteome dieser Mikroorganismen und ein Verständnis der darin abgebildeten biochemischen Regulationsnetzwerke, unabdingbar. Die Verfolgung dieser Ziele hat sich in den letzten Jahren zu einer Multimilliarden Euro Industrie entwickelt.

Fünf Hauptverfahren stellen zur Zeit die technologische Plattform großer Genomzentren dar: Genomsequenzierungsprojekte (genomics), DNA-Expressions-Chips (expression microarrays), Proteomforschung (proteomics), Dokumentation, Vorhersage und Simulation (bioinformatics / prediction-annotation / simulation of biological processes), und strukturelle Genomforschung (drug design), wobei letztere auch als postgenomische Verfahren (postgenomics) bezeichnet werden.

Die im Folgenden besprochenen Themengebiete *Genomanalyse*, *Mikroarrays* und *Proteomik*, *Medikamentenentwicklung* und *Simulation biologischer Prozesse* spiegeln diese Schwerpunkte wider.

### 1. Genomanalyse (High throughput genome analysis)

Die Sequenzierung mikrobieller Genome und des humanen Genoms sowie neuerdings einer Reihe so genannter parasitärer 'Vektorgenome', zum Beispiel *Anopheles gambiae*, sind komplementäre Ansätze, die

zusammen zur Entwicklung neuer Strategien zur Prävention und Behandlung mikrobieller Erkrankungen beitragen sollen. Solche Genomprojekte übersteigen die Kapazitäten einzelner Forschungsgruppen und sogar von Universitäten. Genomforschung wird heute weltweit im industriellen Maßstab von Regierungen [L2] großen „Non-Profit“-Organisationen [L6] und international vernetzten Sequenzierzentren durchgeführt.

### Europäische und US Sequenzierzentren

Dabei ist in den USA das „Institute for Genomic Research“ (TIGR), 1992 von J. Craig Venter nach Abschluss des humanen Genomprojekts (Celera-HGP) gegründet, führend. TIGR hat schon 1995 die erste vollständige Genomsequenz eines freilebenden Bakteriums (*Haemophilus influenzae*) veröffentlicht.

Seit 2004 gibt es ein Influenza Virus Genome Sequencing Project am TIGR NIAID Microbial Sequencing Centre. Es wurden bis heute (August 2010) 7346 vollständige Influenza A Virusgenome und 261 Influenza-B-Virusgenome sequenziert und katalogisiert.

Craig Venter hat mit seiner „Sorcerer II Global Ocean Sampling expedition“ auch im marinen Ökosystem Neuland betreten. 2007 wurde ein erster Datensatz veröffentlicht [15], der überraschende Einblicke in die marine Biovielfalt gibt. Obwohl vergleichsweise wenige neue taxonomische Organismenspezies entdeckt wurden, ergab sich eine enorme Vielfalt auf der Gen-Proteinebene. „Biodiversity“ ist hier vor allem das Phänomen der Mannigfaltigkeit bei der Expression ähnlicher Funktionen vergleichsweise weniger Organismenspezies.

In Europa ist das französische nationale Genomsequenzierungsnetzwerk „Genopolis“, seit 1999 unter der Führung des Institut Pasteur, umfassend organisiert und logistisch gut aufgestellt. Im Pasteurinstitut wurden die ersten vollständigen Genomsequenzen

von Hepatitis-B-Virus (1979), dem humanen Papillomavirus (1981), von HIV Typ 1 (1985) und entsprechend dem historischen Auftrag des Instituts, vom Tollwutvirus (1988), erstellt. Am Pasteurinstitut ist das „Laboratoire de Génomique des Micro-organismes pathogènes“ (Laboratory of Genomics of Microbial Pathogens) ausgerüstet für große Sequenzierprojekte und kooperiert mit Génoscope, dem französischen Nationalen Sequenzierzentrum in Evry, und weltweit mit einer großen Zahl nationaler, und privater Sequenzierzentren. Zu diesen zählt auch das „Sanger Institute“ Teil des Wellcome Trust/MRC Genome Campus in Hinxton, Cambridge, Großbritannien, welches zu Ehren des Erfinders der Sanger-Sequenzierungsmethode und dem Entschlüssler der ersten Aminosäuresequenz am Beispiel von Insulin, dem zweifachen Nobelpreisträger Frederick Sanger dort etabliert wurde.

Alle Sequenzen kommen über NCBI, die größte öffentliche GenBank der Welt sofort in die „public domain“. Bis heute wurden 1504 bakterielle Genome, darunter humanpathogene Spezies wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* und verschiedene *Chlamydia species* vollständig sequenziert. Außerdem wurden [L5]. Letztere stehen im Mittelpunkt des Interesses im Zusammenhang mit bedrohlich zunehmenden Antibiotikaresistenzen besonders bei gramnegativen Prokaryonten (► Medikamentenentwicklung).

### Technische Aspekte der Genomsequenzierung

Die Sanger-Sequenzierungsmethode basierend auf der Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Biochemie wurde 1975, von Frederick Sanger entwickelt, erstmals zur Bestimmung der DNA-Nukleotidsequenz des Phagen  $\Phi$ -X174 eingesetzt und ist die Grundlage für alle heute verwendeten Sequenzierungsverfahren. Für die Erfindung dieses Verfahrens erhielt Sanger 1980 zusammen mit Walter Gilbert seinen zweiten Nobelpreis. Mit der Etablierung großer Sequenzierzentren unter Einsatz leistungsfähiger Datenverarbeitungssoftware hat das so genannte „Random shotgun sequencing“ von BAC-Genfragmentbibliotheken mit großen Inserten mittlerweile traditionelle Methoden wie das „primer-walking“ physikalisch vorkartierter Genome vollständig abgelöst. Automatische Sequenziermaschinen übertragen Rohdaten direkt in Datennetzwerke zur weiteren Auswertung.

Wichtige jüngste Verbesserungen in der Genomsequenzierungstechnologie, schließen die Optimierung der Sequenzierchemie, (Dyeterminator® und Thermofidelase®), basierend auf der Thermopolymerasereaktion, einem weiteren mit dem Nobelpreis belohnten Verfahren, und die Entwicklung leistungsfähiger Genomsequenzierungs-Software ein. Aus der Vielzahl vorhandener Programme sind als jüngste Weiterent-

wicklungen von GENSCAN der GLIMMER Gensucher (alle basierend auf dem interpolierten MARKOV-Modell) und das MUMer Alignmentprogramm (Contig-Alignment ganzer Genomsequenzen mithilfe eines „suffix-trees“) zu nennen. Speziell zur Verarbeitung großer bakterieller Genome, wurden die erweiterten Gensucher ORPHEUS und Glimmer 2 entwickelt. Aminosäuresequenzen vorhergesagter Proteine werden mit vorhandenen Gendatenbankeinträgen (DDBJ/EMBL/NCBI-GenBank) mithilfe der Programme FASTA vom EMBL-EBI am Wellcome Trust Genome Campus in Cambridgeshire und BLAST des Nationalen Zentrums für Biotechnologie-Information (NCBI) in Bethesda, Maryland, USA, verglichen.

Dazu gehören Programme zum Nachweis funktionell relevanter Proteindomänen wie Pfam am Sanger-Zentrum und Prosite am Schweizer Bioinformatikinstitut. Für die Identifizierung von alpha-Helices in Transmembrandomänen gibt es das Programm TMHMM, für subzelluläre Lokalisierungsvorhersagen TargetP, beides am dänischen Zentrum für Biologische Sequenzanalyse (CBS) der technischen Universität Dänemark.

Auch zur Dokumentation (annotation) gibt es Spezialsoftware wie zum Beispiel das Annotierungsprogramm Artemis.

Weiterführende bioinformatische Auswertungen, zum Beispiel mit dem Programm InterProScan (Integrated Ressource of Protein Families, Domains and Sites), beschreiben Genorganisation, suchen nach Genfamilien oder Einzelnukleotidpolymorphismen und führen phylogenetische Studien unter Ausnutzung kollaborierender Datenbanken, wie SWISS-PROT, PROSITE, TrEMBL, PRINTS, ProDom, Pfam, Smart und TIGRFAMS durch.

Letztere werden zunehmend in phylogenetischen Vergleichsnetzwerken organisiert, die besser die Beziehungen zwischen verschiedenen Mikroorganismen darstellen als Einzelgenbezogene phylogenetische Studien. Hier wird vor allem bei bakteriellen Genomen nach Beweisen für horizontalen Gentransfer gesucht, ursprünglich zum Nachweis der Mobilität von Antibiotikaresistenzen. Horizontaler Gentransfer spielt aber auch eine Rolle bei Protozoen und vermutlich sogar bei höheren Organismen, hier möglicherweise vermittelt durch retrovirale Vektoren und, nach einer provokativen These von Gogarten, künstlich durch Genterapie. Horizontaler Gentransfer wird als neues Paradigma der Biologie und als eigentlicher Motor der Evolution angesehen [3].

Vieľfach werden Ressourcen-Datenbanken mit automatischer Annotation auf dem WWW veröffentlicht, um die entstehenden großen Datenmengen zu organisieren, multiple Namensgebung und andere Inkonsistenzen aufzudecken oder zu vermeiden und anderen Wissenschaftlern über multiple Anfragemenüs zugänglich zu machen. Beispiele sind die „Comprehensi-

ve Microbial Resource“ des TIGR-Wissenschaftlers Owen White und mikrobenspezifische Datenbanken wie die „Encyclopedia of Escherichia coli K-12 Genes and Metabolism – EcoCyc“ und die allgemein bakterielle Metabolismus-Zyklus MetaCyc der Firma SRI international in Zusammenarbeit mit TIGR oder die Biocatalysis/Biodegradation Database der University of Minnesota. Diese Datensammlungen erlauben die Rekonstruktion mikrobieller Genome nach metabolischen Gesichtspunkten und bieten Zugangsmenüs, die ein unbekanntes Protein mittels multipler Alignments direkt in bekannte Genfamilien oder Stoffwechselwege einordnen.

Alle Gendatenbanken sind öffentlich und frei, obwohl bei der Diskussion von Datenmissbrauch (Bioterrorismus) der öffentliche Zugang schon in Frage gestellt wurde. Die meisten Bioinformatikprogramme sind zudem unter der „General Public Licence“ (GNU) frei herunterladbar.

Das Sequenzieren mikrobieller Genome bleibt weiterhin eine Priorität in der Infektiologie. Die Verfügbarkeit einer großen Zahl sequenzierter Genome ist die Grundlage des Studiums von Genfunktionen mithilfe umfassender Mutagenese Projekte. Mithilfe von Transposon Mutagenese gesteuerter Genreduktion (knock-out) gelang es einer TIGR Forschungsgruppe um Clyde Hutchinson und Scott Peterson 1999 Minimalgenvarianten verschiedener Mycoplasmaspezies herzustellen. *Mycoplasma sp.* benötigen lediglich 265–330 essentielle Gene zum Wachstum in angereichertem Flüssigmedium. Der neueste Höhepunkt auf diesem Gebiet ist die Synthese in 2010 von *Mycoplasma mycoides*, JCVI-syn 1.0, dem ersten vollständig *in vitro* synthetisierten mikrobiellen Genom [2]. Dies hat verunsicherte Biologen zu einem Aufruf für ein Moratorium in der synthetischen Biologie veranlasst, um einem möglichen Missbrauch durch Bioterroristen vorzubeugen. Umstritten ist auch die Rechtslage bei der Patentierung von synthetischen mikrobiellen Genomen. Jeder neue analysierte Mikroorganismus bringt neue Einblicke in das biochemische Potential der Mikroben. Immer mehr Mikroben werden in Sequenzierprogramme aufgenommen, um immer dringenderen Fragestellungen nach Biodiversität und evolutionären Prozessen, insbesondere im Hinblick auf Antibiotikaresistenz und Medikamentenentwicklung, gerecht zu werden.

## 2. Mikroarrays in der Infektiologie

Bioinformatische Ansätze in der Infektiologie finden ihre Grenze, wenn es um die Frage geht, ob das unbekannte mikrobielle Gen oder das hypothetische Genprodukt in der Realität existiert. Die Frage lässt sich in mindestens 4 Teilen stellen:

1. Wird messenger RNA gemacht?
2. Was ist die Halbwertszeit der mRNA?
3. Wird Protein translatiert?

4. Was ist die Halbwertszeit des Proteins im biologischen System?

Die erste Frage wird von DNA Mikroarrays beantwortet. DNA Mikroarrays erlauben die gleichzeitige Untersuchung der mRNA Expressionsmuster von tausenden von Genen und ihrer temporären Regulation. mRNA isoliert von Mikroorganismen verschiedener Stämme unter verschiedenen Wachstumsbedingungen in verschiedenen Wirtsorganen wird mit fluoreszenzkonjugierten Ribonukleotiden markiert und mit auf „Chips“ von der Größe eines Mikroskop-Objektträgers immobilisierten Sonden hybridisiert. Die Auswertung durch ein Mikroarray-Lesegerät („Microarray reader“), erlaubt die Identifizierung eines spezifischen Pathogens oder ergibt einen quantitativen Überblick der relativen Genexpressionslevel der Mikrobe oder zellulärer Gene des Wirts. Mikroarrays erlauben die systematische Abfrage von Genen ausgesuchter Stoffwechselwege oder bestimmter mikrobieller Gengruppen (z. B. Struktur-, Nonstrukturproteine).

Die so gewonnenen differenziellen Transkriptionsprofile erlauben theoretisch einen Einblick in die physiologischen Unterschiede zwischen mikrobiellen Populationen abhängig von Wachstumsmedien, exponentiellen oder transitionellen Wachstumsphasen, aktiver oder persistierender/beziehungsweise latenter Infektion. Eine Zuordnung der Veränderungen zu bestimmten Stoffwechselwegen ist möglich. Mikroarray-Technologie ist sensitiv genug, um dynamische Prozesse, wie zeitliche Genregulation und mikrobielle Genomreplikation, mit hoher Auflösung zu analysieren. Solche Analysen reduzieren die Notwendigkeit zur Erstellung teurer initialer biochemischer Reaktionsprofile, und bieten gleichzeitig Anhaltspunkte, welche Gene unter welchen Bedingungen Gegenstand von biochemischen Analysen sein sollten.

Mikroarrays sind in der praktischen Infektiologie noch nicht wirklich etabliert, werden aber in der mikrobiellen Diagnostik und beim Screening von Medikamentenresistenzen als Alternativen oder komplementierende Verfahren zu etablierten Methoden getestet.

### Diagnostische Mikroarrays in der Infektiologie

Im Wesentlichen gibt es zwei Anwendungsformen für Mikroarrays in der mikrobiologischen Diagnostik:

1. Pathogenspezifische DNA-Mikroarrays für den Nachweis und die Identifizierung von Mikroben auf dem Subspezies-, Spezies-, und höheren phylogenetischen Ebenen im Hochdurchsatzverfahren und
2. Genexpressions-Mikroarrays infizierter Zellen und Gewebe zur Charakterisierung klinisch signifikanter Stoffwechseleränderungen unter den Bedingungen der Infektion.

Praktisch interessiert hierbei vor allem die Definition der Mindestanzahl von Gengruppen mit signifikanten Änderungen des mRNA Expressionslevels im Hinblick auf eine Korrelation mit dem Infektionsstadium und einer eindeutigen Diagnose [9].

Genexpressionsstudien der letzteren Art stehen nicht allein, sondern müssen eigentlich immer im Kontext messbarer Proteinkonzentrationen gesehen werden. Dabei stellt sich oft heraus, dass mRNA- und Proteinkonzentrationen unabhängig voneinander mit dem Krankheitsprozess korreliert sind. Mit anderen Worten, das Genprodukt eines zellulären Gens dessen mRNA-Expression bei Infektion mit einem bestimmten Mikroorganismus signifikant und pathognomonisch hochreguliert ist, muss nicht unbedingt eine signifikante Rolle bei der Pathologie dieser Infektion spielen.

Geeignete Parameter könnten kostengünstig unter den Bedingungen des mikrobiologischen Labors untersucht werden. Solche Arrays werden in der Praxis allerdings noch nicht eingesetzt. Dies liegt vor allem an den hohen Kosten der Mikroarraytechnologie, die einen Einsatz in der praktischen Diagnostik zur Zeit wenig kosteneffizient machen. Obwohl die Herstellung von Mikroarraychips mittlerweile ein hochautomatisierter Prozess ist, liegen die Kosten für einen Genexpressionschip im Durchschnitt mehrerer Anbieter (Nimblegen, Affymetrix) bei umgerechnet etwa 750 € pro Chip.

Im Gegensatz dazu werden pathogenspezifische Mikroarrays bereits mit einigem Erfolg in der mikrobiologischen Diagnostik angewendet. Ein Beispiel ist der so genannte ViroChip®.

Entwickelt von Joe DeRisi an der Universität von Kalifornien in San Francisco in Zusammenarbeit mit NimbleGen, ist der ViroChip® der dritten Generation mit 22.000 Oligonukleotidsequenzen repräsentativ für ALLE publizierten Virusgenomsequenzen in der GenBank bestückt. Im Laufe der Entwicklung dieses Chip-Arrays stellte sich heraus, dass Oligonukleotidchips einfacher herzustellen sind als cDNA-Chips und bei einer Durchschnittslänge von 70 Nukleotiden (70mers) eine vergleichbare Spezifität aufweisen. Die Spezifität ist hierbei weniger von der Länge des Oligonukleotids sondern vielmehr von einer minimalen Kreuzreaktivität abhängig, die in Sequenzvergleichs-(BLAST-)analysen mit bekannten menschlichen Genomsequenzen ständig optimiert wird.

Der ViroChip® der dritten Generation wurde 2003 von den US Centers of Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia) zur Identifizierung des SARS-Pathogens eingesetzt und identifizierte ein Virus der Familie Coronavirus innerhalb von 24 Stunden nach Zusendung der Untersuchungsproben vom CDC und damit lange vor den Ergebnissen mit differentieller PCR-Technologie arbeitender Arbeitsgruppen. Hybridisierende virale Gensequenzen konnten vom Mikroarray wie-

dergewonnen und sequenziert werden, was eine genaue phylogenetische Einordnung des neuen Pathogens erlaubte.

Der ViroChip® ist im Gegensatz zum pathogenspezifischen PCR-Nachweis und ähnlich wie der kulturelle Nachweis mikrobieller Erreger ein offenes Untersuchungsverfahren. Der ViroChip® funktioniert direkt mit Patientenmaterial, wobei sich häufig klinisch interessante Mehrfachinfektionen mit verschiedenen viralen (und bakteriellen) Infektionserregern herausstellen. Ein bakterieller und ein mykologischer Mikroarraychip sind in Entwicklung.

Diese Ergebnisse eröffnen das Studium synergistischer Effekte von Infektionen mit mehreren Erregern als neues infektiologisches Arbeitsgebiet. Solche Untersuchungen sind der Gegenstand mehrerer klinischer Studien in den USA.

### Genotypische Resistenztestung mit Mikroarrays

Ein Beispiel für den Einsatz von Mikroarraychips bei der Hochdurchsatz-Testung von Medikamentenresistenzen ist der Namensvetter des ViroChip®'s, der Virochip® der Firma Biotherapix. Die Entwicklung von Medikamentenresistenzen ist ein Hauptmerkmal der HIV/AIDS-Therapie. HIV-Patienten beherbergen eine breitgefächerte Population von HI-Viren (Pseudo-Spezies), von denen einige bereits vor dem Einsatz antiviraler Medikamente spezifische Resistenzmutationen aufweisen. Die folgende Behandlung auch mit Kombinationstherapie (Hoch-Aktive Antiretrovirale Therapie: HAART) induziert keine Resistenzmutationen, sondern stellt lediglich einen Selektionsdruck auf die Gesamtpopulation dar, der zur vorwiegenden Vermehrung der „resistenten“ Virustypen führt und den Einsatz einer neuen Medikamentenkombination erfordert. Der Virochip® ist ein mikroarraybasiertes Prognosewerkzeug, das dem Kliniker einen Einblick in die genotypische Resistenzlage seines Patienten gibt. Der Virochip® erlaubt schnelle Probenverarbeitung, Identifizierung und Quantifizierung auch seltener Virussubpopulationen bei hoher Sensitivität und eine akkurate Genotypisierung. Sein Einsatz soll die antiretrovirale Therapie optimieren und Therapiekosten sparen. Das Spektrum nachweisbarer Genotypen ist schnell an veränderte Resistenztypen anpassbar. Der Virochip® v 4.0 wird zurzeit in klinischen Studien ausgewertet.

DNA-Mikroarrays leisten bereits einen wichtigen Beitrag in der Infektiologie. Hauptproblem bei ihrer Implementierung von Mikroarrays in der Infektiologie sind die hohen Kosten. Trotzdem werden mehrere kommerzielle Produkte zurzeit in umfassenden klinischen Studien getestet.

### 3. Jenseits des Genoms: Funktionelle Proteomanalysen in der Infektiologie (Proteomics)

Wie perfekt auch immer DNA-Mikroarrays und die dazugehörigen analytischen Werkzeuge werden, wichtige Fragestellungen in der Infektiologie deuten über die Sequenzierung von Genen und die Messung von mRNA Konzentrationen hinaus. Posttranslationale Veränderungen an mikrobiellen wie auch Wirtspoteinen, sind wichtige Aspekte vieler Erkrankungsprozesse und können nur mit proteinbiochemischen Methoden untersucht werden [5, 11]. Hier sind vor allem komplexe „Proteinadress/Verkehrssysteme“ (trafficking), selektive Interaktionen mit anderen Biomolekülen, Proteinen, Antikörpern, Medikamenten oder verschiedenen kleinen Liganden zu nennen.

Diese Fragestellungen können in Analogie zu den DNA-Mikroarrays durch parallele Untersuchung einer großen Zahl von Proteinen gleichzeitig in Protein-Mikroarrays bearbeitet werden.

Dabei sind so genannte capture-Moleküle an der Festphase gebunden und extrahieren Liganden aus komplexen Proteingemischen in wässriger Lösung, zum Beispiel biologischen Flüssigkeiten. Letztere sind den vorher besprochenen Methoden der Genomsequenzierung und DNA-Mikroarrays vollständig unzugänglich und daher eine Spezialdomäne der Proteomik.

Das Gebiet möglicher Proteinmikroarrays ist wegen seiner Substratvielfalt besonders unübersichtlich. Als Beispiele seien hier neben rekombinanten Proteinen und vor allem Peptiden, die in großem Umfang direkt auf einem Chip produziert werden können [10], neue capture-Moleküle wie Aptamere, Ribozyme, Teilmoleküle und modifizierte Bindeproteine genannt. Ein kurzer Exkurs in einige technische Aspekte der Proteomik soll die Vielfalt der Methodik illustrieren.

#### Technische Aspekte moderner Proteomanalyse

Zwei klassische Verfahren der Proteinbiochemie sind die Standbeine der Proteomik: Die zweidimensionale Proteinelektrophorese und verschiedene Spielarten der Massenspektroskopie. Besonders in Kombination eignen sich beide sich auch für Hochdurchsatz-Untersuchungen. Ergänzt werden diese Standardmethoden durch „Two hybrid-Verfahren“ zur Hochdurchsatz-Evaluation möglicher Protein-Protein-Interaktionen, sowie Laser-gesteuerte Mikrodisektion zur Reduktion der Probenkomplexität. Ein „reverse-phase protein array“-Ansatz erlaubt es, das ganze Repertoire der Proteine eines Gewebes auf einem Proteinmikroarraychip zu immobilisieren. Untersuchungen des Phosphorylierungsstatus von Proteinen verschiedener Signalkaskaden in Subpopulationen menschlicher Gewebezellen werden hierdurch möglich. Phosphorylierung ist eine der möglichen posttranslationalen Proteinmodifikationen, die üblicherweise durch einfache Peptid-

oder Antikörper-capture-Proteinmikroarrays nicht erfasst werden. Zur Hochdurchsatz-Erfassung posttranslationaler Modifikationen sind moderne Proteinfraktionierungsmethoden unabdingbar. Die gelbasierten Methoden, wie 2D-PAGE, zur Fraktionierung nach Molekulargewicht, isoelektrischem Punkt, und eben posttranslationalen Modifikationen, sind trotz vieler Verbesserungen, wie immobilisierte pH-Gradienten (IPGs), differentielle in-gel-Elektrophorese (DIGE) und Präfraktionierung durch ‚zoom gels‘, zu ineffizient und werden zunehmend durch adaptierte Varianten der Flüssigkeitschromatographie/Kapillarelektrophorese und Kombination mit Hochdurchsatz-Massenspektrometrie (LC/MS/MS and capillary electrophoresis-MS/MS) ersetzt. Reduktion der Probenkomplexität vor der Analyse, durch Untersuchung von Proteinen aus spezifischen subzellulären Kompartimenten ist besonders auch zum Nachweis seltener Proteine unabdingbar.

Die Entwicklung von Mikroflüssigkeitssystemen (microfluidics) ist hier wegen der minimalen Proteinmengen notwendig und solche Systeme werden integriert mit Massenspektrometrie zum Proteinverdau und anschließender Identifizierung. In fraktionierungsunabhängigen Ansätzen werden auch Sektionen gefrorener Gewebe direkt auf matrixunterstützte Desorptions/Ionisations-(MALDI-)Platten aufgegeben und Massenspektren so direkt aus der klinischen Probe gewonnen.

Als letzte Methode sei hier das Aktivitäts-gesteuerte-Screening („activity-based screening“: ABS) erwähnt, das mithilfe von „activity based probes“ (ABP) zum Beispiel die Identifizierung von Bindungsstellen für Inhibitoren mehrerer spezifischer Proteasen in einem einzigen Experiment ohne die Notwendigkeit der Herstellung rekombinanter Enzyme erlaubt. ABPs leiten über in das neue Gebiet der chemischen Genetik, die sich mit der Identifizierung kleiner hochselektiver Funktionsinhibitoren in zellbasierten Experimenten befasst. Voraussetzung dafür sind robuste Zellassays und fokussierte Bibliotheken irreversibler Inhibitoren.

ABS Untersuchungsmethoden wurden erfolgreich bei der Charakterisierung der Zysteineproteasenaktivität und Inhibitorentwicklung bei *Plasmodium falciparum* eingesetzt und führten zur Identifizierung des Falcipain-1-spezifischen Inhibitors, YA29-Eps(S,S), eines neuen erfolgversprechenden Kandidaten für die Malaria-therapie. Eine der erfolgversprechendsten Einsatzmöglichkeiten von ABPs ist demzufolge die Suche nach spezifischen Enzyminhibitoren zur Therapie parasitärer Infektionen.

Auf diesem Hintergrund wird klar, dass die infektiologische Proteomik eine wichtige Rolle vor allem bei haploiden Organismen, wie der Protozoen *T. gondii* und *P. falciparum* spielen wird [4]. Die Proteomik erlaubt bei angemessener Empfindlichkeit die Anwen-

dung von Hochdurchsatz-Verfahren. Es wird erwartet, dass Proteomik einige der Begrenzungen konventioneller mikrobiologischer Ansätze, insbesondere bei der Untersuchung der temporären Regulation der Proteinexpression, nicht nur in ganzen Zellen oder Geweben, sondern auch in subzellulären Strukturen, in Proteinkomplexen und insbesondere in biologischen Flüssigkeiten, aufhebt. Die Rolle der Proteomik bei der Untersuchung biologischer Flüssigkeiten mit dem Ziel der Medikamentenentwicklung wird im nächsten Kapitel an einem Beispiel erläutert.

Jede infektiologische Proteomik ist abhängig von den Fortschritten bei der Proteomik des menschlichen Genoms. Ein vollständiger Überblick über Modifikationen und -interaktionen, sowie die subzelluläre Lokalisation menschlicher Proteine ist zurzeit und auch für die nähere Zukunft nicht absehbar. Zur Förderung der Proteomik wurde die „Human Human Proteome Organisation (HUPO, L3)“ gegründet. Die Ziele von HUPO sind global, transnational und international:

1. Konsolidierung nationaler und regionale Proteomorganisationen in eine weltweite Organisation;
2. Ausbildungsinitiativen zur Disseminierung von Proteomtechnologien;
3. Koordinierung öffentlicher Proteominitiativen (Serum/Plasmaproteom-, Leberproteomstudie) zur Charakterisierung spezifischer Gewebe und Zellproteome.

Alle Initiativen haben die Standardisierung der Proteominformation zur Erleichterung translationaler Forschung, das heißt vor allem der Medikamentenentwicklung zum Ziel.

#### 4. Medikamentenentwicklung (Drug design)

Das große Interesse der Pharmaindustrie an der Proteomik zeigt sich in der verstärkten Implementierung von Proteomikprogrammen bei allen größeren Pharmaherstellern. Die Anwendung der Proteomik ist tatsächlich ganz besonders für die industrielle Umgebung mit ihrer logistischen Organisationsform und dem industrietypischen Verfahren des Hochdurchsatz-Screenings geeignet. Da überdies die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe Target-Proteine binden, verspricht die Anwendung der Proteomik, zumindest theoretisch, eine überwältigende Flut neuer Target-Proteine und die Möglichkeit, die Wirkmechanismen und mögliche Nebenwirkungen sowohl unter vor-klinischen als auch unter klinischen Bedingungen zu untersuchen. Die Proteomik in der Medikamentenentwicklung ist auch Ausdruck eines Trends zur Identifizierung von Faktoren, die die Pathogenese einer mikrobiellen Infektion bestimmen: durch Auswahl eines geeigneten Inhibitors für das pathophysiologische Target einfach die pathologischen Konsequenzen der Infektion zu verhindern. Die Elimination des Mikroorganismus wird vermieden. Dabei ist der Grundge-

danke, dass Therapien, die das Überleben der Mikrobe nicht direkt gefährden, vermutlich weniger häufig zu Medikamentenresistenzen führen.

Die Identifizierung natürlicher antimikrobieller Substanzen aus menschlichen Gewebeflüssigkeiten und marinem Probenmaterial ist schließlich das Spezialgebiet der Proteomik: Flüssigkeiten sind keiner anderen Hochdurchsatz-Methodik zugänglich.

Hier gibt es schon Beispiele erfolgreicher Wirkstoff-Suchstrategien. Mehrere HIV-antivirale Peptide, so genannte Defensine, wurden unter Einsatz von Proteinmikrochips und Massenspektrometrie aus CD8-Zellkulturüberständen von HIV-„Longterm-Nonprogressors“ isoliert [16]. Bei der Suche nach körpereigenen antimikrobiellen Substanzen in einer aus dem Filtrat von 10.000 Litern menschlichen Dialyseplasmas gewonnenen Peptidbibliothek wurde vor kurzem VIRIP (Virus-Inhibitory Peptide), ein C-proximales Subpeptid des humanen  $\alpha$ 1-Antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT) von 20-Aminosäureresten Länge mit einer HIV-spezifischen antiviralen Wirkung gefunden [7].

Peptidbibliotheken menschlicher Körperflüssigkeiten enthalten über eine Million verschiedener Peptide und kleiner Proteine und repräsentieren alle zirkulierenden Proteine mit einem Molekulargewicht unter 30 kDal [13]. Dazu zählen Chemokine, Defensine, Peptidhormone, und vermutlich eine große Zahl von anderen Peptiden mit antimikrobieller Aktivität (antimicrobial peptides – AMPs). Zwei marine AMPs, Hyastatin und Strongylocyne konnte man aus dem Blut von kleinen Spinnenkrabben (*Hyas araneus*) und aus der grünen Seegurke (*Strongylocentrotus droebachiensis*) isolieren [14]. Beide AMPs zerstören vor allem die Zellmembranen von gramnegativen und grampositiven Bakterienspezies.

Dadurch, wie auch in Folge von Craig Venters „Global Ocean Sampling (GOS) expedition“, wurden in den letzten Jahren zunehmend marine Organismen aus mikrofiltrierten (0,2–0,8  $\mu$ m) Wasserproben als vielversprechende Quelle neuartiger antimikrobieller Substanzen ins Visier genommen.

Die Wirkstoffe des „Goldenen Zeitalters“ der antimikrobiellen Wirkstoffforschung wurden zu über 50 % aus Bodenbakterien (vor allem Genus *Streptomyces*) isoliert und im industriellen Herstellungsprozess durch Fermentierung massenproduziert. Nach dem Erscheinen der ersten Antibiotikaresistenzen wurden beim mikrobiellen Screening viele Wirkstoffe wiederentdeckt, neue Wirkstoffe und Wirkmechanismen waren rar, und Wirkstoffentwicklung wurde vor allem durch chemische Modifikation vorhandener Wirkstoffe betrieben (chemically synthesized small molecule libraries). Dies führte zur Aufgabe des mikrobiellen Screenings.

Aufgrund des spektakulären Versagens der semisynthetischen Wirkstoffe bei der Eindämmung der Resistenzepidemie hat man sich wieder an das Wirkstoff-

screening von Mikroorganismen erinnert. Aufgrund von Genomstudien weiß man heute auch, dass viele antimikrobielle Wirkstoffe unter Fermentationsbedingungen nicht in Erscheinung treten. So kommen jetzt die neuen Verfahren der Hochdurchsatz-Proteomik zum Einsatz. Hochdurchsatz-Screening von marinem Probematerial hat sich mittlerweile in ein eigenes Fachgebiet „marine bioprospecting“ entwickelt [L4]). Die Herausforderung ist hier, neue antimikrobielle Wirkstoffe mit Raten unter 1 in  $10^7$  Stämmen in einem Hintergrund von 2000 bekannten Wirkstoffen zu finden. Es wird angenommen, dass aufgrund des starken Verdünnungseffekts von Seewasser marine Wirkstoffe hochpotent sein müssen. Etwa 10 % der Gene mariner Organismen, zweimal mehr als bei entsprechenden Landorganismen, synthetisieren sekundäre Metaboliten, die Klasse zu der die meisten antimikrobiell wirksamen Substanzen gehören. Ein Beispiel hierfür ist Abyssomicin C, isoliert von *Verrucispora*, einer marinen Actinomyces-Spezies. Abyssomicin C unterbricht die Folsäurebiosynthese durch Inhibition der als Substrat benötigten para-Aminobenzoesäure (pABA). Dies ist ein neues Wirkprinzip, der Stoffwechselweg existiert beim Menschen nicht. Leider wirkt es nur im grampositiven Bereich. Das Wirkprinzip eignet sich jedoch als Plattform zur Entwicklung neuartiger Antibiotika [12].

### 5. Vorsicht Computersimulation: Simulation biologischer Prozesse

Abschließend soll auch noch ein neues biologisches Fachgebiet erwähnt werden, die *in silico* oder computersimulierte Systembiologie, die möglicherweise bald das vorher besprochene Repertoire der Genomik ergänzen könnte [6]. Hier handelt es sich im Wesentlichen um die Entwicklung von mathematischen und Ingenieur-Modellen biologischer Prozesse. Wesentliche Methoden stammen aus der interdisziplinären Systemtheorie. Modellanalyse und virtuelle Experimente am Computer sollen mit realen Laborexperimenten verglichen werden. Besondere Ziele der Systembiologie sind die Suche nach wirksamen Medikamenten mit geringen Nebenwirkungen, Reduktion von Tierversuchen und eine schnellere und kostengünstigere Therapieentwicklung.

Das europäische Exzellenznetzwerk ENFIN (2005–2010, L1) ist ein Musterbeispiel in diesem Bereich. Dem biologischen Modell-Organismus (*in vivo*) wird ein mathematisches Modell (*in silico*) zur Seite gestellt, welches das Verhalten biologischer Systeme nachbilden und möglicherweise sogar vorhersagen kann.

### Zusammenfassung und Ausblick

Im infektiologisch/genetischen Wettkampf „Mensch gegen Mikrobe“ führen die Mikroben durch ständige Veränderung, Vielfalt und „survival of the fittest“. Trotz erheblicher Investitionen in die Hightech-For-

schung, von der Genomanalyse zur Proteomik, werden von der Pharmaindustrie weiterhin nur wenige neue Antibiotika, Antiparasitika, antivirale Substanzen oder Impfstoffe entwickelt. Die neueste Forschungsrichtung, Systembiologie, soll mikrobielle Diagnostik und Medikamentenentwicklung durch Automatisierung revolutionieren. Das Ziel: Biologische Prozesse werden ganzheitlich am Computer simuliert, erstaunliche Datenmengen erzeugt mit dem Ziel, die Medikamentenentwicklung zu revolutionieren. Konkrete Ergebnisse fehlen hier aber noch [1].

Leider wird auch infolge der Schweinegrippe 2009 das reale Bedrohungspotential global sich ausbreitender Infektionserkrankungen heute von vielen wieder als unreal eingeschätzt.

Eine Bedrohung, die bakteriellen Antibiotikaresistenzen, ist aber sehr real. Es gibt bereits vollkommen resistente Bakterienstämme im gramnegativen Bereich [8]. Ein neues Füllhorn hochwirksamer antimikrobieller Substanzen hofft man in marinen Mikroorganismen zu finden. Das Hochdurchsatz-Screening mariner Organismen auf antimikrobielle Wirkstoffe wird zur Zeit industriell organisiert.

### Weblinks

1. EU: ENFIN - an Experimental Network for Functional Integration: <http://www.enfin.org/page.php?page=partners#EMBL-BIRNEY>
2. Department of Energy-Genomics: <http://genomics.energy.gov/>
3. Human Human Proteome Organisation (HUPO): <http://www.hupo.org>
4. International Conference on Marine Bioprospecting: <http://www.bioprospect.no/>
5. NCBI genome database: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genome>
6. TIGR Microbial Database: <http://www.tigr.org/tdb/mdb/>

### Weiterführende Literatur

1. Chargaff E (1980) In praise of smallness- can we return to small science? Perspectives in Biology and Medicine 23:37
2. Daniel G, Gibson et al (2010) Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. Science 329:52–56
3. Diruggiero J, et al (2000) Evidence of recent lateral gene transfer among hyperthermophilic archaea. Mol Microbiol 38:684–693
4. Florens L et al (2002) A proteomic view of the Plasmodium falciparum life cycle. Nature 419: 520–526
5. Hanash S (2003) Disease proteomics. Nature 422: 226–232
6. Mauch K, Buziol S, Schmid JW, Reuss M (2002) Computer aided design of metabolic Networks. AIChE Symposium Series 98:82–91
7. Münch J, Ständker L, Adermann K, et al (2007) Discovery and Optimization of a Natural HIV-1 Entry Inhibitor Targeting the gp41 Fusion Peptide. Cell 129:263–275
8. Kumarasamy K, Toleman M, Walsh T et al (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India,

- Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases*.
9. Opinion (2002) Microarray standards at last. *Nature* 419:323
  10. Pellois JP et al (2002) Individually addressable parallel peptide synthesis on microchips. *Nature Biotechnol* 20: 922–926
  11. Petricoin EF, Zoon KC, Kohn EC, Barrett JC, Liotta LA (2002) Clinical proteomics: translating benchside promise into bedside reality. *Nature Rev Drug Discov* 1:683–695
  12. Riedlinger J, Reicke A, Zähner H, Krismer B, Bull AT, Maldonado LA, Ward AC, Goodfellow M, Bister B, Bischoff D, Süßmuth RD, Fiedler HP (2004). Abyssomicins, inhibitors of the para-aminobenzoic acid pathway produced by the marine *Verrucospora* strain AB-18-032. *J Antibiot (Tokyo)* 57:271–279
  13. Schulz-Knappe P, Schrader M, Standker L et al (1997) Peptide bank generated by large-scale preparation of circulating human peptides. *Journal of Chromatography* 776: 125–132
  14. Sperstada S, Hauga T, et al (2009) Hyastatin, a glycine-rich multi-domain antimicrobial peptide isolated from the spider crab (*Hya araneus*) hemocytes. *Molecular Immunology* 46:2604–2612
  15. Yooseph S, Sutton G, Rusch DB, Halpern AL, Williamson SJ, et al (2007) The Sorcerer II Global Ocean Sampling Expedition: Expanding the Universe of Protein Families. *PLoS Biol* 5: e16
  16. Zhang L et al (2002) Contribution of human-defensin 1, 2 and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor. *Science* 298: 995–1000

## Hirnabszess

- ▶ Aggregatibacter
- ▶ Bacteroides
- ▶ Bilophila
- ▶ Citrobacter
- ▶ Eikenella
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Porphyromonas

## Histoplasma capsulatum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

### Erreger

#### Synonym(e)

*Cryptococcus capsulatus*, *Posadasia capsulate*, *Torulopsis capsulatus*, *Histoplasma pyriforme*, *Histoplasma farciminosum*, *Histoplasma duboisii*.

#### Erregerspezies

Zur Gattung *Histoplasma* gehört die Spezies *Histoplasma capsulatum*. *H. capsulatum* hat zwei Varietäten: *H. capsulatum* var. *capsulatum* und *H. capsulatum* var. *duboisii*.

#### Taxonomie

Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Onygenaceae; Gattung: *Histoplasma*; Art: *H. capsulatum*, Teleomorphe: *Ajellomyces capsulatus* (*Emonsiella capsulata* Kwong-Chung) McGinnis und Katz.

#### Historie

Erste Fall- und Erregerbeschreibung von S. T. Darling 1905 in Panama, der den intrazellulär lokalisierten Organismus als neues Protozoon beschrieb. Erste Vermutung der Pilznatur 1912 durch H. de Rocha-Lima.

Von W. A. de Monbreun 1933 erstmals aus infiziertem Kind isoliert.

#### Morphologie

*H. capsulatum* ist ein dimorpher Pilz, der in Abhängigkeit von Temperatur und Umweltbedingungen entweder als Hyphomyzete oder als Hefe wächst.

Im Wirtsgewebe sind die ovalen, mehrfach knospenden Hefezellen von *H. capsulatum* var. *capsulatum* 2–4 µm, von *H. capsulatum* var. *duboisii* 12–15 µm groß. Die Tochterzellen sitzen mit schmaler Basis der Mutterzelle auf. Bei 24 °C produziert der Pilz septierte Hyphen mit kurzen Konidiophoren, die runde, dickwandige 8–14 µm große Makrokonidien mit fingerartigen Projektionen an der Oberfläche tragen. Daneben finden sich birnenförmige Mikrokonidien von 1–4 × 2–6 µm Durchmesser, die entweder direkt oder an kurzen Stielen der Hyphenzelle aufsitzen.

#### Genom

*H. capsulatum* hat ein Genom von ca.  $3 \times 10^7$  bp und mindestens 7 Chromosomen. Klinische und Umweltisolate sind haploid, partiell diploid. Ein sexueller Vermehrungszyklus ist bekannt, weshalb die Zuordnung zu den Ascomyceten erfolgte.

#### Vermehrung

Die Vermehrung des Pilzes erfolgt asexuell durch sprossende Hefezellen sowie durch Hyphenzellen mit Mikro- und Makrokonidien. Daneben existiert ein sexueller Vermehrungszyklus.

#### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Fähigkeit des Pilzes einen Wandel vom Saprophyten zum Pathogen zu vollziehen, ist entscheidend für sein Überleben im Wirtsorganismus. Dazu werden von der Pilzzelle verschiedene Faktoren produziert, die eine Anpassung an den jeweiligen Standort ermöglichen. Diese Virulenzfaktoren sind nur partiell identifiziert. Bekannt ist, dass bestimmte Genprodukte



nur während der pathogenen Phase vorhanden sind, beispielsweise das vom YPS3-Gen kodierte Zellwandprotein. Ein weiterer Zellwandbestandteil, das alpha-(1,3)-Glucan und die für dessen Synthese notwendige alpha-(1,4)-Amylase sind ebenfalls nur mit der pathogenen Phase assoziiert und gelten deshalb als Virulenzfaktoren. Die nach Aufnahme in die Luftwege in Hefezellen umgewandelten Mikrokonidien induzieren nun ihre eigene Phagozytose. Ein Überleben im Makrophagen ist möglich, da der Pilz den intrazellulären pH-Wert modulieren und sich vor degradierenden Enzymen und Sauerstoffradikalen schützen kann, z. B. mithilfe melaninähnlicher Substanzen. Für intrazelluläres Wachstum und Vermehrung entwickelt der Pilz Mechanismen, Eisen und Kalzium für die Biosynthese essenzieller Bestandteile zu akquirieren. Das Kalzium bindende Protein (CBP), welches in der Zellwand lokalisiert ist und sezerniert werden kann, ist deshalb ebenfalls ein essenzieller Faktor für Pathogenität.

## Erkrankungen

### 1. Histoplasmose (var. capsulatum)

Histoplasmose nach Infektion mit *H. capsulatum* var. *capsulatum*.

#### Synonym(e)

Amerikanische Histoplasmose, Kleinzellige Histoplasmose, Klassische Histoplasmose, Darling's Disease.

#### Inkubationszeit

3–17 Tage, durchschnittlich 10 Tage nach Inhalation von Mikrokonidien.

#### Leitsymptome

Allgemeines grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber, Kopfschmerz, trockener Husten, Thoraxschmerz, Muskelschmerzen.

#### Symptome

Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch oder symptomarm. Bei entsprechend hoher Infektionsdosis kann sich aber auch eine akute Infektion der oberen Luftwege entwickeln.

- Akute primäre Histoplasmose: Manifestiert sich grippeartige mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Halsschmerz, trockenem Husten, Thoraxschmerz, Fieber. Schwellung der mediastinalen und Hiluslymphknoten. Der Verlauf ist meist gutartig und selbstlimitierend.
- Chronisch pulmonale Histoplasmose: Die primäre Histoplasmose verläuft hier chronisch progredient. Über Jahre entwickeln sich Bronchiektasien, Kavernen und Ulzerationen an den Schleimhäuten. Histologisch finden sich Verkalkungen der nekrotischen Herde in Lunge, Lymphknoten und Milz (Coin-Lesions). Symptomatik und Verlauf der

chronisch pulmonalen Histoplasmose sind der Lungentuberkulose ähnlich.

- Disseminierte Histoplasmose: Geht einher mit einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Panzytopenie, Pneumonie, Hepatitis, Hepatosplenomegalie, generalisierter Lymphknotenschwellung, Endokarditis, Meningitis, Befall der Nieren und Nebennieren, Hautinfiltrationen und Schleimhautulzerationen im Verdauungstrakt. Die disseminierte Histoplasmose verläuft unbehandelt meist letal.

#### Pathophysiologie

Nach Inhalation keimen die Mikrokonidien oder kleinen Hyphenzellen in den Lungenalveolen zu Hefezellen aus. Sie persistieren in phagozytischen Zellen und können sich darin sogar vermehren, solange bis die zelluläre Abwehr greift. Bei Insuffizienz zellulärer Immunmechanismen, insbesondere bei erniedrigten T-Helferzellzahlen und dadurch beeinträchtigter Makrophagenaktivität, kommt es zur Dissemination der Pilze in andere Organsysteme, wobei stets das RES befallen ist.

#### Immunantwort

Die zelluläre Abwehr ist entscheidend. Die Sporen werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert aber nicht abgetötet. Dazu müssen T-Helferlymphozyten die Makrophagen erst aktivieren. Eine humorale Immunantwort wird induziert, schützt jedoch nicht vor einer Reinfektion.

#### Differenzialdiagnose

Pulmonale Form: Tuberkulose, Infektion mit anderen dimorphen Pilzen (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides*), Infektionen mit anderen Erregern einer Pneumonie, insbesondere *Pneumocystis carinii*, Sarkoidose.

Disseminierte Form: Tuberkulose, Kryptokokkose, Blastomykose, Leishmaniose.

### 2. Histoplasmose (var. duboisii)

Histoplasmose nach Infektion mit *H. capsulatum* var. *duboisii*.

#### Synonym(e)

Großzellige Histoplasmose, Afrikanische Histoplasmose (in Afrika kommt allerdings ebenso var. *capsulatum* vor!).

#### Inkubationszeit

Bis 17 Tage, durchschnittlich 10 Tage nach Inhalation von Mikrokonidien.

#### Leitsymptome

Hautläsionen, Osteitis, Osteomyelitis.

#### Symptome

Nach meist asymptomatischer Lungenpassage bevor-

zugter Befall von Haut und Knochen. In der Haut manifestiert sich diese Form der Histoplasmose zunächst als subkutane Tumoren, die im Verlauf ulzerieren können und meist spontan ausheilen. Absiedelungen im Knochen finden sich bevorzugt in Rippen, Schädelknochen und langen Röhrenknochen: Osteolysen, Osteitis, Osteomyelitis. Diese lokalisierten Formen heilen meist aus. Eine Dissemination in andere Organsysteme ist selten und erfolgt meist im Rahmen einer Reaktivierung bei Immunsuppression.

### Pathophysiologie

▶ Histoplasmose (var. capsulatum) (Erkrankung 1).

### Immunantwort

Die zelluläre Abwehr ist entscheidend. Die Sporen werden von Alveolarmakrophagen phagozytiert aber nicht abgetötet. Dazu müssen T-Helferlymphozyten die Makrophagen erst aktivieren. Eine humorale Immunantwort wird induziert, schützt jedoch nicht vor einer Reinfektion.

### Differenzialdiagnose

▶ Histoplasmose (var. capsulatum) (Erkrankung 1).

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Sputum, Bronchialsekret, BAL, Punktate, Exsudate, Biopsiematerial.

### Diagnostische Verfahren

**Mikroskopischer und kultureller Nachweis:** Anzucht des Erregers auf Spezialnährmedien (z. B. Hirn-Herz-Agar) über mehrere Wochen. Cave: Kulturen müssen unter L3-Bedingungen gehandhabt werden! PCR aus Direktmaterial führt schneller zum Ergebnis und wird im Konsiliarlabor durchgeführt.

**Histologie:** Nachweis intrazellulär lokalisierter 2–4 µm, bei *H. capsulatum* var. *duboisii* 12–15 µm großer hefeähnlicher Zellen.

**Serologie:** Antikörpernachweis mittels Immundiffusion oder Westernblot, im Akutstadium auch KBR.

### Befund / Interpretation

Der mikroskopische/histologische Nachweis von intrazellulär lokalisierten Erregern sowie der Nukleinsäurenachweis sind pathognomonisch. Antikörpernachweise sind noch Monate bis Jahre nach Infektion positiv. Der Histoplasmin-Hauttest steht nicht mehr zu Verfügung.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Eine klinisch symptomatische pulmonale Infektion sollte mit Itraconazol oder Ketokonazol behandelt werden. Bei disseminierter Histoplasmose sollte die Therapie über mehrere Monate erfolgen. Bei schwerem Verlauf, insbesondere bei Immunsuppression, ist

Amphotericin B Mittel der Wahl. Bei AIDS-Patienten in Endemiegebieten wird eine lebenslange Suppressio-  
notherapie z. B. mit Itraconazol empfohlen.

### Resistenz

Unbekannt.

### Epidemiologie

#### Verbreitung

USA (mittlerer Westen), Zentral- und Südamerika, Karibik, Afrika, Indonesien, Australien.

#### Wirtsbereich / Reservoir

Mensch und breites Spektrum an Wirbeltieren. Fledermäuse erkranken, Vögel sind nur besiedelt.

#### Risikogruppen

Bewohner von und Touristen in Endemiegebieten, Höhlengänger (Fledermausbrutstätten), Landarbeiter, Immunsupprimierte (insbesondere AIDS-Kranke).

#### Transmission / Vektoren

Inhalation von Konidien. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

#### Prävention / Impfstoffe

Eine spezifische Prophylaxe ist nicht möglich. Expositionsprophylaxe und Langzeitsuppressionstherapie für Immunsupprimierte.

#### Ausbruchmanagement

Nationale Surveillance-Programme erfassen Infektionen in Endemiegebieten.

#### Meldepflicht

Keine. Der Pilz gehört jedoch zur Risikogruppe 3.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlabor: Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, FG212, D-13353 Berlin
- National Centers for Disease Control, Mycotic Diseases Branch, Atlanta, GA 30333, USA.

#### Web-Adressen

- [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/histoplasmosis\\_g.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/histoplasmosis_g.htm)
- <http://hivinsite.ucsf.edu>

#### Schlüsselliteratur

1. Darling ST (1909) The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical America. *J Exp Med* 11:515–530
2. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn, vol 1. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands
3. Li R, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR (2000) In vitro activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob. Agents Chemother* 44:1734–1736

4. Lortholary O, Denning DW, Dupont B (1999) Endemic mycoses: a treatment update. *J Antimicrob Chemother* 43:321–331
5. Sebghati TS, Engle JT, Goldman WE (2000) Intracellular parasitism by *Histoplasma capsulatum*: Fungal virulence and calcium dependence. *Science* 290:1368–1372

## Histoplasmose

- ▶ *Histoplasma capsulatum*

## HIV

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

## Holzbock

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

## HTLV

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

## HTLV-1-assoziierte Myelopathie (HAM)

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

## Humane ewingii Ehrlichiose (HEE)

- ▶ Ehrlichia

## Humane granulozytäre Anaplasmose (HGA)

- ▶ Ehrlichia

## Humane granulozytäre Ehrlichiose (HGE)

- ▶ Ehrlichia

## Humane Immundefizienzviren (HIV)

FRANK KIRCHHOFF

### Erreger

#### Synonym(e)

Bis 1986 auch als Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) oder – fälschlicherweise – als Humanes T-Zell Leukämievirus Typ III (HTLV-III) bezeichnet.

### Erregerspezies

Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 und Typ 2 (HIV-1, HIV-2)

### Taxonomie

HIV-1 und HIV-2 gehören zur Gattung der Lentiviren und der Unterfamilie *Orthoretrovirinae* innerhalb der Familie der *Retroviridae*. Affenimmundefizienzviren (SIV), die mit HIV eng verwandt sind, wurden in etwa 40 afrikanischen Affenarten entdeckt. HIV-1 stammt ursprünglich aus Schimpansen und Gorillas und die Gruppen M, N, O und P sind auf unabhängige Übertragungen zurückzuführen. Im Gegensatz dazu stammt HIV-2 aus der Rauchgrauen Mangabe und wurde mindestens siebenmal auf den Menschen übertragen. Lentiviren findet man in zahlreichen Tierarten, z. B. Rindern (BIV), Pferden (EIAV), Katzen (FIV), Schafen (Maedi-Visna-Virus) und Ziegen (CAEV). In diesen Wirten führen sie zu chronischen, langsam verlaufenden Erkrankungen, die häufig mit Immundefizienz, Arthritis und Enzephalopathien assoziiert sind.

### Historie

Die Symptome der Erkrankung wurden erstmals 1981 von amerikanischen Forschern beschrieben und 1982 vom Center of Disease Control unter dem Namen Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) zusammengefasst. HIV-1, der Haupterreger von AIDS, wurde 1983 im Labor von Luc Montagnier in Paris entdeckt, der dafür 2008 zusammen mit seiner Mitarbeiterin Françoise Barré-Sinoussi den Nobelpreis erhielt. Das Virus wurde von seinen französischen Entdeckern zunächst als Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) bezeichnet und erhielt dann 1986 den Namen Humanes Immundefizienzvirus (HIV). Von zwei amerikanischen Arbeitsgruppen wurden 1984 ähnliche Viren isoliert. Die Isolate von Jay Levy (San Francisco) stammten aus AIDS-Patienten, während es sich bei dem von der Arbeitsgruppe um Robert C. Gallo isolierten Virus um das bereits zuvor von den Franzosen beschriebene Isolat LAV-1 handelte. HIV-2 wurde 1986 ebenfalls von einer französischen Arbeitsgruppe aus einem westafrikanischen Patienten isoliert. Phylogenetische Untersuchungen belegen, dass der Haupterreger von AIDS, HIV-1 M (major), in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts vom Schimpansen auf den Menschen übertragen wurde.

### Morphologie

Die Viruspartikel haben einen Durchmesser von etwa 100–150 nm und sind von einer Lipoproteinhülle umgeben, die von der Wirtszelle stammt und in die das trimäre virale Transmembranprotein gp41 eingelagert ist. Das äußere Hüllprotein gp120 ist nicht kovalent an das gp41 gebunden und kann leicht freigesetzt werden (shedding). Da die Hülle des Virus aus der Membran der Wirtszelle stammt, enthält sie auch zelluläre Proteine, z. B. Klasse I und II HLA-Moleküle sowie Adhäsionsproteine. Nach innen ist die virale Membran mit

dem p17-Matrixprotein ausgekleidet, das sowohl mit dem gp41 als auch mit dem konischen Kapsid interagiert. Das kegelförmige Kapsid besteht aus dem p24„Core“-Antigen und enthält das diploide virale RNA-Genom, welches mit dem Nukleoprotein assoziiert ist, sowie einige essenzielle Enzyme, die Reverse Transkriptase (RT), die Integrase und die Protease sowie eine spezielle tRNA (tRNA<sup>Lys3</sup>), die als Primer bei der reversen Transkription dient.

### Genom

Das HIV-1-Genom besteht aus zwei +ssRNA Strängen von je etwa 9,4 kb. Nach dem Umschreiben der ssRNA in dsDNA und der Integration in das Wirtszellgenom wird es als „Provirus“ bezeichnet und von den LTRs (Long Terminal Repeats) flankiert. Obwohl beide LTRs weitgehend identische Sequenzen haben, üben sie unterschiedliche Funktionen aus; die 5'LTR dient als viraler Promotor, die 3'LTR enthält das Polyadenylierungssignal. Das HIV-Genom ist, im Vergleich zu anderen Retroviren, ungewöhnlich komplex und umfasst neben den Genen *gag* (*group antigen*: Kapsid [p24], Matrix- [p17] und Nukleokapsidproteine [p9, p6]), *pol* (*polymerase*: Reverse Transkriptase [p55, p63], Protease [p15], Integrase [p11]), *env* (*envelope*: Transmembranprotein [gp41] und äußeres Hüllprotein [gp120]), die bei allen Retroviren vorkommen, noch sechs weitere: *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* und *nef*. Im Gegensatz zu HIV-1 besitzt HIV-2 kein *vpu*-, sondern ein *vpx*-Gen. Tat bindet zusammen mit zellulären Faktoren, wie z. B. Cyclin T1, an das TAR-Element (Trans-acting Responsive Element) am 5'Ende der viralen mRNA und verstärkt deren Transkription und Elongation. Das Rev-Protein bindet an eine komplexe Schleife im Bereich des *env*-Gens, das Rev Response Element (RRE), und transportiert virale RNAs aus dem Nukleus in das Zytoplasma. Da nur einfach oder ungespleißte virale RNAs, die für Gag, Pol und Env kodieren, nicht jedoch die doppelt gespleißten RNAs, welche für die regulatorischen Proteine kodieren, das RRE enthalten, verschiebt Rev die Expression von der frühen (Nef, Tat, Rev) zur späten (genomische RNAs, Strukturproteine) Phase des viralen Vermehrungszyklus. Vif (viral infectivity factor) blockiert den zellulären Restriktionsfaktor APOBEC-3G/CEM15, eine Cytosindeaminase; Vpr (viral protein R) arretiert den Zellzyklus in der G2/M Phase und erhöht die Infektion sich nicht teilender Zellen; Vpu (viral protein U) erhöht die Freisetzung viraler Partikel durch Ausschalten des zellulären Restriktionsfaktors „Tetherin“ und führt zum Abbau des CD4 Rezeptors. Nef (*negative factor*) inhibiert die MHC-Antigenpräsentation, entfernt CD4 von der Zelloberfläche, moduliert die T-Zellaktivierung und steigert die virale Infektiosität.

### Vermehrung

Der Vermehrungszyklus von HIV ist ein komplexer mehrstufiger Prozess. Er beginnt mit der Bindung des

gp120 an den CD4-Rezeptor. Diese Interaktion induziert Konformationsveränderungen, welche die Interaktion des CD4/gp120-Komplexes mit einem Chemokinrezeptor, entweder CCR5 oder CXCR4 (bei etwa 50 % der HI-Viren aus AIDS-Patienten), ermöglichen. Anschließend kann das hydrophobe Fusionspeptid am N-Terminus des gp41 in die Zellmembran inseriert werden. Das trimäre gp41 enthält zwei helikale Bereiche, die miteinander interagieren und so die Fusion zwischen der viralen und zellulären Membran vermitteln können. Nach dem Eintritt in das Zytoplasma der Wirtszelle wird die virale RNA durch die RT in lineare dsDNA umgeschrieben und anschließend durch die Integrase in das zelluläre Genom integriert. Zunächst werden doppelt gespleißte mRNAs gebildet, die für Tat, Rev und Nef kodieren. Später werden einfach oder ungespleißte mRNAs transkribiert, die entweder die Env- oder Gag-Pol-Vorläuferproteine kodieren oder als genomische RNA in die Viruspartikel verpackt werden. Das Env-Vorläuferprotein wird durch zelluläre Enzyme in gp120 und gp41 gespalten und das große Gag-Pol-Vorläuferprotein durch die virale Protease p15 in die funktionellen Strukturproteine und Enzyme prozessiert. In einem komplexen Prozess lagern sich dann die viralen Proteine und RNA an der Zellmembran zusammen, und schließlich werden neue Viruspartikel in einem Prozess, der als „budding“ bezeichnet wird, von der Zelloberfläche freigesetzt.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

HIV infiziert CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen und führt zum Verlust dieser Zellen und damit der Immunkompetenz. Ob die CD4<sup>+</sup>-T-Zellen hauptsächlich direkt durch die Virusinfektion oder indirekt durch „By-stander“-Effekte zerstört werden, ist kontrovers und wahrscheinlich sind beide Mechanismen relevant. Aktuelle Untersuchungen belegen, dass bereits während der akuten Phase der Infektion die Mehrzahl der Gedächtnis-T-Zellen zerstört wird und dass eine chronische starke Aktivierung des Immunsystems mit der Progression zu AIDS korreliert. Das Fortschreiten der Erkrankung variiert; etwa 5 % der HIV-1 Infizierten entwickeln AIDS innerhalb von 2 Jahren, etwa 2 % zeigen auch nach 15 Jahren keine Immundefizienz. Eine Vielzahl von Faktoren bestimmt diese unterschiedlichen Infektionsverläufe. So sind einige Langzeit asymptomatische Personen mit abgeschwächten *nef*-defekten Immundefizienzviren infiziert. Andere nicht progredierende HIV-1-Infizierte zeigen genetische Polymorphismen, die die Expression der Korezeptoren beeinflussen oder protektive HLA-(Human Leukocyte Antigen) Allele besitzen. Bemerkenswerterweise scheinen Affenimmundefizienzviren in ihren natürlichen Wirten keine Erkrankung zu verursachen. Dies könnte u. a. daran liegen, dass die *nef*-Gene der meisten Affenviren, im Gegensatz zu denen von HIV-1, die Aktivierung von infizierten Helfer-T-Zellen blockieren und so die schädliche chronische Hyperakti-

vierung des Immunsystems verhindern. Die hohe Variabilität von HIV ist ebenfalls wichtig für die Pathogenese von AIDS. Zum einen verhindert das Auftreten immer neuer Varianten, auch als Quasispezies bezeichnet, die Eliminierung des Virus durch das Immunsystem. Zum anderen kann sich die Viruspopulation optimal an die Bedingungen im jeweiligen Wirt anpassen. So treten in etwa 50 % aller AIDS-Patienten HIV-1-Varianten auf, die zusätzlich zu CCR5 auch CXCR4 benutzen können. Ohne Therapie ist das Auftreten dieser als X4-trope oder SI (Synzytium induzierenden) HIV-1 Isolate mit rascher Progression zu AIDS assoziiert.

## Erkrankung

### Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

#### Synonym(e)

Erworbenes Immundefektsyndrom.

#### Inkubationszeit

Im Rahmen der Primärinfektion können nach ein bis vier Wochen grippeähnliche Symptome auftreten. Die weitgehend symptomfreie Inkubationszeit beträgt bei HIV-1 etwa 8–10 Jahre, bei HIV-2 etwa doppelt so lang. Sie variiert allerdings stark. Einige HIV-1-Infizierte entwickeln AIDS innerhalb von 2 Jahren, andere zeigen auch 15 Jahre nach der Primärinfektion keine Anzeichen einer Immundefizienz.

#### Symptome

Im Wesentlichen verläuft die HIV-Infektion in vier Phasen:

1. Akute Phase (0–6 Wochen): Das Virus breitet sich innerhalb weniger Tage im lymphatischen Gewebe aus und etwa 10–20 Tage nach der Primärinfektion erreicht die Viruslast im Plasma und in anderen Körperflüssigkeiten ein Maximum. Während dieser Phase der Infektion ist der Patient seronegativ, kann das Virus jedoch sehr effektiv übertragen. Etwa 1–4 Wochen nach der Infektion können grippeähnliche Symptome wie Fieber, Ausschlag, Nachtschweiß, geschwollene Lymphknoten, Durchfall, Schluckbeschwerden, Übelkeit und in seltenen Fällen Symptome einer flüchtigen Meningoenzephalitis auftreten. Bei vielen Patienten sind die Beschwerden schwach oder gar nicht vorhanden, sodass nur etwa 40 % der akut HIV-Infizierten einen Arzt aufsuchen. Trotz des relativ milden klinischen Verlaufs kommt es bereits während dieser frühen Phase zu massiven Veränderungen in den lymphatischen Geweben, in denen etwa 80 % aller Gedächtnis-T-Zellen innerhalb weniger Tage zerstört werden.
2. Latenz- oder asymptomatische Phase: Dieses klinisch weitgehend symptomfreie Stadium dauert meist 6–8 Jahre, wobei die Zeitdauer stark variiert. In einigen Fällen können Lymphknotenschwellungen auftreten. Die HIV-Infektion kann durch Anti-

körpernachweis oder Bestimmung der viralen RNA im Blutplasma nachgewiesen werden. Obwohl dieser Zustand äußerlich stabil erscheint, findet in den meisten Infizierten eine effektive Virusvermehrung statt, die zur Folge hat, dass eine große Anzahl von CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen laufend zerstört wird und ersetzt werden muss.

3. Symptomatische Phase oder ARC-Stadium (AIDS-related complex): Die Zahl der CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen ist etwas abgesunken und es treten ähnliche Beschwerden wie in der akuten Phase auf, die jedoch nicht mehr zurückgehen, z. B. leichtes Fieber, chronische Müdigkeit sowie Schwäche, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Durchfall und kleinere Infektionen. Ferner sind Lymphknotenschwellung vor allem am Hals, Unterkiefer sowie in den Leisten und Achselhöhlen typisch.
4. AIDS: Das Vollbild von AIDS ist durch eine stark herabgesetzte zelluläre Immunität charakterisiert. Die Zahl der T-Helferzellen ist von ursprünglich etwa 1000/μl auf weniger als 200/μl Blut abgesunken. Aufgrund des defekten Immunsystems können sonst harmlose ubiquitäre Erreger zu lebensbedrohlichen, so genannten opportunistischen, Infektionen führen. Charakteristisch sind beispielsweise Pneumonien durch *Pneumocystis jirovecii* (früher *P. carinii*), Ösophagitiden durch *Candida albicans*, durch Toxoplasmen verursachte zerebrale Abszesse, Infektionen durch Herpes-simplex-Viren und Reaktivierungen von Zytomegalievirus-Infektionen mit unterschiedlicher Lokalisation (Auge, Lunge, Darm). Weiterhin kann es zu Krebserkrankungen kommen. Häufig sind Kaposi-Sarkome, die nicht wie die klassische Form nur kutan auftreten, sondern häufig auch den Gastrointestinaltrakt, das lymphoretikuläre System und die Lungen befallen und Tumoren des Lymphsystems (B-Zell-Lymphome). Da der Organismus opportunistischen Erregern relativ hilflos ausgesetzt ist, sind die Krankheitsbilder von enormer Vielfältigkeit.

Klassifikation der Erkrankung: Es gibt mehrere Systeme zur Einstufung der HIV-Infektion. Das gebräuchlichste ist die CDC-Klassifikation. Sie unterscheidet drei klinische Kategorien (A: asymptomatisches Stadium; C: AIDS und B: HIV-Infizierte mit Krankheitssymptomen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind) und drei CD4-Zellzahlbereiche (1:  $\geq 500$ ; 2: 200–499 und 3: 200 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/μl Blut). Ein Patient mit einem Kaposi-Sarkom und 250 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/μl würde daher unter dem Stadium C2 eingestuft.

#### Pathophysiologie

HIV vermehrt sich fast ausschließlich in lymphatischen Geweben, z. B. in Lymphknoten, in den Peyer'schen Plaques des Magen-Darmtraktes, Thymus und Milz. Zunächst ist ein großer Teil der Viruspartikel an das

Netzwerk der follikulären dendritischen Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten gebunden (Trapping). Im späten Stadium der Infektion ist die Architektur der lymphatischen Gewebe zerstört und durch fibrotisches Gewebe ersetzt. Eine Reihe von direkten und indirekten Mechanismen soll zum Verlust der CD4<sup>+</sup>-T-Zellen und zur Zerstörung des lymphatischen Gewebes beitragen, u. a. die Induktion des programmierten Zelltods durch sekretierte virale Proteine, die Eliminierung infizierter Zellen durch zytotoxische T-Zellen, Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität und natürliche Killerzellen, Autoimmunantworten und der aktivierungsinduzierte Zelltod infizierter Zellen. Auch CD8<sup>+</sup> zytotoxische T-Zellen werden durch „Bystander“-Effekte eliminiert.

### Immunantwort

Die meisten HIV-Infizierten entwickeln starke unspezifische (innate) und adaptive (zelluläre und humorale) Immunantworten, die jedoch nicht in der Lage sind, das Virus zu eliminieren. Während der akuten Phase werden durch Interferone antivirale Faktoren induziert, die HIV jedoch durch seine akzessorischen Vif-, Vpu- und (wahrscheinlich) Vpr-Proteine unwirksam machen kann. Zytotoxische T-Zellen sind etwa 2–3 Wochen nach der Infektion nachweisbar und tragen zur Reduktion der Viruslast nach der akuten Phase der Infektion bei. Antikörper werden nach etwa 1 Monat gebildet, sind jedoch aufgrund der hohen Variabilität der Viren kaum in der Lage, deren Vermehrung wirksam einzudämmen. Nur in Einzelfällen führt eine zelluläre Immunantwort, die gegen hoch konservierte Virusepitope gerichtet ist, zur wirksamen Kontrolle und zum asymptomatischen Infektionsverlauf. Meist hat die chronische Hyperaktivierung des Immunsystems durch die HIV-Infektion und die damit verbundene fortlaufende Zerstörung von T-Helferzellen zur Folge, dass die Regenerationskapazität des Immunsystems nach einigen Jahren erschöpft ist und es zusammenbricht. Mit der HIV-Infektion sind zahlreiche immunologische Störungen verbunden, z. B. verminderte Aktivität von T-Helfer- und NK-Zellen sowie Veränderungen in den Zytokinprofilen.

### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist abzuklären, ob möglicherweise eine andere Ursache für einen zellulären Immundefekt vorliegt. Immundefekte können angeboren sein (z. B. DiGeorge-, Nezelof-, Louis-Bar- oder Wiskott-Aldrich-Syndrom, SCID) oder durch Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Zytostatika), Tumoren (Leukämien, Morbus Hodgkin, NHL) und durch andere Faktoren (z. B. Mangelernährung) verursacht werden.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen EDTA- oder Zitrat-Blut und Serum.

### Diagnostische Verfahren

Die derzeit üblichen HIV-Tests beruhen entweder auf dem Nachweis von Antikörpern gegen das Virus oder auf dem direkten Virusnachweis. Um den Verdacht auf eine HIV-Infektion zu überprüfen, wird meist zunächst ein ELISA-Suchtest durchgeführt, der gegen HIV-1 und HIV-2 gerichtete Antikörper nachweist. Allerdings dauert es nach der Primärinfektion etwa 4 Wochen, z. T. auch bis zu 3 Monate, bis der HIV-Infizierte genügend Antikörper für einen positiven Nachweis gebildet hat. Danach sind HIV-spezifische Antikörper lebenslang vorhanden. Diese „diagnostische Lücke“ ist auch deswegen von Bedeutung, weil die Viruslast während der akuten Phase der Infektion sehr hoch ist und der Erreger besonders effektiv übertragen werden kann. Die aktuell verwendeten Suchtests der so genannten „vierten Generation“ weisen deshalb nicht nur HIV-Antikörper, sondern auch das p24-Kapsidantigen nach und werden daher als Kombinationsuchtests bezeichnet. Das p24-Antigen ist bereits etwa 7–14 Tage nach einer HIV-Infektion nachweisbar und erlaubt es, die diagnostische Lücke zu verkürzen. In den USA ist seit 2004 auch ein Schnelltest, der HIV-Antikörper im Speichel mit einer Zuverlässigkeit von etwa 99 % innerhalb von 20 Minuten nachweist, zur Diagnose der HIV-Infektion zugelassen.

Um die Indikation und den Erfolg der antiretroviralen Therapie zu überprüfen, wird die Viruslast, also die Menge an Virus, im Blutplasma meist mittels quantitativer RT-PCR bestimmt. Bei hoher Viruslast unter Therapie sollten Resistenztests durchgeführt und gegebenenfalls die Wirkstoffkombination umgestellt werden. Eine diagnostische Besonderheit liegt bei Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern vor. Sie sind aufgrund der diaplazentar übertragenen maternalen Antikörper zunächst immer seropositiv. Deswegen muss die Überprüfung einer möglichen HIV-Transmission durch direkten Virusnachweis (RT-PCR) erfolgen.

### Befund / Interpretation

Bei positivem Suchtest wird zur Bestätigung immer ein Westernblot durchgeführt, der Antikörper gegen einzelne virale Proteine nachweist. Fällt der Westernblot negativ aus (d. h. es wurden keine HIV-Antikörper nachgewiesen), ist zusätzlich die Durchführung eines sensitiven p24-Antigentests oder einer HIV-PCR notwendig. Bei positivem Bestätigungstest wird eine zweite unabhängige Probe untersucht, um Verwechslungen auszuschließen.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Derzeit sind mehr als 25 Medikamente, die sich in sechs Wirkstoffklassen einteilen lassen, zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen. Dabei handelt es sich um Inhibitoren der viralen Reversen Transkriptase (NRTIs oder „Nukes“: Nukleosid- und Nukleotidana-

loga, z. B. AZT, 3TC, DDC, ABC, FTC, Tenofovir und NNRTIs: nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, z. B. Etravirin, Efavirenz und Nevirapin), der Protease (PIs, z. B. Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Saquinavir, Lopinavir und Nelfinavir) und des viralen Transmembranproteins gp41 (T20, Enfuvirtide), welches für die Fusion der viralen und zellulären Membran und somit den Eintritt des Virus in die Zelle essentiell ist. Seit Kurzem stehen auch Integrase-Inhibitoren (z. B. Raltegravir), die den Einbau der viralen Erbinformation in die zelluläre DNA verhindern, sowie CCR5-Antagonisten (z. B. Maraviroc), die die Bindung von HIV an diesen Korezeptor verhindern, für die Therapie der HIV-Infektion zur Verfügung. Aufgrund der hohen Variabilität von HIV-1 können sich rasch Resistenzen entwickeln. Um dies zu verhindern, wird die Therapie mit einer Kombination von mindestens drei Virostatika durchgeführt und als „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) bezeichnet. HAART hat die Lebensdauer von HIV-Infizierten deutlich verbessert. Trotzdem gibt es auch Nachteile, z. B. kommt es nicht zur Eradikation des Virus und es müssen dauernde hohe Wirkspiegel erreicht werden, um Resistenzen zu verhindern. Die Medikamente müssen somit sehr diszipliniert eingenommen werden, wenn sie wirksam bleiben sollen. Weiterhin haben sie derzeit oft schwere Nebenwirkungen und stehen weltweit nur einer Minderheit der HIV-Infizierten zur Verfügung. Informationen zum sinnvollen Beginn der Behandlung und zur Wahl der Kombinationen finden sich in den „Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion“, die unter Koordination der DAIG laufend aktualisiert werden.

### Resistenz

HIV kann sich aufgrund der hohen Fehlerrate der viralen Reversen Transkriptase (etwa 1 Fehler pro 1.000 Nukleotiden), der sehr kurzen Generationszeit des Virus (etwa 2 Tage) und der großen Anzahl an Viruspartikeln (bis zu  $10^{11}$  in manchen AIDS-Patienten) extrem rasch verändern und Resistenzen gegen alle verfügbaren Medikamente entwickeln. Verhindert werden kann dies nur durch die disziplinierte Einnahme eines Medikamentencocktails (HAART). Problematisch ist, dass resistenzvermittelnde Mutationen oft auch die Sensitivität gegenüber anderen Medikamenten der gleichen Wirkstoffgruppe herabsetzen (Kreuzresistenz) und zunehmend Virusvarianten übertragen werden, die bereits gegen verschiedene Medikamente unempfindlich (multiresistent) sind. Veränderungen, die zur Resistenz führen, beeinträchtigen zunächst häufig die virale „Fitness“ und somit wahrscheinlich auch die Pathogenität. Allerdings scheinen später häufig Mutationen in anderen Bereichen diese Abschwächung wieder zu kompensieren. Bei nachweisbarer Viruslast unter HAART kann Resistenz entweder genetisch durch den Nachweis charakteristischer Mutationen oder phänotypisch durch Messung der Emp-

findlichkeit des Patientenvirus gegenüber verschiedenen Substanzen in Zellkultur bestimmt werden.

## Epidemiologie

### Verbreitung

Der Haupterreger von AIDS, HIV-1 Gruppe M (engl. für major), hat sich weltweit ausgebreitet und mittlerweile etwa 60 Millionen Menschen infiziert, von denen etwa 20 Millionen an AIDS verstorben sind. Etwa 90 % der derzeit etwa 33 Millionen HIV-1 Infizierten (die Hälfte Frauen) leben in Entwicklungsländern, insbesondere in Schwarzafrika. Ursprünglich ist HIV-1 M wahrscheinlich auf ein einziges Übertragungseignis von SIVcpz-infizierten Schimpansen auf den Menschen zurückzuführen, das etwa um 1940 in Afrika stattfand. Derzeit wird HIV-1 M in 10 Subtypen (A–J) unterteilt. Weiterhin wurden zahlreiche rekombinante Viren nachgewiesen. Die Subtypen unterscheiden sich nach dem bisherigen Kenntnisstand nicht in ihrer Virulenz, haben sich jedoch geografisch sehr unterschiedlich ausgebreitet. In Schwarzafrika findet man alle Subtypen, in den USA und Europa hauptsächlich den Subtyp B. Die HIV-1-Gruppen O (engl. für outlier), N (non-M, non-O) und P sind auf unabhängige Übertragungseignisse zurückzuführen, wobei die letzteren wahrscheinlich ursprünglich aus SIVgor-infizierten Gorillas stammen. Alle drei Gruppen haben sich wesentlich ineffektiver ausgebreitet als HIV-1 M. Viren der Gruppe O haben einige zehntausend Menschen, vor allem in Westafrika infiziert, vereinzelte Fälle wurden auch in Europa und den USA identifiziert, HIV-1 N- und P-Infektionen wurden wenigen Fällen nachgewiesen. Von den sieben HIV-2-Subtypen haben sich nur A und B in der menschlichen Population, hauptsächlich in Westafrika, ausgebreitet. Insgesamt ist HIV-2 weit weniger verbreitet als HIV-1. Hinsichtlich der HIV-Prävalenz unterscheidet man Länder mit (i) gleichbleibend niedriger Inzidenz (USA, Westeuropa), (ii) hoher Inzidenz (Zentralafrika) und (iii) derzeit relativ niedriger, aber stark ansteigender Inzidenz (Südostasien; Südamerika). In Deutschland leben derzeit etwa 63.500 Menschen mit einer HIV-Infektion, etwa 3.000 Personen haben sich 2008 neu mit HIV infiziert.

### Wirtsbereich / Reservoir

HIV-1 und HIV-2 infizieren neben dem Menschen ihre ursprünglichen Wirte, den Schimpansen bzw. die Rauchgraue Mangabe. Während HIV-1 sehr wirtsspezifisch ist, infizieren HIV-2 und das entsprechende SIVirus auch asiatische Makaken und führen in diesen zu einer AIDS-ähnlichen Erkrankung. Mittlerweile wurden SI-Viren in etwa 40 Affenarten in Schwarzafrika nachgewiesen und es kam anscheinend zu zahlreichen zoonotischen Übertragungen. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass Menschen und andere Säugetiere spezifische Verteidigungsmechanismen gegen Retroviren entwickelt haben. Die Fähigkeit von HIV und

SIV diese so genannten zellulären „Restriktionsfaktoren“ auszuschalten, ist häufig Spezies-spezifisch und ein wichtiger Grund dafür, dass SIVs nur von Schimpansen, Gorillas und Mangabes auf den Menschen übertragen wurden.

### Risikogruppen

Besonders gefährdet sind Personen, die häufig ungeschützten Geschlechtsverkehr haben oder kontaminiertem Blut oder Blutprodukten ausgesetzt sind: Homosexuelle, intravenös Drogenabhängige, Prostituierte, Personen mit hoher Promiskuität und Sextouristen. In Industrieländern ist das Risiko sich über kontaminierte Blutprodukte anzustecken, mittlerweile gering.

### Transmission / Vektoren

Weltweit wird HIV-1 meist (> 80 %) durch sexuelle Kontakte übertragen. Dabei ist die Übertragungswahrscheinlichkeit pro Kontakt normalerweise überraschend gering (1 %). Bei Vorliegen anderer Geschlechtskrankheiten, bei sexuellen Praktiken, die zu Schleimhautläsionen führen oder bei besonders hoher Viruslast des Überträgers (z. B. während der akuten Phase der Infektion) nimmt sie allerdings drastisch zu. Etwa 1 % der kaukasischen Bevölkerung hat homozygote Deletionen im CCR5-Korezeptor und ein stark reduziertes Risiko, sich auf sexuellem Weg zu infizieren. Weiterhin können Übertragungen parenteral durch Blut und Blutprodukte sowie durch die vertikale Transmission von HIV-infizierten Müttern auf den Fötus (perinatal) oder durch das Stillen erfolgen. Eine parenterale Übertragung kann durch „needle sharing“ bei intravenös Drogenabhängigen, Stichverletzungen mit kontaminiertem Material, Transplantationen oder sehr selten durch Therapie mit Blutprodukten erfolgen. Die Mutter-Kind-Übertragung kann durch antiretrovirale Therapie vor der Geburt von 30–40 % auf etwa 8 % und zusätzliche elektive Sectio (Kaiserschnitt) auf weniger als 2 % reduziert werden. Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung hängt von der Virusmenge in den Körpersekreten ab (hoch in Blut, Sperma und Vaginalflüssigkeit; gering in Speichel, Urin oder Stuhl) und ist deswegen während der akuten Phase der Infektion am höchsten. Es gibt keine Hinweise auf Übertragungen durch blutsaugende Insekten.

### Prävention / Impfstoffe

Den besten Schutz gegenüber der sexuellen Übertragung bietet das Kondom. Wirksame Impfstoffe oder Mikrobizide sind nicht verfügbar. Eine Reihe von Vakzinen und Mikrobiziden wurde und wird mit bisher enttäuschenden Ergebnissen in klinischen Studien getestet. Insgesamt erscheint es fraglich, ob in absehbarer Zeit ein effektiver Impfstoff zu Verfügung stehen wird. Es wird auch daran gearbeitet, Eintrittsinhibitoren zur Verhinderung der Virusübertragung einzusetzen. Ein weiterer Ansatz zur Eindämmung der AIDS-Pande-

mie ist die Behandlung möglichst vieler HIV-Infizierter, da die Reduzierung der Viruslast durch HAART das Übertragungsrisiko stark vermindert.

### Ausbruchmanagement

Strategien zur Vorbeugung beinhalten die Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich der Gefährdung durch ungeschützten Geschlechtsverkehr, die sorgfältige Kontrolle von Blutprodukten, die Abgabe von Einwegspritzen an intravenös Drogenabhängige sowie die leichte Verfügbarkeit von Kondomen. Im Gesundheitsbereich muss auf die mögliche Gefährdung durch Kontakt mit Körperflüssigkeiten von HIV-Infizierten, insbesondere bei chirurgischen Eingriffen und Blutentnahmen (Skalpell- oder Nadelstichverletzungen) hingewiesen werden. Als umhülltes Virus ist HIV sehr empfindlich gegenüber Hitze (z. B. 60 °C, 30 min) oder Detergenzien, wie Hypochlorid und Lipidlösungsmitteln.

### Meldepflicht

Der Nachweis der HIV-Infektion ist nach § 7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) anonymisiert dem Robert-Koch-Institut in Berlin zu melden. Um Mehrfachmeldungen desselben Patienten zu erkennen, wird eine die Anonymität wahrende fallbezogene Verschlüsselung verwendet (§ 10 Abs. 2 IfSG), die aus Elementen des Vor- und Zunamens generiert wird. Diese mit den Datenschutzbeauftragten der Länder und des Bundes abgestimmte Verschlüsselung wird bereits seit 1985 verwendet und zusammengetragen. Diese Daten bilden die Basis für die Beurteilung der aktuellen Entwicklung der HIV/AIDS-Epidemie in Deutschland und sind eine wichtige Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Retroviren, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Schlossgarten 4, 91054 Erlangen, Leitung: Herr Prof. Dr. Fleckenstein, Tel.: 0 91 31 852-27 62, -4010, Fax: 0 91 31 852-64 85, E-Mail: nrzretro@viro.med.uni-erlangen.de, <http://www.viro.med.uni-erlangen.de/>
- Robert Koch-Institut, Abteilung Infektionsepidemiologie/FG 34, Seestraße 10, 13353 Berlin, Tel.: 030 45 47-34 24030, 45 47-34 24, Fax: 030 45 47-35 33, E-Mail: FG34@rki.de, <http://www.rki.de>.  
Unter dieser Adresse sind AIDS-Fallberichtsbögen und -Falldefinitionen sowie HIV-Meldebögen kostenlos zu beziehen.

#### Web-Adressen

- AIDSberatung 4you (<http://www.aidsberatung4you.de>)
- AIDS Infos der Vereinten Nationen (<http://www.unaids.org>)
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (<http://www.bzga.de>)
- Detaillierte Infos der UCSF School of Medicine (<http://hivinsite.ucsf.edu>)



- Deutsche AIDS-Gesellschaft (<http://www.daignet.de/>)
- Deutsche AIDS Hilfe e.V. (<http://www.aidshilfe.de>)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ) e.V. (<http://www.dagnae.de>)
- HIV-Datenbank (<http://www.hiv.lanl.gov>)
- HIV-Diagnostik (<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/h/HIV-Diagnostik.htm>)
- Infos der Bundeszentrale für gesundheitl. Aufklärung (<http://www.gib-aids-keine-chance.de>)
- Informationen der EU (<http://www.eurohiv.org>)
- Informationen der World Health Organization ([http://www.who.int/topics/hiv\\_infections/en](http://www.who.int/topics/hiv_infections/en))
- Infos und Forum für HIV Infizierte (<http://www.lhiving.com>)
- Leitfaden zu HIV & AIDS (<http://www.hivleitfaden.de/cms/index.asp?inst=hivleitfaden>)

### Schlüsselliteratur

1. Barre-Sinoussi F et al (1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868–871
2. Clavel F et al (1986) Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature* 324:691–695
3. Haase AT (2005) Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 5:783–792
4. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM (2000) AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 287:607–614
5. Schindler M et al (2006) Nef-Mediated Suppression of T Cell Activation Was Lost in a Lentiviral Lineage that Gave Rise to HIV-1. *Cell* 125:1055–1067
6. Simon V, Ho DD (2003) HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. *Nat Rev Microbiol* 1:181–190
7. Stevenson M (2003) HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 9:853–860

## Humane monozytäre Ehrlichiose (HME)

- Ehrlichia

## Humane Nekrobazillose

- Fusobacterium

## Humane Papillomviren (HPV)

GERTRUD STEGER, HERBERT PFISTER

### Erreger

#### Erregerpezies

*Humanes Papillomvirus 1* (HPV1) bis *Humanes Papillomvirus 124* (HPV124)

#### Taxonomie

Familie *Papillomaviridae*. Aufgrund von weniger als 90 % DNA-Sequenzhomologie im Bereich des Translationsleserahmens L1 unterscheidet man momentan mehr als 120 Genotypen, die sich auf die Genera Al-

pha, Beta, Gamma, Mu und Nu verteilen. HPVs, die die Schleimhaut infizieren, findet man im Genus Alpha, während die meisten HPVs, die die verhornende Haut infizieren, in die Genera Beta, Gamma, Nu und Mu gehören.

#### Historie

Warzen auf der Haut und den Genitalien sind seit dem Altertum bekannt. Die virale Genese wurde 1907 von Ciuffo belegt, der vulgäre Warzen durch Injektion zellfreier Filtrate von Warzenextrakten auf Freiwillige übertrug. Der Name der Viren leitet sich ab vom lateinischen Papilla = Brustwarze. Anfang der 80er Jahre konnten zur Hausen und Mitarbeiter die Assoziation spezifischer HPV-Typen mit Genitalkrebs, insbesondere dem Karzinom der Cervix uteri, belegen. Zur Hausen wurde dafür in 2008 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. 1995 wurden die HPV-Typen 16 und 18 und 2005 die HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 66 von der WHO als Karzinogene eingestuft.

#### Morphologie

Das ikosaedrische Kapsid mit einem Durchmesser von 55 nm besteht aus 72 Kapsomeren, die aus je 5 Molekülen des Hauptstrukturproteins L1 und einem Molekül des Strukturproteins L2 im Lumen des Kapsomers aufgebaut sind. Das Kapsid ist nicht von einer Zellmembran umhüllt.

#### Genom

Das HPV-Genom besteht aus ringförmig geschlossener, doppelsträngiger DNA mit 7.500–8.000 Basenpaaren. Alle Protein-kodierenden Sequenzen liegen auf einem DNA-Strang, Stromabwärts einer 400–1.000 Basenpaare umfassenden, nicht kodierenden Region, die den Ursprungspunkt der Replikation und Transkriptionskontrollelemente enthält, folgen die Leserahmen E1, E2, E4, E5, E6 und E7. Die hier kodierten Proteine sind notwendig für DNA Replikation, Transkription und Zelltransformation. Es folgen zwei Leserahmen für die Strukturproteine L1 und L2. Die viralen Genome werden ausgehend von mehreren Promotoren in zahlreiche, unterschiedlich gespleißte und teilweise überlappende mRNA-Moleküle transkribiert. Die Promotoraktivitäten werden von viralen und zellulären Faktoren kontrolliert und sind z. T. begrenzt auf differenzierende Epithelzellen.

#### Vermehrung

Über Mikroverletzungen erreichen HPV die Basalmembran der Haut bzw. Schleimhaut und binden dort zunächst an Heparansulfatproteoglykane (HSPG). Es folgen eine Konformationsänderung und Spaltung des L2-Proteins durch zelluläre Proteasen, die die Affinität zu HSPG reduziert. Dies erlaubt die Bindung an einen Rezeptor auf den in die Wunde wandernden Keratinozyten, die dann infiziert werden. Die Expression der

PV-Gene und die Replikation der viralen DNA sind eng an die Differenzierung des Epithels gekoppelt. In den Zellen der Basalschicht können kaum virale Transkripte und Genome nachgewiesen werden. In den Zellen des Stratum spinosum und granulosum nehmen die Expression der viralen regulatorischen Proteine sowie die Replikation der viralen DNA zu. Der späte Promotor ist nur in den differenzierten Keratinozyten aktiv. So sind die viralen Strukturproteine und komplette, reife Virionen oft nur in einigen der obersten Zellen nachweisbar. Da die Produktion infektiöser HPV-Partikel *in vivo* nur in weitgehend differenzierten Epithelzellen stattfindet, ist die Virusvermehrung *in vitro* nur unter größten Anstrengungen in organotypischen Keratinozytenkulturen möglich.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Oberhalb der Basalschicht sind Keratinozyten auf Differenzierung programmiert und produzieren die zur DNA-Replikation notwendigen Faktoren nicht mehr. Die Aktivität der frühen viralen Proteine stimuliert diese Zellen wieder zur Proliferation. Dies führt zur Verzögerung der Differenzierung der Keratinozyten mit der Folge einer Verdickung des Epithels und somit der Warzenbildung. Die Gene E6 und E7 der genitalen HPV sind für diese zellproliferationsstimulierende Aktivität notwendig und hinreichend und begründen auch das onkogene Potenzial von HPV. Die Proteine E6 und E7 bilden Komplexe mit zellulären Proteinen, die an der Kontrolle des Zellzyklus und der Apoptose beteiligt sind. Unter anderem wechselwirkt E6 mit p53 und hemmt so Apoptose. E7 induziert die Synthese der zellulären DNA durch Interaktion mit dem Retinoblastomprotein und dem Inhibitor der „zyklinabhängigen Kinase“ p21. Diese Aktivitäten von E6 und E7 beeinträchtigen die genetische Stabilität der infizierten Zelle und spielen somit eine besondere Rolle im Hinblick auf die maligne Entartung HPV-induzierter Tumoren. Allein weitgehend differenzierte Epithelzellen, die permissiv für HPV-Replikation sind, zeigen zytopathogene Effekte und Viruspartikel im Zellkern. Die Mehrzahl der HPV-Infektionen bleibt allerdings klinisch inapparent. HPV-Typen unterscheiden sich in ihrem onkogenen Potenzial und werden bezüglich ihrer Prävalenz in Karzinomen und deren Vorstufen als Hoch- und Niedrig-Risiko-Typen klassifiziert. HPV-Genotypen entsprechen im Allgemeinen auch Serotypen.

## Erkrankungen

### 1. Benigne Hautwarzen, kutane Krebsvorstufen und kutane Karzinome

#### Synonym(e)

Verrucae vulgares, Myrmezien, Plantarwarzen, Einschlusswarzen der Fußsohle, Verrucae planae juveniles, *Epidermodysplasia- verruciformis*-(EV)-assoziierte Effloreszenzen, Aktinische Keratosen, Morbus Bowen, Basaliome, kutane Plattenepithelkarzinome (kPEK).

### Inkubationszeit

Für Hautwarzen 3–4 Monate (Spannbreite 6 Wochen bis 2 Jahre). Zwischen der Primärinfektion und der Entstehung von Karzinomen können mehrere Jahrzehnte liegen.

### Leitsymptome

Gutartige Wucherungen mit begrenztem Wachstum, bei EV: disseminierte flache Warzen und makulöse Veränderungen, verbreitet auf dem ganzen Körper.

### Symptome

Warzen sind benigne HPV-Läsionen. Am häufigsten treten Vulgärwarzen (70 %), Plantarwarzen und juvenile flache Warzen auf, Vulgärwarzen bei Schulkindern vorwiegend an den Händen, Plantarwarzen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, flache Warzen bei 10 bis 12-jährigen Kindern im Gesicht, an Armen und Beinen. Verursacht werden sie von Vertretern der Genera Alpha, Gamma und Mu, wie HPV1, 2, 3, 4, 10, 27, 60, 63, 65. Vulgäre Warzen an Händen von Metzgern und Schlachthofarbeitern werden häufig von HPV7 induziert. Die meisten Hautwarzen heilen ohne Therapie innerhalb von 2 Jahren spontan ab, sie können aber auch über Jahre unverändert persistieren. Ein schwerwiegendes Problem können Hautwarzen für Immunsupprimierte wie Transplantatempfänger darstellen, da sie bei diesen Patientengruppen einerseits multipel auftreten und äußerst therapieresistent sind.

Bei der sehr seltenen Erkrankung EV findet man flache, rötliche bis bräunliche Papeln oder Plaques im Gesicht, an Gliedmaßen und am Rumpf. Die Anlage dafür wird meist autosomal rezessiv vererbt. Die Patienten sind empfänglich für Infektionen mit BetaHPV, wie HPV5, 8, 17, 20. In der Normalbevölkerung verläuft eine Infektion mit diesen HPV-Typen inapparent. In 30–50 % der EV-Patienten entwickeln sich Plattenepithelkarzinome, in der Regel auf sonnenexponierten Hautpartien.

### Pathophysiologie

Die proliferationssteigernden Eigenschaften und die Replikation der HPVs führen zu Akanthose, Keratohyalin granula im Stratum granulosum und Hyperkeratose, die mehr oder weniger ausgeprägt sein können. Außerdem findet man oft so genannte Koilozyten. Dies sind große, vakuolisierende HPV-infizierte Keratinozyten mit einem pyknotischen Kern, der von hellem, klarem Zytoplasma umgeben ist.

Die Rolle von HPV bei der Entstehung von kPEK und Basaliomen der Haut ist abgesehen von dem Syndrom EV noch unklar. In bis zu 50 % der kPEK immunkompetenter Patienten und in über 90 % der kPEK immunsupprimierter Organempfänger wurde BetaHPV-DNA nachgewiesen. Seroepidemiologische Untersuchungen weisen auf ein erhöhtes Hautkrebsrisiko infolge von BetaHPV-Infektionen hin.

**Immunantwort**

Antikörper bilden sich langsam, die Titer bleiben in der Regel niedrig und nicht alle Infizierten entwickeln Antikörper.

**Differenzialdiagnose**

Zum Teil muss an Mollusca contagiosa (durch ein Pockenvirus verursacht) und andere Hautveränderungen gedacht werden.

**2. Benigne und maligne Kopf- und Halstumoren****Synonym(e)**

Papillome und Karzinome der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx, der Konjunktiva, Focale epitheliale Hyperplasie Heck.

**Inkubationszeit**

► Erkrankung 1

**Leitsymptome**

Anhaltende Heiserkeit bei Larynxpapillomen.

**Symptome**

Larynxpapillome, induziert durch HPV6 oder HPV11, zeigen eine bimodale Altersverteilung. Bei Kindern bis zu 5 Jahren treten Larynxpapillome gewöhnlich multipel auf und können lebensbedrohlich sein, wenn aufgrund üppigen Wachstums die Atemwege verlegt werden. Häufige Rezidenzen nach chirurgischer Entfernung (rekurrierende respiratorische Papillomatose RRP). Maligne Entartung extrem selten. Solitäre Larynxpapillome, die im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auftreten, stellen im Gegensatz zur RRP eine Präkanzerose dar.

**Pathophysiologie**

► Erkrankung 1 und 4

Während die Bedeutung von HPV bei der Entstehung maligner Kopf/Halstumoren im Allgemeinen noch unklar ist, gilt die karzinogene Rolle von HPV16 im Oropharynx als gesichert. Insbesondere ist etwa die Hälfte der Tonsillenkarzinome mit HPV16 assoziiert.

**Immunantwort**

► Erkrankung 3

**3. Benigne anogenitale Läsionen****Synonym(e)**

Feigwarzen, spitze Kondylome, Condylomata acuminata, Buschke-Löwenstein-Tumor.

**Inkubationszeit**

Im Mittel 3 Monate (Spannbreite von 3 Wochen bis zu 8 Monaten).

**Leitsymptome**

Fleischfarbene bis weißlich-gräuliche, hyperkeratotische, exophytische Genitalwarzen, können einzeln oder multipel und konfluierend auftreten.

**Symptome**

Exophytische Genitalwarzen treten auf am Penis, an der Vulva, am Introitus vaginae, am Perineum und perianal. Vorwiegend sind jüngere, sexuell aktive Personen betroffen und häufig findet man sie auch bei deren Geschlechtspartnern. Sie sind meist verursacht durch HPV6 oder 11. Kondylome sind in der Regel gutartig. Sie können sehr selten zu so genannten Buschke-Löwenstein-Tumoren entarten, bei denen es sich um sehr große Plattenepithelkarzinome ohne Neigung zur Metastasierung handelt.

**Pathophysiologie**

► Erkrankung 1

**Immunantwort**

Der epitheliale Vermehrungsort von PV bedingt einen minimalen Kontakt zum Immunsystem und erleichtert dadurch die Etablierung von chronischen Infektionen. Infizierte bilden in den meisten Fällen Antikörper gegen frühe und späte Proteine des Virus, die über mehrere Jahre persistieren können. Antikörper gegen das Kapsidprotein L1 können das Virus neutralisieren und so vor einer Reinfektion mit dem gleichen HPV-Typ schützen. Bei der Tumorrogression spielt wahrscheinlich die zellvermittelte Immunität eine entscheidende Rolle. CD8<sup>+</sup>, zytotoxische T-Zellen, natürliche Killerzellen und Makrophagen infiltrieren HPV-induzierte Tumoren bei Regression.

**Differenzialdiagnose**

Syphilitische Condylomata lata und physiologische Papillae coronae glandis.

**4. Anogenitale Krebsvorstufen und anogenitale Karzinome****Synonym(e)**

Cervikale (CIN), vaginale (VAIN), vulväre (VIN), anale (AIN), penile (PIN) intraepitheliale Neoplasien; Zervixkarzinome, Vagina-, Vulva-, Anal-, Peniskarzinome.

**Inkubationszeit**

Das Intervall zwischen HPV-Infektion und Karzinomentstehung liegt im Mittel bei 10–20 Jahren, kann aber in Einzelfällen nur wenige Monate betragen.

**Leitsymptome**

Milde Dysplasien und Vorstufen des Zervixkarzinomes verursachen keine Symptome. AIN stellen sich klinisch als rötliche bis bräunliche, leicht erhabene Papeln, als erythematöse, leicht erosive oder schuppige Maculae, als flache weißliche Läsionen oder als weißlich-graue, exophytische, hyperkeratotische Läsionen dar. Patienten mit AIN können über Juckreiz, Brennen, Missempfindungen, Schmerzen oder Fremdkörpergefühl im Analbereich klagen. AIN können aber auch asymptomatisch verlaufen.

## Symptome

Zervixkarzinome sind meist Plattenepithelkarzinome und entstehen in der so genannten Transformationszone, dem Übergangsbereich vom mehrschichtigen Plattenepithel der Exozervix zum einschichtigen Zylinderepithel der Endozervix. Die selteneren Adenokarzinome liegen endozervikal und werden deshalb oft erst spät erkannt.

Die Dysplasien der Gebärmutterhalsschleimhaut (zervikale intraepitheliale Neoplasien CIN) gelten als Vorläufer des Zervixkarzinoms. Milde Dysplasien können transiente, spontan abheilende Veränderungen nach Infektionen mit HPV6, 11 und verwandten Viren sein. Läsionen, die durch Infektionen mit HPV16, HPV18 oder verwandten Viren verursacht wurden, können sich zum Teil rasch zu schweren Dysplasien weiter entwickeln und schließlich maligne entarten. Im Verlauf der Karzinogenese werden normal differenzierende Epithelzellen in zunehmendem Maße durch undifferenzierte Keratinozyten vom Basalzelltyp ersetzt. Je nach Anteil undifferenzierter Zellen im Epithel unterscheidet man milde, mäßige und schwere Dysplasien, CIN1, 2 und 3 oder geringgradige und schwergradige „Squamous intraepithelial lesions“ (SIL). Jedes CIN-Stadium kann sich spontan zurückbilden, jedoch geschieht dies mit zunehmendem Schweregrad immer seltener. HPV-DNA findet man in fast 100 % der Zervixkarzinome. Am häufigsten liegt HPV16 vor, gefolgt von HPV18, HPV45 und HPV31. Dysplastische Vorstufen verschiedenen Schweregrades werden auch durchlaufen ehe Anal-, Vulva-, Vagina- und Peniskarzinome entstehen. Nahezu alle Analkarzinome tragen Hochrisiko-HPV-DNA. Die HPV-DNA-Prävalenz in Vulva-, Vagina- und Peniskarzinomen liegt niedriger und überschreitet in vielen Untersuchungen nicht 50 %. Intraepitheliale Neoplasien der Vagina, der Vulva und des Penis entarten seltener zu Karzinomen.

## Pathophysiologie

Die Dysplasien sind Folge einer persistierenden Infektion des Anogenitaltraktes. Eine HPV-Infektion ist notwendig, jedoch nicht ausreichend als Ursache für das Zervixkarzinom. Kofaktoren sind Rauchen, Multiparität, langfristige Einnahme von oralen Kontrazeptiva und bestimmte HLA-Klasse-II-Allele. Die persistierende Expression viraler Onkogene scheint für die Aufrechterhaltung des malignen Phänotyps verantwortlich zu sein.

## Immunantwort

► Erkrankung 3

## Differenzialdiagnose

Wichtig ist die Differenzierung intraepithelialer Neoplasien von invasiven Karzinomen.

## Diagnostik

### Untersuchungsmaterial

Abstriche in PBS/0,05 % Merthiolat tiefgefroren oder Paraffin eingebettete Biopsien.

### Diagnostische Verfahren

Warzen und Kondylome werden üblicherweise klinisch diagnostiziert. Anogenitale HPV-Infektionen werden neben klinischer Untersuchung, Essigsäureapplikation und Kolposkopie/Anoskopie auch durch Labormethoden diagnostiziert. Zervixabstriche werden zytologisch nach Papanicolaou (Pap I–V) oder der Bethesda-Klassifikation („Atypical squamous cells of undetermined significance“ (ASCUS), „Low grade“ SIL, „High grade“ SIL und Karzinom) beurteilt. Zervixbiopsien werden histologisch in CIN 1–3, Carcinoma in situ und invasives Zervixkarzinom eingeteilt. Die Diagnose einer HPV-Infektion erfolgt durch den HPV-DNA-Nachweis in Abstrichen durch PCR oder Hybridisierungstests (Hybrid Capture<sup>2</sup> Test).

### Befund/Interpretation

Beim Nachweis von DNA genitaler Hochrisiko-HPV-Typen im Genitalbereich sind kürzere Intervalle zwischen den Kontrolluntersuchungen angezeigt.

## Therapie

### Therapeutische Maßnahmen

Bei ausbleibender Spontanregression lassen sich HPV-induzierte Tumoren durch chirurgische Abtragung (Kryotherapie, Kürettage, Skalpell, Schere, Elektrochirurgie, Loop-Exzision, CO<sub>2</sub>-Laser, Nd-YAG-Laser) oder durch chemische Zerstörung (z. B. Trichloressigsäure, Podophylloxin, Salizylsäure, Vitamin-A-Säure, Glutaraldehyd u. a.) entfernen. Ferner bringt eine Immuntherapie (Interferone lokal oder systemisch, Imiquimod) sehr gute Therapieerfolge bei anogenitalen Warzen und oberflächlichen Basaliomen. Besonders schwierig gestaltet sich die Therapie der HPV-Läsionen bei Immunsupprimierten (große Ausdehnung, sehr hohe Rezidivrate) und der RRP. Für die RRP wird die intraläsionale Injektion von Interferon alpha oder Cidofovir, die systemische Gabe von Interferon, die chirurgische Entfernung oder eine Kombination aus operativer Entfernung und Interferon-Injektion angewandt, wobei bei allen Therapiemodalitäten Rezidive vorkommen.

## Epidemiologie

### Verbreitung

Papillomviren treten weltweit auf. Hautwarzen sind bei Kindern und Jugendlichen weit verbreitet. Bei 10–30 % junger Erwachsener lässt sich HPV-DNA im Anogenitalbereich nachweisen. Die zervikale HPV-Prävalenz variiert je nach Alter und sozialer Herkunft der Frauen international zwischen 3 % und über 50 %. Sie liegt in Deutschland bei ca. 7 %. Der Gipfel der

HPV-Prävalenz liegt bei Frauen zwischen 15 und 25 Jahren und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Das Zervixkarzinom ist weltweit gesehen die dritthäufigste Krebserkrankung der Frau. In Deutschland ist nach Einführung des Pap-Abstrich-Screenings die Inzidenz des Zervixkarzinoms stark gesunken und stellt hier 4 % aller Krebserkrankungen bei Frauen dar. Die Infektion mit BetaHPV erfolgt sehr früh im Leben und nahezu alle Menschen tragen BetaHPV-DNA auf ihrer Haut.

### Wirtsbereich / Reservoir

Das Wirtsspektrum von Papillomviren *in vivo* und *in vitro* ist sehr eng. HPV befällt nur den Menschen. Neben ihrer Wirtsspezifität weisen HPV auch eine strenge Gewebespezifität auf. So sind Infektionen mit genitalen HPVs in der Regel auf die Schleimhaut begrenzt, während BetaHPV bevorzugt die verhornende Haut infizieren. Als Reservoir für BetaHPV gelten Haarballge.

### Risikogruppen

Frühe sexuelle Aktivität und viele Partner erhöhen das Risiko einer HPV-Infektion im Genitalbereich. Einen wichtigen Risikofaktor stellt eine endogene oder induzierte Immunschwäche dar. Immunsupprimierte Transplantatempfänger entwickeln vermehrt persistierende, HPV-induzierte Tumoren. Papillome entstehen multifokal und rezidivieren häufig nach Therapie. Benigne Tumoren entarten rascher als bei immunkompetenten Patienten. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Organtransplantierte ein bis zu 100fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kPEK. HIV-infizierte Männer und Frauen tragen ein deutlich erhöhtes Risiko, ein Anal- bzw. ein Zervixkarzinom zu entwickeln.

### Transmission/Vektoren

Papillomviren können durch direkten Hautkontakt, Autoinokulation, durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen, sexuell oder perinatal übertragen werden. Genitale HPV zählen zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Erregern. Perinatale Infektionen mit HPV6 oder HPV11 während der Entbindung durch einen infizierten Geburtskanal können zu Larynxpapillomen beim Kind führen. Allerdings ist die Krankheit selten.

### Prävention / Impfstoffe

Genitale HPV-Infektionen lassen sich durch sexuelle Abstinenz, Monogamie und den Gebrauch von Kondomen vermeiden oder reduzieren. Da CIN und frühe Stadien des Zervixkarzinoms keine Symptome verursachen, ist die regelmäßige Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen von entscheidender Bedeutung für die Früherkennung. Es wurden prophylaktische HPV-Impfstoffe aus so genannten „Virus like particles“ (VLPs) entwickelt. VLPs sind DNA-freie, nicht infekti-

öse Viruskapside (bestehend aus L1-Proteinen), die gentechnologisch in Hefe oder Insektenzellkulturen hergestellt werden. In den Ländern der Europäischen Union sind zwei Impfstoffe zugelassen, die L1-VLPs von HPV16, 18, 6 und 11 bzw. VLPs von HPV16 und 18 enthalten. In den Zulassungsstudien schützten sie immunisierte Frauen bis zu 100 % vor persistierenden Infektionen, Dysplasien und den Krebsvorstufen, die auf die im Impfstoff abgedeckten Typen zurückzuführen sind. In Deutschland wird die Impfung für alle Mädchen von 12 bis 17 Jahren empfohlen. Der Impfschutz ist grundsätzlich typspezifisch, aber eine begrenzte Kreuzprotektion besteht bezüglich der mit HPV16 und HPV18 nahe verwandten Typen HPV31 bzw. 45. Infektionen anderer Hochrisiko-HPV-Typen werden kaum oder nicht verhindert. Deshalb ist die Teilnahme an den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen trotz Impfung unbedingt notwendig.

### Meldepflicht

HPV-Infektionen stellen keine meldepflichtige Erkrankung dar.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Virologie der Universität zu Köln, Fürst-Pückler-Straße 56, 50935 Köln (Ansprechpartner: Prof. Dr. H. Pfister, Prof. Dr. U. Wieland; Tel.: 0221-478-3900, Fax: 0221-478-3902 E-mail: herbert.pfister@uk-koeln.de; ulrike.wieland@uni-koeln.de) <http://cms.uk-koeln.de/virologie>

#### Web-Adressen

- Internationale Papillomavirus Society: <http://www.ipvsoc.org/>
- HPV Seite des National Cancer Institute: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov/hpv>

#### Schlüsselliteratur

1. Gross GE, Barasso R (1997) Human Papilloma Virus Infection – A clinical atlas. Ullstein Mosby Verlag, Berlin-Wiesbaden
2. Howley PM, Lowy DR (2007) Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM (Hrsg) Fields Virology, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 2299–2354
3. Pfister H (2008) HPV und Neoplasien der Haut. Der Hautarzt 59:26–30
4. Schiller JT, Lowy DR (2010) Vaccines to prevent infections by oncoviruses. Annu Rev Microbiol 64:23–41
5. Zur Hausen H (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2:342–350

## Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

NURITH J. JAKOB

### Erreger

Humane T-Zell lymphotrope Viren (HTLV)

### Synonym(e)

Primate T-Lymphotropic virus 1, Primate T-Lymphotropic virus 2, Primate T-Lymphotropic virus 3, Humanes T-Zell Leukämie Virus Typ 1 (HTLV-1), Humanes T-Zell Leukämie Virus Typ 2 (HTLV-2).

### Erregerspezies

*Bovine Leukemia Virus* (BLV), *Simian T-Cell Leukemia Virus* (STLV)

### Taxonomie

HTLV-1 ist in der Subfamilie *Orthoretrovirinae* ein Mitglied des Genus *Deltaretrovirus*, der Familie *Retroviridae* klassifiziert. HTLV-2 ist ein verwandtes Retrovirus mit einer Sequenzhomologie von ca. 65 %.

### Historie

HTLV-1 wurde von Poiesz und Mitarbeitern im Jahre 1980 aus einer Zelllinie isoliert (HUT-102), die von einem Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom stammte. HTLV-2 wurde 1982 von R. C. Gallo am NIH in Bethesda in einer T-Zelllinie (Mo-T) aus einem Patienten mit Haarzell-Leukämie identifiziert und aufgrund von serologischer Kreuzreaktivität als eng verwandt mit HTLV-1 eingestuft. HTLV-3 und HTLV-4 wurden 2005 im ländlichen Kamerun entdeckt. Sie wurden vermutlich über Bisse und Kratzer von Affen auf Menschen übertragen. HTLV-3 ähnelt STLV-3 (*Simian T-Lymphotropic virus-3*). HTLV-4 ähnelt keinem bekannten Virus. Bis jetzt ist nicht bekannt, ob weitere Transmissionen erfolgt sind und diese Viren Krankheiten auslösen können.

### Morphologie

HTLV bildet sphärische Viruspartikel mit einem Durchmesser von 80–100 nm. Das Nukleokapsid ist konzentrisch und umgeben von einer Virushülle (Phospholipidmembran). Der Viruskern wird vom Nukleokapsidprotein p15, dem Kapsidprotein p24 und dem Matrixprotein p19 gebildet, die wie bei anderen Retroviren 2 Kopien der viralen RNA umgeben. Auf der Virusmembran befinden sich die Hüllproteine gp46 und das membranständige p21. Die Virionen sind sehr stark zellassoziert.

### Genom

Das Einzelstrang (+)-RNA-Virusgenom hat eine Länge von 8567 nt (NC\_001435) und ist linear mit einem GC-Gehalt von 53 %. Es kodiert wie bei allen Retroviren die *Gag* (Pr55) (Strukturproteine des Viruskerns), *Pol* (Reverse Transkriptase, Protease und Integrase) und *Env* (Hüllproteine) Genprodukte.

HTLV-1 und HTLV-2 haben eine ähnliche Genomstruktur und haben ca. 65 % Homologie in der Nukleotidsequenz.

Charakteristisch für HTLV ist ein Bereich 3' von *Env*. In diesem Bereich kodiert das jeweils zweite Exon der beiden regulatorischen Proteine *Tax* (p40) und *Rex* (p27). *Tax* ist ein multifunktionelles Protein, welches für die Transformation durch HTLV-1 nötig ist. Es interagiert mit einer Reihe von Transkriptionsfaktoren und Molekülen, die in dem „Signal transduction pathway“ involviert sind. So erfolgt die Hochregulierung der Transkription von *Tax* oder die Transaktivierung durch die CREB/ATF, NF- $\kappa$ B und die SRF/AP-1 Wege. Der LTR von HTLV-1 enthält neben der Bindungsstelle für *Tax* einige weitere Sequenzelemente, die von zellulären Transkriptionsfaktoren, z. B. CREB, SP-1, AP-2 und NF-1 gebunden werden. Weiterhin erfolgt eine potente Aktivierung von Cyclin D und CDKs 4 und 6, die zu einer G1-Progression führen und einen Eintritt in die S-Phase auslösen. *Rex* verstärkt ähnlich wie HIV-1 *Rev* den nukleo-zytoplasmatischen Transport von ungespleißten und einfach gespleißten viralen Transkripten. P12, ein weiteres Protein, spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der viralen Pathogenese, da es bei der NFAT-Aktivierung involviert ist.

HTLV-1: NC\_001435, AF033817; HTLV-2: NC\_001488; STLV: NC\_001815,

### Vermehrung

HTLV-1 infiziert *in vivo* und *in vitro* verschiedene Zelltypen. *In vivo* sind im Wesentlichen CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten infiziert, daneben aber auch B-Lymphozyten, Endothelzellen, Gliazellen sowohl humanen als auch nicht-humanen Ursprungs. Auch *in vitro* lassen sich verschiedene Zellen infizieren, allerdings tritt eine immortalisierende Wirkung nur bei T-Zellen auf. Nach der Infektion der Zelle wird das RNA-Genom in DNA umgeschrieben und diese integriert in die chromosomale DNA. Somit besteht eine lebenslange Infektion der Zelle und dies wird auch an die nachfolgenden Generationen weitergegeben. Die mitotische Teilung der infizierten Zellen ist wohl die Haupttroute der Expansion von HTLV-1.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das trans-aktivierende *tax*-Protein von HTLV beeinflusst nicht nur den eigenen, sondern auch heterologe zelluläre Promotoren und wirkt dadurch transformierend. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Transaktivierung des Interleukin-2 (IL-2) und des IL-2-Rezeptor-Promoters durch *tax*. Auf diese Weise wird eine autokrine Schleife etabliert, die die infizierten Zellen zur kontinuierlichen Proliferation anregt. Neben IL-2 werden auch noch weitere Zytokine und Wachstumsfaktoren induziert. Darüber hinaus besitzen auch inaktivierte HTLV-Virionen bereits eine mitogene Wirkung auf T-Lymphozyten, ohne dass diese infiziert werden müssten. Im Gegensatz zu HTLV-1 infiziert

HTLV-2 wahrscheinlich vorwiegend CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten.

## Erkrankungen

### 1. Adulte T-Zell-Leukämie (ATL)

#### Synonym(e)

Adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL).

#### Inkubationszeit

Ca 20–40 Jahre.

#### Leitsymptome

Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme (B-Symptomatik), Hyperkalzämie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie.

#### Symptome

Die ATL kann unterteilt werden in 4 Verlaufsformen: (a) pre-ATL (b) chronische ATL (c) ATL vom Lymphom-Typ und (d) akute ATL. Die pre-ATL ist charakterisiert durch das Auftreten von abnormen Lymphozyten und/oder einer Leukozytose, die chronische ATL als eine weniger aggressive Form der akuten ATL durch Hautläsionen, eine geringe Zahl an leukämischen Zellen im peripheren Blut und das Fehlen einer viszeralen Beteiligung und die akute ATL durch Hautläsionen, eine starke Leukozytose infolge leukämischer Zellen, Eosinophilie, Neutrophilie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie. Darüber hinaus können Knochenläsionen, ein erhöhter Kalzium-, LDH- und Bilirubin-Spiegel im Blut sowie Immundefizienz mit opportunistischen Infektionen auftreten.

#### Pathophysiologie

ATL ist eine aggressive Tumorerkrankung von erwachsenen CD4<sup>+</sup>-T-Zellen. Als Hauptmechanismus in dem leukämischen Prozess wird die Transaktivierung angenommen und nicht die insertionale Aktivierung oder onkogene Transduktion, wie sie bei vielen Tierleukämien, die durch Retroviren ausgelöst werden, vorkommen. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die Transaktivierung des Interleukin-2 (IL-2) und des IL-2-Rezeptor-Promoters durch *tax*. Der Manifestationsindex der mit der Adulten T-Zell Leukämie (ATL) bei HTLV-1 infizierten Personen ist relativ gering (etwa 2–3 % über die gesamte Lebenszeit). In Japan beträgt das Risiko 6,6 % für Männer und 2,1 % für Frauen eine ATL bei einer HTLV-1 Infektion zu entwickeln. Die mittlere Überlebenszeit der akuten Form der ATL beträgt 6 Monate.

#### Immunantwort

Die Mehrzahl der Infizierten zeigt eine ausgeprägte CTL-Antwort, die überwiegend gegen *Tax* gerichtet ist. Die Antikörperantwort ist vorwiegend gegen Gag und Env gerichtet. In 50 % aller Infizierten treten auch *Tax*-Antikörper auf. Es besteht eine negative Korrelation zwischen HLA-A\*02 und der Viruslast.

#### Differenzialdiagnose

Andere Leukämien (z. B. Akute myeloische Leukämie (AML) M1–7, Akute lymphatische Leukämie (ALL), Chronisch myeloische Leukämie (CML), Osteomyelosklerose sowie entzündliche Prozesse (z. B. Mononukleose, leukämoide Reaktion bei chronischen Eiterungen, Sepsis) müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

### 2. HTLV-1-assoziierte Myelopathie (HAM)/Tropisch-Spastische Paraparese (TSP)

#### Synonym(e)

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).

#### Inkubationszeit

Die Inkubationszeit scheint kürzer als bei der ATL zu sein. Bei bluttransfusionsassoziiierter TSP kann die Inkubationszeit nur wenige Monate betragen.

#### Leitsymptome

Myelopathische Symptome wie spastische Paraparese, Blasen-Mastdarmstörungen sowie Sensibilitätsstörungen der unteren Extremität.

#### Symptom(e)

Hyperreflexie, Spastik der unteren Extremität, Gangataxie, Schwäche der Beine, Reduktion bis Aufhebung des Vibrationsempfindens, Rückenschmerzen.

#### Pathophysiologie

Die Hautanzahl infizierter Individuen bleibt lebenslang asymptomatische Überträger. Ca. 0,25–3,8 % entwickeln HAM/TSP. Vor allem ist eine Degeneration der Hinterstränge feststellbar, jedoch können auch weitere Regionen des Rückenmarks befallen sein, wobei der thorakale Anteil hauptsächlich betroffen ist. Inflammatorische Veränderungen wie perivaskuläre und parenchymale lymphozytische Infiltrate (CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen) in der weißen und grauen Substanz sowie aktivierte Mikroglia und Gliose der weißen Substanz.

Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen HTLV-1 und einer Reihe weiterer Erkrankungen diskutiert (z. B. B-Zell CLL, HTLV-1-assoziierte Uveitis, Arthritis, Alveolitis, Myositis sowie eine Form der chronischen Polyarthrititis).

#### Immunantwort

Das *Tax*-Gen kodiert für ein Protein, welches die virale Transkription aktiviert sowie eine Anzahl von humanen Genen transaktiviert. Das *Tax*-Protein enthält immundominante Epitope der MCH-Klasse I, daher zeigt die Mehrzahl der Infizierten eine ausgeprägte CTL-Antwort, die überwiegend gegen *Tax* gerichtet ist. Die Antikörperantwort ist vorwiegend gegen Gag und Env gerichtet. In 50 % aller Infizierten treten auch *Tax*-Antikörper auf. Es besteht eine negative Korrelation

tion zwischen HLA-A\*02 und der Viruslast. Dies impliziert, dass Tax-Peptide durch HLA-A\*02 präsentiert werden und dass eine starke CTL-Antwort gegen TSP/HAM schützt.

### Differenzialdiagnose

Andere entzündliche Prozesse wie z. B. Borreliose, Neuroleues, HIV-Myelopathie sowie neurodegenerative Erkrankungen wie die primäre Lateralsklerose, primär progressive Encephalomyelitis disseminata, Hereditäre spastische Paraplegien, Vitamin-B12-Mangel sowie tumorinduzierte (z. B. spinale Tumoren, Metastasen) spinale Prozesse müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

### 3. Atypische Haarzell-Leukämie

#### Leitsymptome

Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme (B-Symptomatik), Splenomegalie, periphere Panzytopenie.

#### Symptome

Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme (B-Symptomatik).

#### Pathophysiologie

Obwohl HTLV-2 aus einer Zelllinie von einem Patienten mit atypischer Haarzell-Leukämie (vom T-Zell-Phänotyp) stammt, ist die Assoziation von HTLV-2 mit dieser Erkrankung bisher nicht gesichert. Ähnliches gilt für andere Leukämieformen bzw. Tumoren, sodass eine Krankheitsassoziation für HTLV-2 im Gegensatz zu HTLV-1 bislang nicht mit Sicherheit bewiesen ist.

#### Immunantwort

Nicht genau bekannt.

#### Differenzialdiagnose

Andere Leukämien, idiopathische Myelofibrose, aplastische Anämie sowie entzündliche Prozesse müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

EDTA-Blut, Serum, Liquor (bei Haarzell-Leukämie).

#### Diagnostische Verfahren

**Adulte T-Zell-Leukämie:** Da eine monoklonale Integration von HTLV-1 in allen ATL-Patienten gefunden wurde, sollte ein Nachweis mittels PCR oder Southernblot erfolgen.

Die Kombination einer Seropositivität für HTLV-1 und histologisch/zytologisch bewiesene periphere T-Zell Malignität (mind. 5 %) spricht für die Diagnose einer ATL.

Histologisch pathognomonisch sind die so genannten „flower-cells“. Sie haben polylobuläre Nuclei, homogenes Chromatin, kleine oder nicht vorhandene Nucleoli und agranuläres und basophiles Zytoplasma.

**Tropisch-Spastische Paraparese:** Die Diagnose einer HAM/TSP ist bei fehlenden eindeutigen Biomarkern eine Herausforderung. Am wahrscheinlichsten wird eine Krankheitsassoziation sowie eine Korrelation zur Schwere der Erkrankung mit der Viruslast dem „proviral load“ postuliert. Die Viruslast wird mit Hilfe der Real-Time PCR in peripheren mononukleären Zellen (PBMC) bestimmt.

Im Liquor können Antikörper gegen HTLV-1 sowie atypische Lymphozyten nachweisbar sein.

Am ehesten geliegt der Nachweis mittels PCR von HTLV-1 in peripheren mononukleären Zellen (PBMC) – es wird kaum zellfreies Virus im Plasma von Patienten gefunden. Mittels MRT sind periventrikulär im Gehirn sowie im thorakalen Rückenmark Demyelinisierungen diagnostizierbar.

**Atypische Haarzell-Leukämie:** Zum Screening werden ELISA oder Agglutinations-Tests verwendet, die gegen HTLV-1/2 gerichtete Antikörper nachweisen. Die PCR eignet sich auch für die Differenzierung zwischen HTLV-1 und HTLV-2.

#### Befund / Interpretation

Die Antikörper-Titer sind im Vergleich zu HIV niedrig, weshalb die Tests eine hohe Sensitivität aufweisen müssen. Kompetitive ELISAs oder RIAs sind in der Lage, zwischen HTLV-1 und HTLV-2 zu unterscheiden, was im Hinblick auf die unterschiedliche Prognose von Bedeutung ist. Als Bestätigungstest finden der Western-Blot und die Polymerasekettenreaktion (PCR) aus Lymphozyten-DNA Anwendung. Zur Bestimmung der Viruslast kommt auch die Real-time-PCR in Frage.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

**Adulte T-Zell-Leukämie:** Eine Therapie wird wegen des niedrigen Manifestationsindex nur bei den subakuten und akuten Formen der ATL durchgeführt.

Es existieren bestimmte Strategien in Abhängigkeit des Tumorstadiums bezüglich der Chemotherapie. Es existieren u. a. Kombinationen von Zidovudin, Interferon-alpha, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon. Weiterhin kann, wenn möglich, an eine Hematopoetische Stammzelltransplantation gedacht werden.

**Tropisch-Spastische Paraparese:** Bei TSP wurden mit unterschiedlichem klinischen Erfolg Behandlungsversuche mit Kortikosteroiden, alpha- und beta-Interferon, humanem Gammaglobulin, Plasmapherese sowie Daclizumab (humanisiertes anti-Tac) unternommen.

**Atypische Haarzell-Leukämie:** Bei der Haarzell-Leukämie erfolgt die Therapie erst bei klinischer Symptomatik wie erhöhter Infektanfälligkeit, symptomatische Splenomegalie und klinisch relevanter Panzytopenie.

#### Resistenz

Da über den Einsatz von Zidovudin erst vor kurzem



berichtet wurde, ist über mögliche Resistenzentwicklung bisher nichts bekannt ist. In Anbetracht der geringen Mutationsrate ist die Resistenzentwicklung aber wahrscheinlich wesentlich niedriger als bei HIV-1.

## Epidemiologie

### Verbreitung

HTLV-1 ist weltweit verbreitet, tritt jedoch vorwiegend in Südapan (15–30 %), der Karibik (3–6 %), Zentralafrika, Teilen Südamerikas, Mittlerer Osten, Melanesien, Solomon-Inseln und Äquatorialafrika auf. Auch innerhalb dieser Endemiegebiete ist die Verteilung von HTLV-1 regional und lokal sehr unterschiedlich. Die Gesamtzahl der HTLV-1-Infizierten wird auf 20 bis 40 Millionen geschätzt. HTLV-2 ist vorwiegend verbreitet unter Drogenabhängigen sowie nord- und auch südamerikanischen Indianern. Im Vergleich zu HTLV-1 ist die Inzidenz weltweit wahrscheinlich relativ gering.

### Wirtsbereich / Reservoir

Der natürliche Wirt von HTLV-1 und HTLV-2 ist der Mensch.

### Risikogruppen

In Endemiegebieten sind die Risikogruppen entsprechend dem Infektionsmodus vorwiegend Neugeborene von HTLV-1-infizierten Müttern, ungeschützter Geschlechtsverkehr, Drogenabhängige sowie Personen, die infizierte Bluttransfusionen erhalten. Risikogruppen für HTLV-2 sind Drogenabhängige sowie nord- und südamerikanische Indianer.

### Transmission / Vektoren

HTLV-1 wird durch sexuelle Übertragung, vertikale Transmission von der Mutter auf das Kind via Muttermilch und parenteral durch infizierte Blutkonserven oder intravenösem Drogenmissbrauch übertragen.

### Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff ist derzeit nicht erhältlich.

### Ausbruchsmanagement

Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich der Gefährdung durch ungeschützten Sexualverkehr, sowie Screening stillender Mütter und Testung von Blutprodukten.

### Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach § 7 des Infektionsschutzgesetzes beim direkten oder indirekten Erregernachweis besteht nicht.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Retroviren: Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Schloßgarten 4, 91054 Erlangen, Tel.: 09131/853563; Fax: 09131/852101

### Web-Adressen

- [www.lymphomainfo.net](http://www.lymphomainfo.net)
- [www.retrovirology.com](http://www.retrovirology.com)
- [www.rki.de](http://www.rki.de)

### Schlüsselliteratur

1. Feuer G, Green PL, (2005) Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene* 39:5996–6004
2. Saito M (2010) Immunogenetics and the Pathological Mechanisms of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, Volume 2010, Article ID 478461, 8 pages
3. Tsukasaki K et al (2009) Definition, Prognostic Factors, Treatment and Response Criteria of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Proposal from an International Consensus Meeting, *Journal of Clinical Oncology* 27(3):453–459

## Humanes B-lymphotropes Virus (HBLV)

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

## Humanes Herpesvirus 1 (HHV-1)

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

## Humanes Herpesvirus 2 (HHV-2)

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

## Humanes Herpesvirus 3 (HHV-3)

- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

## Humanes Herpesvirus 4 (HHV-4)

- ▶ Epstein-Barr-Virus

## Humanes Herpesvirus 5 (HHV-5)

- ▶ Cytomegalievirus

## Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

UTA MEYDING-LAMADÉ, FRANCISCO MARTINEZ-TORRES, WOLFRAM LAMADÉ

### Erreger

### Synonym(e)

Humanes B-lymphotropes Virus (HBLV), Herpesvirus hominis 6.

**Erregerspezies**

Humanes Herpes Virus 6

**Taxonomie**

Genus *Roseolovirus* in der Familie der *Herpesviridae* und der Unterfamilie der *Betaherpesvirinae*. Anhand von Zelltropismus, Antigenität, Nukleotidsequenz und Krankheitsassoziationen werden zwei Varianten, A und B, unterschieden. Die genetische Homologie zwischen diesen beiden Typen beträgt 90 %. Die meisten klinischen Isolate sind vom Typ B. Aufgrund deren verschiedener biologischer Merkmale wird zurzeit diskutiert, ob die HHV-6 Typen A und B zwei unterschiedliche Herpesviren sind und reklassifiziert werden sollten.

**Historie**

HHV-6 wurde erstmals von Salahuddin et al. 1986 bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter Patienten mit „acquired immunodeficiency syndrome“ (AIDS) isoliert und als humanes B-lymphotropes Virus (HBLV) bezeichnet. Aufgrund seiner Morphologie und der eindeutigen Abgrenzbarkeit gegenüber den bekannten Herpesviren erfolgte die Einteilung als humanes Herpesvirus 6. 1988 wurde HHV-6B als häufigster Erreger des Exanthema subitum identifiziert, HHV-6A konnte bislang nicht sicher einem definierten Krankheitsbild zugeordnet werden.

**Morphologie**

Das Virion besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid (90–110 nm) mit 162 Kapsomeren, das das virale Genom (60 nm) beherbergt. Das Tegument umschließt das Kapsid, das wiederum von einer aus Lipiden bestehenden Membranhülle, dem Envelope umgeben ist. Die Oberfläche des Envelope ist mit Glykoproteinen (spikes) bestückt. Der Durchmesser des Gesamtpartikels beträgt 170–200 nm.

**Genom**

(Accession-Nr. des Genoms NC\_001664).

Das Virusgenom umfasst 160–170 kbp linearer doppelsträngiger DNA und kodiert ca. 100 Gene. Es setzt sich zusammen aus einer „Unique Region“ (143 kbp) und flankierenden terminalen repetitiven Sequenzen (13 kbp). Isoformen wie bei Herpes-simplex-Viren gibt es daher nicht. Der mittlere GC-Gehalt beträgt 43 %. Starke Sequenzhomologien innerhalb der Herpesviridae bestehen für ca. 40 Gene, v. a. CMV und HHV-7. Mehr als 20 HHV-6-spezifische Proteine konnten bislang isoliert werden, 9 davon waren Glykoproteine. Acht Proteine sind an der Zellmembran und 6 am Envelope lokalisiert.

**Vermehrung und Inkubationszeit**

Wie alle Herpesviren persistiert HHV-6 nach der Primärinfektion vermutlich ebenfalls lebenslang im Wirt („Latenz“). Ein endgültiger Beweis hierzu steht jedoch

noch aus. Als Persistenzort vermutet man Speicheldrüsen, zirkulierende T-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen und dendritische Zellen.

**Pathogenität, Virulenz und Antigenvariabilität**

Die Virulenz und Kontagiosität des HHV-6 ist sehr hoch, was aus der frühen und hohen Serokonversionsrate abzuleiten ist. HHV-6 hat einen zytopathischen Effekt auf Lymphozyten in Zellkultur, der von jenem durch HHV-7 nicht unterscheidbar ist.

**Erkrankungen****Symptome**

Die Primärinfektion mit HHV-6B erfolgt typischerweise in der frühen Kindheit und manifestiert sich bei 30–60 % der Infizierten als Exanthema subitum (Synonyma: Roseola infantum, kritisches Dreitagefieber). Trotz eines hohen Fiebers (39–41 °C) über 3–5 Tage („Dreitagefieber“) präsentieren sich die Kinder ungewöhnlich symptomarm: milde Pharyngitis, Otitis, zervikale Lymphadenopathie, selten Fieberkrämpfe. Das periphere Blutbild zeigt typischerweise eine Leukopenie mit relativer Lymphozytose. Das Auftreten eines makulopapulösen Hautausschlags mit Betonung des Rumpfes und des Nackens („Roseola infantum“), setzt zeitgleich mit dem Abfiebern ein („Morgenröte der Genesung“) und bildet sich ebenfalls innerhalb von Stunden bis einigen Tagen zurück. HHV-6 wird auch mit mononukleoseähnlichen Erkrankungen sowie mit selbstlimiterenden Hepatitiden, epileptischen Anfällen und Enzephalitiden in Verbindung gebracht, Letzteres mit fatalem Ausgang speziell bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten.

Eine HHV-6(B)-Reaktivierung wird bei ca. 40–50 % aller Patienten nach Knochenmarktransplantation sowie nach Transplantation solider Organe festgestellt. Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation, Interstitielle Pneumonien, Graft versus Host Disease und Enzephalitis nach Knochenmarkstransplantation sowie CMV-Reaktivierung, Abstoßungskrisen und Enzephalitis nach Nierentransplantation werden in Assoziation mit HHV-6 berichtet.

Eine HHV-6-Reaktivierung wurde bei Patienten mit schwerwiegenden Haut-Manifestationen (Exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, Erythema multiforme und Toxische Epidermische Nekrolyse) und Leberbeteiligung, in Assoziation mit beruflicher Trichloroethylen Exposition, beschrieben. Neuere Studien zeigen auch, dass eine häufige Reaktivierung des HHV-6 ebenfalls bei chronisch-entzündlichen Bindegewebskrankungen (ACTD), insbesondere bei der Sklerodermie, nachweisbar ist. Hierbei ist allerdings derzeit unklar, ob HHV-6 als pathogener Faktor zur Entstehung von ACTD oder ACTD zu einer Reaktivierung von HHV-6 bei Patienten führt.

Außerdem wurde vor kurzem berichtet, dass HHV-6-Antigen vermehrt in niedrigmalignen Gliomen bei

Kindern nachzuweisen ist. Die Bedeutung dieses Erregers bei glialen Tumoren ist ebenfalls derzeit Gegenstand der Forschung wie eine Beteiligung von HHV-6 am Chronic Fatigue Syndrom, Multipler Sklerose (MS), Epilepsie, oder an der Entstehung von Malignomen im Allgemeinen.

### Immunantwort

Die humorale Antwort auf HHV-6 ist nur schwach ausgeprägt, virus-neutralisierendes IgM ist nach 5–7 Tagen mit einem Maximum nach 2–3 Wochen nachweisbar. Eine Bedeutung der zellulären Immunantwort für die Kontrolle der Infektion ergibt sich aus den häufigen Reaktivierungen bei Patienten mit Defekten der zellulären Immunität (AIDS, Organtransplantation). Häufig sind virale Ko-Infektionen mit EBV, CMV oder HIV.

### Differenzialdiagnose

Insbesondere CMV- und EBV-Infektion, weiter Masern, Röteln und Erythema infectiosum.

### Diagnostik

#### Diagnostische Verfahren

Das Dreitagefieber stellt eine harmlose Kinderkrankheit dar und kann klinisch diagnostiziert werden. Bei schwerwiegenden Manifestationen mit vermuteter HHV-6-Ätiologie ist die Bestimmung der Viruslast mittels quantitativer PCR möglich. Als Zeichen einer akuten Infektion gilt der Virusnachweis im Serum, Plasma oder Liquor. Bei anderen Materialien (z. B. bronchoalveoläre Lavage, lymphatisches Gewebe) ist die Abgrenzung von der normalen Viruspersistenz schwierig.

**Direkter Virusnachweis:** PCR (nested, nonisotropic, quantitative, multiplexed), Zellkultur, Immunhistochemie, Hybridisierung mittels Southern-Blot.

**Indirekter Virusnachweis:** IFT (Standardtest), EIA, Immunoblot. Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern, allerdings relativ geringe Sensitivität. Eine Serokonversion oder ein positiver IgM-Nachweis sprechen, speziell bei Kleinkindern, für eine frische Infektion. Bei Immunsupprimierten ist die Aussage von HHV-6 Antikörpern sehr gering.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Foscarnet und Ganciclovir werden lediglich für die Behandlung von HHV-6-Enzephalitis empfohlen (HHV-6 Foundation, Herpes Magament Forum). Zurzeit werden klinische Studien durchgeführt, um die Effizienz und Sicherheit der prophylaktischen Therapie mit Ganciclovir bei Transplantationspatienten, darzulegen.

Eine spezifische Therapie für die Primärinfektion im Kindesalter ist nicht indiziert. Da die Diagnose meist erst mit dem Abklingen der Erkrankung gestellt wird,

ist auch der Zeitpunkt einer effektiven antiviralen Therapie meist verpasst. Eine Patientenisolierung ist aufgrund der hohen Durchseuchungsrate in der Bevölkerung nicht notwendig.

### Resistenz

Die *In-vitro*-Sensitivität gegenüber Ganciclovir und Foscarnet konnte nachgewiesen werden. *In vivo* und klinische Daten werden zurzeit untersucht. Es besteht jedoch eine relative *In-vivo*-Resistenz gegenüber Aciclovir: Bei HIV-Patienten unter Aciclovir fand sich ein positiver HHV-6 Nachweis.

### Epidemiologie

#### Verbreitung

Bereits bei Dreijährigen wird eine Seroprävalenz von 90 % gefunden, im Gehirn von Erwachsenen gelingt der Virusnachweis in 80 %.

#### Wirtsbereich / Reservoir

Mensch (DNA-Isolation auch aus Zervikalabstrich, Nabelschnurblut, Epidermis und Gewebe von Spontanaborten) und Lymphozyten von verschiedenen Affenarten.

#### Risikogruppen

Kleinkinder, immunkomprimierte Patienten.

#### Transmission / Vektoren

Die HHV-6-Infektion dürfte über die oropharyngeale Route stattfinden, wofür der hohe Virustiternachweis im Speichel spricht. Weiter ist eine Übertragung durch Bluttransfusionen und Organtransplantationen möglich, aber auch der kongenitale und sexuelle Übertragungsweg wurden beschrieben.

#### Prävention / Impfstoffe

Präventive Maßnahmen sind nicht bekannt. Impfstoffe und spezifische Immunglobuline existieren nicht.

#### Meldepflicht

Keine.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren, Expertenlaboratorien und Web-Adressen

- HHV-6 Foundation <http://www.hhv-6foundation.org>
- International Herpes Management Forum <http://www.ihmf.org>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>
- NKL: Prof. N. Müller-Lantzsch, Inst. für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Abt. Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes: <http://www.uniklinik-saarland.de/virologie>
- EL: Dr. F. Neipel, Inst. für Klinische und Molekulare Virologie, Universität Erlangen: <http://www.viro.med.uni-erlangen.de>

### Schlüsselliteratur

1. Broccolo F, Drago F, Paolino S, Cassina G, Gatto F, Fusetti L, Matteoli B, Zaccaria E, Parodi A, Lusso P, Ceccherini-Nelli L, Malnati MS (2009) Reactivation of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in patients with connective tissue diseases. *J Clin Virol* 46(1):43–46
2. Crawford JR, Santi MR, Thorarinsdottir HK, Cornelison R, Rushing EJ, Zhang H, Yao K, Jacobson S, Macdonald TJ (2009) Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: association of viral antigen in low grade gliomas. *J Clin Virol* 46(1):37–42
3. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E (2005). Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 18:217–245
4. Pellet PE, Dollard SC (2000) Human Herpesviruses 6, 7 and 8. In: Specter S, Hodinka RL, Young SA *Clinical Virology Manual*, 3rd edn. ASM Press, Washington DC
5. Zerr DM (2006) Human herpesvirus 6: a clinical update. *Herpes* 13:20–24

## Humanes Herpesvirus 7 (HHV-7)

UTA MEYDING-LAMADÉ, SANJAY MENON,  
WOLFRAM LAMADÉ

### Erreger

#### Synonym(e)

Herpesvirus hominis 7.

#### Erregerspezies

Humanes Herpes-Virus 7

#### Taxonomie

Genus *Roseolovirus* in der Familie der *Herpesviridae* und der Unterfamilie der *Betaherpesvirinae*. Die genetische Homologie zwischen HHV-6 und HHV-7 beträgt 50–60 %.

#### Historie

HHV-7 wurde erstmals 1990 von Frenkel et al. aus CD4-positiven T-Lymphozyten eines gesunden Erwachsenen isoliert, die in Kultur spontan zytopathogene Effekte aufwiesen. Aufgrund seiner Morphologie und der serologischen und genetischen Abgrenzbarkeit gegenüber HHV-6 erfolgte die Klassifikation als HHV-7.

#### Morphologie

Morphologisch entspricht das HHV-7 dem klassischen Aufbau der humanen Herpesviren. Das Virion (180–200 nm) besteht aus einem ikosaedrischen Kapsid, bestehend aus 162 Kapsomeren und beherbergt das virale Genom. Das Tegument umschließt das Kapsid, das wiederum von einer aus Lipiden bestehenden Membranhülle, dem Envelope umgeben ist. Die Oberfläche ist mit Proteinen, den so genannten „Spikes“, bestückt.

#### Genom

(Accession-Nr. des Genoms NC\_001716).

Das Virusgenom umfasst 140–150 kbp linearer doppelsträngiger DNA. Der Genomaufbau ist identisch mit dem von HHV-6 und setzt sich zusammen aus einer zentralen „Unique Region“ (ca. 133 kbp) und flankierenden terminalen Reiterationen (ca. 6 kbp) in gleicher Orientierung in der Form DR<sub>L</sub>-U-DR<sub>R</sub>. Diese Genomorganisation ist einzigartig bei Herpesviren und ähnelt denen des „Channel Catfish Virus“. Isoformen wie bei Herpes-simplex-Viren finden sich nicht. Der mittlere GC-Gehalt beträgt 43 %. Die Aminosäuresequenzhomologie zwischen HHV-7- und den HHV-6-Varianten beträgt 22–75 %.

#### Vermehrung und Inkubationszeit

Bisher konnte nur in den Speicheldrüsen eine Produktion von HHV-7 nachgewiesen werden. Ob die hohe Rate an Virusnachweis bei Gesunden eine persistierende Infektion oder eine reaktivierte latente Infektion darstellt, ist noch unklar.

#### Pathogenität, Virulenz und Antigenvariabilität

Die Virulenz und Kontagiosität des HHV-7 ist sehr hoch, was aus der hohen und frühen Serokonversionsrate abzuleiten ist. In HHV-7-infizierten Zellkulturen tritt ein Zelltod durch Lyse oder Apoptose ein. Die Antigenvariabilität ist noch Gegenstand der Forschung.

### Erkrankungen

#### Symptome

Die Primärinfektion mit HHV-7 erfolgt typischerweise in der frühen Kindheit, jedoch etwas später als bei HHV-6. Die Mehrzahl der Primärinfektionen geht möglicherweise ohne Krankheitssymptome einher, was aus der serologisch nachgewiesenen hohen Durchseuchung der Bevölkerung abzuleiten ist. Bislang konnte kein Krankheitsbild eindeutig dem HHV-7 zugeordnet werden. HHV-7 wird für knapp 10 % der Exanthema subitum-Fälle verantwortlich gemacht. Bei Immunsupprimierten (z. B. nach Organtransplantation) wird 2–4 Wochen vor Beginn einer CMV-Infektion vermehrt HHV-7 nachgewiesen.

#### Immunantwort

Wie alle Herpes-Viren persistiert das HHV-7 nach Primärinfektion vermutlich lebenslang im Wirt. Als Persistenzort vermutet man neben T-Lymphozyten die Speicheldrüsen und die Epithelien des Oropharynx. Hierfür spricht der Virusnachweis aus Speichel bei 55 % von gesunden Erwachsenen.

#### Differenzialdiagnose

Insbesondere HHV-6-Infektionen.

### Diagnostik

#### Diagnostische Verfahren

**Virusnachweis:** Untersuchungsmaterialien, aus denen HHV-7 isoliert werden konnte, sind T-Lymphozyten, Speichel und Speicheldrüsenbiopsate des Patienten.

**Zellkultur:** Anzuchtung IL-2 stimulierter T-Lymphozyten oder Ko-Kultivierung mit aktivierten Lymphozyten aus Nabelschnurblut. Virusdetektion mit monoklonalen Antikörpern oder quantitativ mittels PCR möglich.

**Serologische Testverfahren:** IFT, EIA und Immunoblot. Es bestehen Kreuzreaktivitäten zu HHV-6.

## Therapie

### Therapeutische Maßnahmen

Eine Therapie ist nicht bekannt. *In vitro* ist HHV-7 sensitiv auf Cidofovir. Eine Patientenisolierung ist nicht notwendig, da ein hoher Durchseuchungsgrad der Bevölkerung vorliegt.

## Epidemiologie

### Verbreitung

Nachweis von HHV-7 bei gesunden Erwachsenen 75 % in den Speicheldrüsen, 55 % im Speichel. Bei HIV-Patienten steigt die Nachweishäufigkeit im Speichel auf 81 %. Serologische Untersuchungen (Immunfluoreszenz, ELISA) zeigen eine hohe Serokonversionsrate im frühen Kindesalter (2–5 Jahre).

### Wirtsbereich / Reservoir

HHV-7 wurde bisher nur bei humanen Proben untersucht.

### Risikogruppe

Kleinkinder, immunkomprimierte Patienten.

### Transmission / Vektoren

Die Übertragung geschieht wahrscheinlich über den Speichel.

### Prävention / Impfstoffe

Präventive Maßnahmen sind nicht bekannt. Impfstoffe und spezifische Immunglobuline existieren nicht.

### Meldepflicht

Keine.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren, Expertenlaboratorien und Web-Adressen

- International Herpes Management Forum <http://www.ihmf.org>
- Nationales Konsiliarlaboratorium: Prof. N. Müller-Lantzsch, Inst. für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Abt. Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes: <http://www.uniklinik-saarland.de/virologie>
- Expertenlaboratorium: Dr. F. Neipel, Inst. für Klinische und Molekulare Virologie, Universität Erlangen: <http://www.viro.med.uni-erlangen.de>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>

### Schlüsselliteratur

1. Lopez C (1993) Human Herpesviruses 6 and 7- molecu-

lar biology and clinical aspects. In: Roizman B, Whitley RJ, Lopez C (eds) The human herpesviruses. Raven Press Ltd, New York

2. Pellet PE, Black JB (1996) Human Herpesvirus 7. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. (eds) Fields Virology, 3rd edn. Lippincott-Raven Publ, Philadelphia
3. Pellet PE, Dollard SC (2000) Human Herpesviruses 6, 7 and 8. In: Specter S, Hodinka L, Young SA Clinical Virology Manual, 3rd edn. ASM Press, Washington DC

## Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

NURITH J. JAKOB

### Erreger

#### Synonym(e)

Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV).

#### Erregerspezies

*Human herpesvirus 8* (HHV-8)

#### Taxonomie

HHV-8 gehört zur Familie der *Herpesviridae* und wird aufgrund von Sequenzhomologien der viralen DNA in das Genus *Rhadinovirus* (gamma-2-Herpesviren) innerhalb der Unterfamilie der *Gammaherpesvirinae* eingeordnet. Im Genus *Rhadinovirus* ist HHV-8 der einzige humanpathogene Vertreter.

#### Historie

Moritz Kaposi beschrieb 1870 einen aggressiven Hauttumor. Aufgrund der zunehmenden epidemiologischen Ausbreitung des Kaposi-Sarkoms (KS) im Zusammenhang mit der HIV-Infektion und AIDS wurde schon früh die Beteiligung eines infektiösen Agens an der Entstehung des Kaposi-Sarkoms vermutet. Interessanterweise wurden schon 1984 herpesvirusähnliche Strukturen mittels EM in den endemischen KS-Läsionen gesehen, aber erst durch ein neues Verfahren (Representational Difference Analysis, RDA) wurden erstmals 1994 von Chang et al. herpesvirusähnliche DNA-Sequenzen in KS-Gewebe von AIDS-Patienten nachgewiesen.

Die DNA-Sequenzen zeigten signifikante Homologien zur Gruppe der Gammaherpesviren, insbesondere zu Herpesvirus Saimiri und Epstein-Barr-Virus. Anschließende epidemiologische Studien mithilfe der PCR-Technologie (Polymerasekettenreaktion) zeigten eine deutliche Assoziation zwischen allen bekannten Formen des Kaposi-Sarkoms und dem neu entdeckten *Humanen Herpesvirus 8* (HHV-8), das daher auch als Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV) bezeichnet wurde. HHV-8 wurde in PBMC (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes), in Körperflüssigkeiten wie Speichel, Samenflüssigkeit, Plasma nachgewiesen sowie im Zusammenhang mit AIDS, wie z. B. dem „Primary Effusion“-Lymphom (PEL) und der multizentrischen Form des Castleman-Lymphoms in Zusammenhang gebracht.

## Morphologie

Die Morphologie von HHV-8 entspricht dem typischen Aufbau eines Herpesvirus. Die Viruspartikel bestehen aus einem strukturierten ikosaedrischen Kapsid, das die virale lineare doppelsträngige DNA beherbergt. Das Kapsid besteht aus 12 Pentons, 150 Hexons und 320 Triplexen in der herpesvirus-spezifischen icosadeltahedralen Anordnung und hat einen Durchmesser von 125 nm und es ist von einem amorphen Protein-Tegument und einer sphärischen Lipidhülle mit Glykoprotein-Fortsätzen umgeben.

## Genom

Das Genom besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA, welches bei der Infektion und dem Verlassen aus der Zelle zirkuliert. Aufgrund der Schwierigkeit zu sequenzierenden GC-reichen terminalen Repeats ist die genaue Längenangabe ungenau. So postulierten Renne et al., 170 kbp. Die Unique Long Region mit ca. 145 kbp beherbergt mindestens 87 offene Leserahmen (ORFs) und wird von zwei GC-reichen terminalen repetitiven Sequenzen von je 801 bp Länge flankiert. Zudem sind fünf interne Repeat-Regionen enthalten. Eine ganze Reihe der ORFs kodiert für Homologe zellulärer Immun- und Wachstumsregulatoren. Ein kausaler Zusammenhang mit der Immunevasion und Tumorinduktion von HHV-8 ist wahrscheinlich.

HHV-8 besitzt ca. 36 Core-Gene, die eine hohe Homologie zu anderen Herpesviren zeigen. Diese beinhalten vor allem Gene zur Genregulation, dem Nukleotidmetabolismus, und der Virusstruktur. HHV-8 besitzt im Gegensatz zu anderen Herpesviren eine große Anzahl an zellulären Genen.

(GenBank Accession-Nummer: AF148805, RefSeq: NC\_009333)

## Vermehrung

Die Replikation von HHV-8 konnte bislang nur *in vitro* nach Induktion des lytischen Replikationszyklus untersucht werden. Die einzelnen Stadien der Genexpression entsprechen denen der übrigen Gammaherpesviren:  $\alpha$  oder Immediate-Early (0–10 h nach Induktion),  $\beta$  oder Early (10–24 h nach Induktion), und  $\gamma_2$  oder Late (48–72 h nach Induktion). In menschlichem Tumorgewebe liegt das virale Genom in der Regel latent vor. Während der Latenz werden nur wenige virale mRNA-Spezies (z. B. v-FLIP, v-Cyclin, LNA-1) und Proteine (z. B. Latent Nuclear Antigen, LANA) exprimiert. Die Reaktivierung von HHV-8 benötigt mindestens das inflammatorische Zytokin INF- $\gamma$ .

## Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Für die onkogene Wirkung von HHV-8 sind eine Reihe von viralen Homologen zellulärer Faktoren wie z. B. Bcl-2, Interleukin 6 (IL-6), Cyclin D, G-Protein-Coupled Receptor (GPCR) und Ribonukleotidreduktase verantwortlich, die den Zellzyklus der Wirtszellen beeinflussen und somit eine abnorme Proliferation bewirken.

Hinzu kommt ein Immunevasionsmechanismus, bei dem HHV-8 die gesteigerte Endozytose und damit die Reduktion von MHC-I-Molekülen (Antigenpräsentation) auf der Oberfläche der infizierten Wirtszellen bewirkt (viraler Faktor: K5 Modulator of Immune Recognition, MIR2). MIR2 bewirkt eine Downregulation von ICAM-1 und B7.2, die für eine adäquate T-Zell-Stimulation nötig sind.

## Erkrankungen

### 1. Kaposi-Sarkom

#### Synonym(e)

Sarcoma idiopathicum multiplex hemorrhagicum, Pseudosarcomatosis haemorrhagica pigmentosa, Retikuloangiomas, Morbus Kaposi; Idiopathisches multiples Pigmentsarkom Kaposi.

#### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

#### Leitsymptome

Hautläsionen, Hauttumore.

#### Symptome

Die Diagnose der Erstinfektion ist aufgrund der geringen Inzidenz und fehlender Charakteristika schwierig. Es wird postuliert, dass es bei der Erstinfektion zu einer Lymphadenopathie, Diarrhoe bis Fatigue und einem lokalen Ausschlag kommen kann. Aufgrund der unterschiedlichen Genese unterscheidet man vier verschiedene Typen des Kaposi-Sarkoms: (i) das klassische (sporadische) Kaposi-Sarkom, (ii) das Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression welches vor allem bei Nierentransplantierten unter Cyclosporin-Behandlung beobachtet wurde, (iii) das afrikanische endemische Kaposi-Sarkom, welches in Afrika schon vor der HIV-Epidemie vorhanden war und als einzige Form öfter bei Frauen und Kindern diagnostiziert wird und (iv) das HIV-assoziierte (epidemische) Kaposi-Sarkom. Klassische Kaposi-Sarkome beginnen meist an den unteren Extremitäten und zeigen im typischen Fall eine langsam aufsteigende Progredienz mit später Beteiligung innerer Organe und kommen vor allem bei älteren Männern der Mittelmeerregion vor. Die drei anderen Formen des Kaposi-Sarkoms zeigen dagegen keine eindeutige Prädisposition und können früh Lymphknoten, Schleimhäute und innere Organe (besonders Lunge und Gastrointestinaltrakt) befallen. Initial entwickeln sich bei allen vier Formen asymptomatische, bräunlich-livide, noduläre bis plaqueartige Effloreszenzen, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. KS können die regionalen Lymphbahnen ummauern, was Ödeme bis hin zu elephantiasischen Anschwellungen im betroffenen Abflussgebiet verursacht. Spontanregressionen führen zu hämorrhagischen Hyperpigmentierungen, Einblutungen zu periläsionalen Verfärbungen (ockergelbe Purpura). Aber auch ausgeprägt hyperkeratotische For-

men, die den Gefäßcharakter der Tumoren völlig verbergen, treten betont an den unteren Extremitäten auf. Oral ist besonders die Schleimhaut des harten Gaumens betroffen. Hier entwickeln sich livide Erytheme, Plaques und Knoten mit Neigung zur Ulzeration. Weniger häufig sind auch Gingiva und Zunge befallen.

### Pathophysiologie

Bei der Tumorgenese spielen die Signaltransduktionswege von VEGF und IL-6 eine wesentliche Rolle. Die genauen Mechanismen der Pathophysiologie sind nicht bekannt.

### Immunantwort

In nahezu allen Kaposi-Sarkom-Patienten sind HHV-8-spezifische Antikörper nachweisbar. Während einer latenten Infektion sind diese hauptsächlich gegen das Latent Nuclear Antigen (LANA) von HHV-8 gerichtet. Durch Immunevasionsmechanismen verhindert HHV-8 die Aktivierung einer zellulären Immunantwort und damit die Remission der Tumoren.

### Differenzialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss an eine Akroangiodermatitis bei chronischer Veneninsuffizienz, Hämangiome, andere Angiosarkome, Angiokeratome, eine bazilläre (epitheloide) Angiomatose, einen Morbus Gougerot-Blum, Melanometastasen aber auch an ein Erythema elevatum et diutinum gedacht werden. Bei überwiegend spindelzelligem Tumorf infiltrat sind die Kaposi-Sarkome weniger livide und können mit diversen hautfarbenen bis bräunlichen Tumoren verwechselt werden (z. B. Histiozytome, dermale Naevuszellnaevi, Lymphome, Melanome, pigmentierte Basaliome). In Zweifelsfällen sollte eine Exzisionsbiopsie zur histologischen Diagnosesicherung erfolgen. Dabei werden makulöse, plaqueförmige und noduläre Formen mit spindelzelligen oder angiomatösen Varianten des Kaposi-Sarkoms unterschieden. Ergänzend ist ein serologischer Nachweis von anti-HHV-8-Antikörpern oder ein direkter Nachweis von HHV-8-DNA mittels PCR in Tumorgewebe oder Vollblut möglich. Beim DNA-Nachweis korreliert die relative Viruslast mit der Schwere der Erkrankung.

## 2. „Primary Effusion“-Lymphom (PEL)

### Synonym(e)

Primäres Ergusslymphom, Body Cavity-Based Lymphoma (BCBL).

### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

### Leitsymptome

Ergusslymphom.

### Symptome

Das „Primary Effusion“-Lymphom ein B-Zell-Lym-

phom ist eine seltene Erkrankung (2 % der NHL), die fast ausschließlich im Zusammenhang mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion auftritt. So ist bei allen Malignitäten bei AIDS das PEL nur in 0,13 % nachweisbar. Es ist charakterisiert durch pleurale, perikardiale oder peritoneale lymphomatöse Ergüsse. In einigen Fällen wurde eine Beteiligung der umliegenden Gewebe wie z. B. Omentum, Lymphknoten, Mediastinum und Lunge beschrieben.

### Pathophysiologie

Die genauen Mechanismen der Pathophysiologie sind nicht bekannt. Eine Beteiligung von Epstein-Barr-Virus (EBV) wird diskutiert.

### Immunantwort

Durch Immunevasionsmechanismen verhindert HHV-8 die Aktivierung einer zellulären Immunantwort und damit die Remission der Tumoren.

### Differenzialdiagnose

Aufgrund des unklaren kausalen Zusammenhangs zwischen HHV-8 und dem „Primary Effusion“-Lymphom steht eine histologische Diagnose im Vordergrund. Ergänzend ist ein serologischer Nachweis der HHV-8-Infektion oder ein direkter Nachweis von HHV-8-DNA in Tumormaterial möglich. Es existiert keine Standardbehandlung und im Allgemeinen ist die Prognose eher schlecht.

## 3. Multizentrisches Castleman-Lymphom

### Synonym(e)

Multicentric Castleman's Disease (MCD), CD.

### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

### Leitsymptome

Angiofollikuläre Hyperplasie.

### Symptome

Die Castleman-Krankheit (CD) ist definiert als Hypertrophie der Lymphknoten mit angio-follikulärer Lymph-Hyperplasie. Multiple Lymphknotenschwellungen mit massiver nicht-klonaler Infiltration von Plasmazellen und Entzündungssymptome mit Fieber, Anämie und Kachexie gekennzeichnet. Diese Symptome werden in einigen Fällen von einer Hepatosplenomegalie begleitet. In HIV-infizierten Patienten geht die benigne Erkrankung häufig in ein Non-Hodgkin-Lymphom über. Die Prävalenz wird aber auf weniger als 1:100.000 geschätzt.

### Pathophysiologie

Die betroffenen Lymphknoten erzeugen einen hohen IL-6-Titer, der durch eine Infektion mit HHV-8 induziert wird. Die Behandlung von Patienten mit humanisiertem Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper zeigte in klinischen Studien vielfach eine kurative Wirkung. Bei

AIDS Patienten ist HHV-8 in 90 % der Fälle nachweisbar, im Unterschied zu 40 % ohne HIV-Infektion.

### Immunantwort

Durch Immunevasionsmechanismen verhindert HHV-8 die Aktivierung einer zellulären Immunantwort und damit die Remission der Tumoren.

### Differenzialdiagnose

Aufgrund des unklaren kausalen Zusammenhangs zwischen HHV-8 und dem multizentrischen Castleman-Lymphom steht eine histologische Diagnose im Vordergrund.

Differentialdiagnostisch muss an eine rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom und angeborenen Immunschwächen gedacht werden. Weiterhin kann die CD als Reaktion auf Malignome, Blutkrankheiten, Impfungen und Lues auf und bei einigen Hautkrankheiten und bei membranöser Glomerulonephritis auftreten.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Gewebebiopsie, EDTA-Blut, Serum, Speichel, Rachenpflüssigkeit.

#### Diagnostische Verfahren

HHV-8-spezifische Nukleinsäuren können entweder durch Nested PCR oder In-situ-Hybridisierung in Gewebebiopsien nachgewiesen werden. Auch ein serologischer Nachweis HHV-8-spezifischer Antikörper gegen das „latente Nukleäre Antigen“ (Immunfluoreszenztest, IFT, LANA-IgG) ist möglich. Die Seropositivität in der Bevölkerung variiert zwischen 5 und 35 %, während sie bei HIV-positiven Patienten zwischen 12 und 50 % beträgt.

#### Befund / Interpretation

Bei der Befundung der verschiedenen HHV-8-assoziierten Tumorerkrankungen steht die klassische Histologie (HE-Färbung) im Vordergrund. Ein Anstieg der Viruslast ist prädiktiv für das Auftreten einer HHV-8-assoziierten Erkrankung in AIDS-Patienten.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Je nach Größe kann bei dem Kaposi-Sarkom und der CD eine chirurgische Exzision, Bestrahlung, oder Chemotherapie mit z. B. Vincristin oder Vinblastin intraläsional erfolgen. Insbesondere wurde ein Rückgang der Kaposi-Sarkome unter HAART-Therapie beobachtet. Bei multizentrischer CD werden Polychemotherapien, z. B. nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) eingesetzt, die aber mit einem hohen Toxizitätsrisiko verbunden sind. IFN-alpha allein oder kombiniert mit Vinblastin oder Etoposid hatte eine günstige Wirkung, der Anti-IL6-Rezeptor-Antikörper und Rituximab bei

HIV- und HHV-8-positiven Patienten sowie spezifische antivirale Medikamente wie Cidofovir oder Ganciclovir sind in Erprobung.

### Resistenz

Nicht bekannt.

### Epidemiologie

#### Verbreitung

Die klassischen Formen des Kaposi-Sarkoms sind seit geraumer Zeit endemisch in Zentralafrika (assoziiert mit Lymphadenopathie v. a. bei Kindern), Osteuropa und Süditalien (v. a. bei Männern nach dem 50. Lebensjahr). Seit 1981 ist eine epidemische Form der HHV-8-assoziierten Tumorerkrankungen durch die Verbreitung von AIDS hinzugekommen, sodass das Kaposi-Sarkom, als „Primary Effusion“-Lymphom, das multizentrische Castleman-Lymphom und somit auch HHV-8 heute weltweit verbreitet sind.

#### Wirtsbereich / Reservoir

HHV-8 wurde bisher nur latent in humanen Kaposi-Sarkomen (vaskuläre Endothelzellen und perivaskuläre spindelförmige Zellen) sowie in humanen B-Lymphozyten nachgewiesen.

#### Risikogruppen

Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass homo- und bisexuelle Männer im Zusammenhang mit AIDS ein um bis zu 100.000fach erhöhtes Infektionsrisiko im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt aufweisen. Allgemein erkrankten Männer drei- bis viermal häufiger als Frauen an einem Kaposi-Sarkom. Das Risiko einer HHV-8-vermittelten Tumorerkrankung ist bei einer gleichzeitigen HIV-Infektion oder iatrogenen Immunsuppression (z. B. im Zusammenhang mit einer Organtransplantation) drastisch erhöht.

#### Transmission / Vektoren

Die Übertragungswege von HHV-8 sind nicht im Detail bekannt. Das gehäufte Auftreten von Kaposi-Sarkomen bei homosexuellen Männern legt jedoch u. a. einen sexuellen Übertragungsweg nahe. Eine iatrogene Übertragung (z. B. bei der Organtransplantation) oder durch unsterile Injektionsnadeln (bei Drogensüchtigen) wurde beschrieben. Eine mögliche Übertragung durch Stechmückenbisse (v. a. bei den endemischen Formen des Kaposi-Sarkoms) wird diskutiert.

#### Prävention / Impfstoffe

Nicht bekannt.

#### Ausbruchmanagement

Nicht bekannt.

#### Meldepflicht

Keine.



## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. Nikolaus Müller-Lantzsch, Institut für Virologie, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Tel. 06841-16-23931, Fax. 06841/16-23980, E-Mail: vinmue@uniklinikum-saarland.de

### Web-Adressen

- www.kshv.pitt.edu
- http://www.hivleitfaden.de

### Schlüsselliteratur

1. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865–1869
2. Edelman DC (2005) Human herpesvirus 8 – A novel human pathogen, *Virology Journal* 2:78
3. Russo JJ, Bohenzky RA, Chien MC, Chen J, Yan M, Maddalena D, Parry JP, Peruzzi D, Edelman IS, Chang Y, Moore PS (1996) Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). *Proc Natl Acad Sci USA* 93:14862–14867

## Humanes Metapneumovirus (hMPV)

CHRISTOPH SPRINGFELD

### Erreger

#### Synonym(e)

Keine.

#### Erregerspezies

Humanes Metapneumovirus Typ A und Typ B

#### Taxonomie

Ordnung Mononegavirales, Familie Paramyxoviridae, Unterfamilie Pneumovirinae, Genus Metapneumovirus

#### Historie

Das humane Metapneumovirus (hMPV) wurde 2001 aus Nasopharyngealsekret von 28 Kindern mit respiratorischen Symptomen in den Niederlanden isoliert. Aufgrund genetischer Verwandtschaft mit dem aviären Metapneumovirus wurde es dem Genus Metapneumovirus zugeordnet.

#### Morphologie

Das 150–600 nm große Virion ist behüllt und enthält im Inneren ein helikales Ribonukleokapsid. Die virale RNA wird eng vom Kapsidprotein umgeben und ist außerdem mit dem Phosphoprotein sowie der viralen Polymerase assoziiert. Die Lipidhülle enthält zwei Glykoproteine, das Fusionsprotein und das Glykoprotein G sowie das „small-hydrophobic“-Protein. Auf der Innenseite der Membranhülle befindet sich das Matrixprotein, das den Kontakt zwischen den zytoplasmatischen Domänen der Glykoproteine und dem Ribonukleokapsid vermittelt.

### Genom

Das virale Genom besteht aus einem 13.335 Nukleotide langen einzelsträngigen RNA-Molekül mit negativer Orientierung (GenBank accession number NC\_004148). Es kodiert für acht Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), F (Fusionsprotein), M2-1/2, SH („small hydrophobic“), G (Glykoprotein) und L (large protein, Polymerase). Für jedes Gen wird eine mRNA transkribiert, die für ein Protein kodiert. Von der M2-1/2-mRNA werden die beiden Proteine M2-1 und M2-2 (durch Initiierung an alternativen Startkodons) hergestellt.

### Vermehrung

Das Virus lässt sich am besten in der Rhesusaffen-Nierenzelllinie LLC-MK2 unter Zugabe von Trypsin vermehren. Ein zytopathischer Effekt lässt sich erst nach 14 Tagen beobachten.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die beiden genetischen Subtypen A und B bilden möglicherweise nur einen Serotyp, die Virulenz der beiden Subtypen scheint ähnlich zu sein.

### Erkrankung

#### hMPV-Infektion

#### Synonym(e)

Keine.

#### Inkubationszeit

Ungefähr drei bis fünf Tage.

#### Leitsymptome

Husten, Fieber, Schnupfen.

#### Symptome

Die Symptome der hMPV-Infektion ähneln der einer Infektion mit dem „Respiratory Syncytial Virus“. Die hMPV-Infektion kann hauptsächlich die oberen Atemwege betreffen und Husten, Schnupfen, Pharyngitis, Ohrenschmerzen, Heiserkeit und Konjunktivitis verursachen. Sie kann sich jedoch auf die unteren Atemwege ausbreiten und dann zu Husten, Atemnot, Stridor, Tachypnoe und einer verminderten Sauerstoffsättigung führen. Die hMPV-Infektion kann wahrscheinlich in seltenen Fällen auch eine Enzephalitis verursachen.

#### Pathophysiologie

Das Virus infiziert die Epithelzellen im Respirations-trakt. Der Rezeptor auf den Zielzellen ist noch nicht bekannt. Die Infektion bleibt normalerweise auf den Respirationstrakt beschränkt.

#### Immunantwort

In Erwachsenen-Populationen erreicht die Seroprävalenz gegen hMPV bis zu 100 %. Trotzdem beträgt die

Re-Infektionsrate pro Jahr zwischen 1 und 9 %. Auch in Kindern sind Re-Infektionen möglich. Die Immunität gegen hMPV schützt also allenfalls passager gegen eine Neuinfektion.

### Differenzialdiagnose

Erkrankungen durch andere Erreger, vor allem Respiratory-Syncytial-Virus, Influenza-A- und Influenza-B-Virus, Parainfluenzaviren, Coronaviren, Picornaviren, Adenoviren.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Nasopharyngealsekret, bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit, Serum.

#### Diagnostische Verfahren

Das virale Erbgut kann mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen werden und ist die am häufigsten verwandte Untersuchungsmethode. Das Virus kann aus Körperflüssigkeiten in Zellkultur angezüchtet werden. Im Serum können per ELISA Antikörper gegen das Virus nachgewiesen werden.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Es sind keine Medikamente zur Behandlung der hMPV-Infektion zugelassen. Ribavirin und gepoolte humane Immunglobuline inhibieren die hMPV-Replikation *in vitro*. Es gibt einen Fallbericht, der die erfolgreiche Behandlung eines lungentransplantierten Patienten mit Ribavirin beschreibt.

### Epidemiologie

#### Verbreitung

Das Virus ist auf der ganzen Welt verbreitet.

#### Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt.

#### Risikogruppen

Kleinkinder, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.

#### Transmission / Vektoren

Das Virus wird durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen.

#### Prävention / Impfstoffe

Es ist kein zugelassener Impfstoff verfügbar.

#### Ausbruchmanagement

Risikopatienten sollten kranke Kinder meiden.

#### Meldepflicht

Nein.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg, Versbacher Str. 7, 97078 Würzburg. Ansprechpartner: Herr Prof. Dr. A. Rethwilm.

#### Schlüsselliteratur

1. Collins PL, Crowe JE (2007) Respiratory Syncytial Virus and Metapneumovirus. In: Knipe DM, Howley PM (Eds.) *Fields Virology*. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1601–1646
2. Hermos CR, Vargas So, McAdam AJ (2010) Human Metapneumovirus. *Clin Lab Med* 30:131–148
3. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al (2001) A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract infections. *Nat Med* 7:719–724

## Humanes Spumaretrovirus

ROLF M. FLÜGEL

### Erreger

#### Synonym(e)

HSRV, Primaten Foamy Virus (PFV), im englischen Sprachraum „primate foamy virus (PFV)“.

#### Erregerspezies

Humanes Spumaretrovirus (HSRV, PFV-1), Affen Foamy Virus (SFV1-3), Spider Monkey Virus (SFVspm), Rinder Foamy Virus (BFV), Pferde Foamy Virus (EFV), Katzen Foamy Virus (FFV)

#### Taxonomie

Das Humane Spumaretrovirus ist als Prototyp der Subfamilie *Spumavirinae* innerhalb der Familie der *Retroviridae* zugeordnet. Aufgrund der Genomorganisation mit den klassischen retroviralen Genen *gag*, *pol* und *env* und den zusätzlichen *bel*-Genen wird es als komplex organisiertes Retrovirus bezeichnet und weist somit eine anderen humanen Retroviren vergleichbare Genomorganisation auf.

Molekularbiologische Untersuchungen zur Replikation und Genexpression des HSRV zeigten, dass die *Spumavirinae* eine distinkte und klar abgegrenzte Subfamilie innerhalb der Retroviren repräsentieren. Sie unterscheiden sich in einigen Aspekten ihrer Replikation deutlich von den anderen Retroviren. So enthalten die Virionen relativ große Mengen an viraler DNA, die relativ früh nach der Infektion entstehen. Aufgrund von Sequenzvergleichen bekannter Retroviren mit den Spumaretroviren sowie durch elektronenmikroskopische Untersuchungen wurde die Stellung der Spumaretroviren als distinkte phylogenetische Gruppe bestätigt.

#### Historie

Das derzeit einzige für Untersuchungen zur Verfügung stehende HSRV-Isolat wurde aus den lympho-

blastoiden Zellen eines ostafrikanischen Nasopharynx-Karzinom-Patienten isoliert. Es wird angenommen, dass es durch Zoonose transmittiert werden kann, zum Beispiel von Schimpansen auf Menschen, daher wurde kürzlich die Bezeichnung in Primaten Foamy Virus (PFV) geändert. Spumaretroviren induzieren nach Infektion bestimmter permissiver Zellen einen sehr starken zytopathischen Effekt (CPE), der durch Zell-Zell-Fusion (Synzytienbildung) und zytoplasmatische Vakuolisierung („Schaumbildung“) gekennzeichnet ist. Dieser starke CPE führte zur Identifikation der Spumaretroviren und gab der ganzen Subfamilie den Namen (spuma, lat. Schaum; foamy, engl. schaumig).

### Morphologie

Die etwa 110–130 nm großen Virionen bestehen aus einem ikosaedrischen Kapsid von ca. 50 nm Durchmesser. In ihm befindet sich das virale Genom, welches mit viralen Proteinen komplexiert ist. Die HSRV-Partikel enthalten unter anderem Reverse-Transkriptase-(RT-)Aktivität. Die Kapside sind gleichmäßig geformte, ringförmige Strukturen, deren Zentrum transparent ist oder elektronendicht sein kann. Das Kapsid ist von einer Lipidhülle umgeben, in die die viralen Oberflächenproteine (Env) eingelassen sind. Elektronenmikroskopisch erscheinen die Env Proteine als 14 nm lange, gleichmäßig angeordnete „Spikes“ (Antennen). Sie bestehen aus einem Transmembranprotein von 48 kDa und dem glykosylierten Oberflächenprotein von ca. 70 kDa, die je Heterodimere zu intakten, elektronenoptisch sichtbaren Env-Trimeren bilden.

### Genom

Das provirale Genom ist ein lineares, doppelsträngiges DNA-Molekül von 11.954 Nukleotiden (HSRV, PFV-1; Acc. Nummer. NC\_001795). Es ist das derzeit am besten untersuchte Spumaretrovirus. Es wird als Prototyp-Spumaretrovirus eingestuft, da die genetische Organisation anderen bekannten Spumaretroviren insgesamt ähnlich ist. Alle bislang sequenzierten Spumaretroviren weisen neben den klassischen *gag*-, *pol*- und *env*-Genen zusätzliche Leseraster am 3'-Ende des Genoms auf. Sämtliche Expressionsprodukte dieser *bel*-Gene wurden in infizierten Zellen nachgewiesen. Die Präsenz dieser zusätzlichen Gene charakterisiert Spumaretroviren als komplexe Retroviren, analog zum HIV und HTLV. Die Expression der regulatorischen Gene erfolgt von einem am Ende des *env*-Gens gelegenen, internen Promotor und einem klassischen 5'-LTR-Promotor. Dieser interne Promotor ist charakteristisch für Spumaretroviren. Beide Promotoren des HSRV werden durch den viralen Transaktivator der Genexpression, dem Bell/Tas-Protein, transaktiviert. Der Bell/Tas-Transaktivator ist für die Replikation des HSRV absolut essenziell. Als erster Schritt erfolgt die Transaktivierung des internen Promoters. Der

Transkriptionsstartpunkt liegt etwa in der Mitte des proviralen Genoms. Der virale Transaktivator Bell/Tas bindet an die Zielsequenz des internen Promoters und initiiert die Transkription. Erst danach wird der zweite Startpunkt der Transkription, der in der 5' LTR lokalisiert ist, gestartet. Danach erfolgt die Expression der Gag-, Pro-Pol-, Env- und Bet-Proteine. Die identifizierten Zielsequenzen des Bell/Tas weisen untereinander keine deutlichen Sequenzhomologien auf. Das Bell/Tas-Protein bindet direkt an diese unterschiedlichen DNA-Zielsequenzen und interagiert auch mit mehreren zellulären Transkriptionsfaktoren und Koaktivatoren, wie p300/CBP. Das stark exprimierte Bet-Protein inhibiert die antiretrovirale Aktivität des Genprodukts des APOBEC3. Dem Gag-Protein des HSRV fehlt das für Retroviren typische Cys/His-Motiv der Nukleokapsidomäne, stattdessen sind drei Arginin/Glycin-reiche Sequenzen vorhanden sowie ein konserviertes PQQRYG-Motiv, die funktionell analog zu dem HIV-1-Nukleokapsidprotein wahrscheinlich die Genom-Enkapsidierung vermitteln. Mindestens eines dieser basischen Motive fungiert als nukleäres Lokalisationssignal. Während der HSRV-Replikation akkumulieren Gag-Vorläufermoleküle transient im Kern der infizierten Zellen.

Das Pol-Protein des HSRV wird nicht, wie bei allen bisher bekannten Retroviren, als Gag-Pol-Fusionsprotein exprimiert. Stattdessen wird für die Translation des Pro-Pol-Proteins eine gespleißte *pol*-mRNA verwendet; die Pro-Pol-Translation wird an einem Methionin am Anfang des *Pro-Pol*-Gens gestartet; vergleichbare Transkripte sind für andere Retroviren nicht beschrieben worden. Die Integrase wird spezifisch von der PFV-Protease des Pol-Proteins abgespalten. Die Reverse Transkriptase, das virale Enzym, das die genomische HSRV-RNA in das DNA Provirus umschreibt und in Virionen nachweisbar ist, hat eine deutliche Präferenz für  $Mn^{2+}$  verglichen zu  $Mg^{2+}$  als divalentes Kation und unterscheidet sich so von den RTs der anderen humanen Retroviren.

### Vermehrung

Die Zielzellen der PFV *in vivo* sind unbekannt. In Zellkultur können diese Viren in fast allen Zelltypen propagiert werden, dabei werden diese in nur sehr geringen Mengen produziert. Die Virusvermehrung zeigt sich *in vitro* und *in vivo* (im Gehirn der Maus) an einem typischen zytopathischen Effekt, der schaumartig sein kann unter Bildung von vielkernigen Riesenzellen.

### Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Keine Daten verfügbar; Spumaviren gelten als apathogen.

### Erkrankungen

Bislang wurde keine klare Assoziation des HSRV mit einer definierten Erkrankung des Menschen etabliert.

Befunde, nach denen HSRV-spezifische Antikörper oder HSRV-spezifische DNA in Patienten mit der Basedow'schen Krankheit, dem Chronischen Müdigkeitssyndrom und verschiedenen Thyreoiditiden nachweisbar sind, wurden in nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigt. HSRV-spezifische DNA wurde mittels PCR-Amplifikation aus Lymphozyten von Patienten mit dem fatalen Mittelmeerfieber nachgewiesen, eine Bestätigung dieser Befunde erfolgte nicht. Die Spumaretroviren der Tiere (verschiedene Affenspezies, Katzen, Rinder, Pferde) werden, ähnlich wie das HSRV, als weitgehend apathogen eingestuft. Es ist unbekannt, ob eine Koinfektion mit anderen humanen Retroviren, insbesondere mit HIV-1 zu Erkrankungen führt.

Mäuse, die das gesamte HSRV Genom oder subgenomische Fragmente des HSRV als Transgen tragen, zeigen verschiedene neurologische Symptome und die Expression von HSRV Genen in bestimmten Bereichen des Gehirns, der Muskulatur und anderen Organen. Es wird diskutiert, ob das Env Oberflächenprotein und der virale Transaktivator der Genexpression Bell1/Tas für die Hirnläsionen in den HSRV-transgenen Mäusen verantwortlich sind.

### Inkubationszeit

Die Serokonversion bei von Affen gebissenen Tierpflegern kann Monate bzw. Jahre dauern; aus solchen Patienten kann infektiöses Virus isoliert werden.

## Diagnostik

### Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterialien kommen praktisch Biopsien, Patientenserum, heparinisiertes Blut und aus infizierten Zellen extrahierte DNA in das Labor.

### Diagnostische Verfahren

Die Detektion HSRV-spezifischer DNA erfolgt in der Regel mittels der PCR-Amplifikation. Aufgrund des hohen Risikos falsch-positiver Resultate durch „kontaminierende“ DNA ist bei dieser Technik besondere Vorsicht geboten. Zur Bestätigung von PCR-Resultaten ist es deshalb absolut erforderlich, die Nukleotidsequenz der amplifizierten DNA zu bestimmen. Aufgrund der hohen genetischen Konserviertheit spumaviraler DNA-Sequenzen sollten diagnostische PCRs nicht in Labors durchgeführt werden, in denen auch mit dem etablierten HSRV-Isolat oder klonierter DNA gearbeitet wird, da sonst nicht unterschieden werden kann, ob Amplifikate mit eng verwandten Sequenzen neue HSRV-Isolate repräsentieren oder ob sie durch Kontaminationen mit DNA des etablierten HSRV-Isolats entstanden.

Für die klassische Serologie wurden ELISAs zur Detektion von Antikörpern gegen die HSRV-Strukturproteine etabliert (auch wurden verlässliche ELISA zum Nachweis der Antikörper gegen FFV aufgebaut). Diese ELISAs zeigen z. T. unspezifische Reaktivitäten.

In serologischen Tests, die auf der indirekten Immunfluoreszenz mit Patientenserum basieren, wird nur eine starke nukleäre Färbung gegen die Gag-Strukturproteine als positiv bewertet. Weiterhin werden Reaktivitäten gegen das in Zellkulturen sehr stark exprimierte Bet-Protein als diagnostisch angesehen.

### Befund/Interpretation

Der Diagnostik einer HSRV Infektion kommt eine entscheidende Rolle bei der Analyse der Prävalenz des HSRV zu (► Epidemiologie). Im jedem Fall sollten positive Befunde des ELISA durch FV-spezifische PCR der viralen DNA bestätigt werden.

## Therapie

### Therapeutische Maßnahmen

Keine Daten verfügbar.

### Resistenz

Keine Daten verfügbar.

### Immunantwort

In experimentell infizierten Katzen wurde eine humorale Immunantwort festgestellt. Das Bet Protein inhibiert die Aktivität des Resistenzfaktors APOBEC3 des angeborenen Immunsystems.

## Epidemiologie

### Verbreitung

Die Prävalenz des HSRV ist außerordentlich gering und verschiedene Untersuchungen, nach denen die Präsenz des HSRV mit einer definierten Krankheit des Menschen korreliert ist, konnten in nachfolgenden Analysen nicht bestätigt werden. Die geringe Präsenz des HSRV ist auch ein Grund, weshalb für virologische Untersuchungen derzeit nur ein einziges Isolat zur Verfügung steht, obwohl die Isolierung weiterer humaner Spumaretroviren beschrieben wurde. Andererseits sind Foamy-Viren ubiquitär in Bezug auf Tierart und Zelltypen.

### Wirtsbereich/Reservoir

Der Wirtszellbereich des HSRV ist *in vitro* vergleichsweise breit, eine große Anzahl verschiedener humaner und nicht-humaner *in vitro* kultivierter Zellen sind infizierbar und erlauben eine permissive Virusreplikation. Die akzidentiellen Infektionen von Tierpflegern mit Affenspumaretroviren und die permanent hohen Antikörpertiter in diesen Personen zeigen, dass Affenspumaviren auch den Menschen produktiv infizieren können. Versuche, das Affenspumavirus aus den akzidentiell infizierten Patienten zu re-isolieren waren erfolgreich.

Natürliche Vektoren sind nicht bekannt.

### Risikogruppen

Es wurde gezeigt, dass Tierpfleger in zoologischen Gärten und Primatenforschungszentren durch PFV

infiziert wurden und daher zu den Risikogruppen gehören.

### Transmission/Vektoren

Die Spumaretroviren der Affen werden durch Bissverletzungen übertragen. Durch solche Bissverletzungen wurden auch Affenspumaviren auf Menschen (Tierpfleger) übertragen. Diese Viren werden nicht von Mensch zu Mensch übertragen. Da durch Bissverletzungen Affenspumaviren auf Menschen (Tierpfleger) akzidentell übertragen wurden und da Spumaretroviren aus Schimpansen sehr eng mit dem Humanen Spumaretrovirus verwandt sind, wird angenommen, dass PFV durch seltene Interspezies-Transmissionen vom Schimpansen und anderen Affen auf den Menschen entsteht bzw. entstanden ist (Zoonose). Bei Katzen wurde eine hohe Durchseuchungsrate mit dem Katzen-Spumavirus (FFV) von bis zu 70 % nachgewiesen.

### Prävention/Impfstoffe

Keine Daten verfügbar.

### Ausbruchmanagement

Keine Daten verfügbar.

### Meldepflicht

Keine Meldepflicht.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren/Expertenlaboratorien

- W. Heneine, HIV and Retrovirology Branch, CDC, Atlanta GA 30333, USA, E-Mail: WMH2@cdc.gov

#### Web-Adressen

- <http://www.ncbi.nih.gov/retroviruses/>

### Schlüsselliteratur

1. Achong G, Mansell PWA, Epstein MA, Clifford P (1971) An unusual virus in cultures from a human nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 42:299–307
2. Aguzzi A, Marino S, Tschopp R, Rethwilm A (1996) Regulation of expression and pathogenic potential of human foamy virus in vitro and in transgenic mice. *Current Topics Microbiol Immunol* 206:243–273
3. Banner, H, Muranyi W, Ogryzko VV, Nakatani Y, Flügel RM (2004) Coactivators p300 and PCAF physically and functionally with the foamy viral transactivator. *BioMed Central Mol Biol* 5:16
4. Cullen BR (2006) Role and mechanism of action of the APOBEC3 family of antiretroviral resistance factors. *J Virol* 80:1067–1076
5. Löchelt M, Flügel RM (1995) The molecular biology of human and primate spuma retroviruses. In: Levy JA (ed) *The Retroviridae*, Vol.4. Plenum Press, New York, pp 239–292
6. Rethwilm A (2003) Foamy Viruses. *Current Topics Microbiol Immunol* 277:1–211
7. Wagner A, Doerks A, Aboud M, Alonso A, Tokino T, Flügel RM, Löchelt M (2000) Induction of cellular genes is mediated by the Bel 1 transactivator in foamy-virus infected human cells. *J Virol* 74:4441–4447

## Humanes T-Zell-Leukämie-Virus

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

## Hundebandwurm

- ▶ Echinokokken

## Hundespulwurm

- ▶ Toxocara

## Hyalohyphomykose

- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)

## Hyalomma spp.

- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)

## Hydatidose

- ▶ Echinokokken

## Hydrocele

- ▶ Wuchereria

## Hydrops fetalis

- ▶ Parvoviren

## Hymenolepis

PETER KERN

### Erreger

#### Synonym(e)

*Rodentolepis nana*, *Hymenolepis nana*., Zwergbandwurm; *Hymenolepis diminuta*, Rattenbandwurm.

#### Erregerspezies

*Rodentolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*

#### Taxonomie

Klasse: Cestoda, Ordnung: Cyclophyllidea, Familie: Hymenolepididae

#### Historie

Erstnachweis beim Menschen durch Theodor Bilharz

1851 in Ägypten. Aufklärung des Entwicklungszyklus durch Grassi und Rovelli (1887, 1892).

### Morphologie

*R. nana*: Bandwurm von 25–60 mm Länge und nur 1 mm Breite. Skolex mit vier Saugnäpfen und Rostellum mit einfachem Hakenkranz. Strobila aus 100–200 Proglottiden bestehend. Eier rundlich (40–50), dünn-schalig, Embryophore mit äußeren Polfäden und Onkosphäre im Innern.

*H. diminuta*: Der Bandwurm kann bis zu 60 cm lang werden, weist eine Breite von 4 mm auf und kann bis zu 1000 Proglottiden besitzen. Das Rostellum besitzt keine Haken. Die Eier sind 60–70 µm groß. Im Gegensatz zu *R. nana* haben sie keine Polfäden.

### Genom

Bislang nicht entschlüsselt.

### Vermehrung

*R. nana* gehört zu den fakultativ diheteroxenen Parasiten mit zwei bemerkenswerten Entwicklungsmöglichkeiten:

1. ohne Zwischenwirt: Ausscheidung der Eier mit dem Stuhl → orale Aufnahme durch den Menschen → Schlüpfen der Onkosphäre im Darmtrakt → Entwicklung zur Larve (Zystizerkoid) in einer Darmzotte des Duodenums → Verlassen der Darmzotte nach 4–6 Tagen und → Heranwachsen zum Adultwurm im Dünndarmlumen
2. mit Zwischenwirt: Aufnahme der Eier durch Larven von Insekten (Flöhe, Mehlkäfer u. a.) → Entwicklung zur Larve (Zystizerkoid) → Aufnahme von mit infizierten Käfern verschmutzter Nahrung → Entwicklung zum Adultstadium im Dünndarm.

*H. diminuta* befällt Ratten und Mäuse, in seltenen Fällen auch den Menschen. Die Entwicklung verläuft immer über ein Insekt als Zwischenwirt (Rattenflöhe, Mehlkäfer, gelegentlich auch Schaben).

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die exogene und endogene Autoinfektion ist das herausragende Merkmal der Infektion.

## Erkrankungen

### 1. Zwergbandwurm-Infektion

#### Synonym(e)

Hymenolepiasis.

#### Inkubationszeit

Die Präpatenzzeit ist abhängig von der Art des Infektionsmodus und kann bis zu 3 Wochen betragen.

#### Leitsymptome

Abdominelle Schmerzen, Blähungen, Diarrhoen, Anorexie.

#### Symptome

Leichtere Infektionen sind in der Regel asymptomatisch. Die Erkrankung befällt überwiegend Kleinkinder. Nur bei Massenbefall treten periodische, schlagartig einsetzende Leibschmerzen von 1–2 Stunden Dauer auf; Diarrhoen mit glasig-schleimigen Stühlen; unter Umständen können auch neurologische Symptome auftreten.

#### Immunantwort

Das Immunsystem des Adoleszenten und Erwachsenen wehrt die Besiedlung ab. Bei starker Immunsuppression (AIDS) kann die invasive Infektion letale Folgen haben.

#### Differenzialdiagnose

Durchfallerkrankungen durch virale oder bakterielle Erreger oder durch Protozoen.

## 2. Rattenbandwurm-Infektion

#### Synonym(e)

Hymenolepiasis.

#### Inkubationszeit

3 Wochen nach Aufnahme der Eier.

#### Leitsymptome

Keine.

#### Symptome

Selten abdominelle Beschwerden.

#### Differenzialdiagnose

Infektion mit dem Zwergbandwurm *R. nana*.

#### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Mehrere Stuhlproben von verschiedenen Tagen.

#### Diagnostische Verfahren

Mikroskopischer Nachweis der charakteristischen Eier nach Anreicherung (MIF- oder SAF-Anreicherung).

#### Befund / Interpretation

Charakteristische Morphologie der Eier. Bei *R. nana* sind Polfäden vorhanden.

## Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Mittel der Wahl ist Praziquantel in einer Einmaldosis von 15–25 mg/kg KG. Hierdurch werden die Bandwürmer und die Larven (Zystizerkoide) in der Submukosa abgetötet. Niclosamid (2 g) ist nur gegen Adulte wirksam und muss daher wiederholt angewendet werden.

## Epidemiologie

### Verbreitung

*R. nana* kommt in allen wärmeren Klimazonen vor und führt dort zu Infektionen bei Kindern. Die Zahl der Infizierten wird auf 30 Mio. geschätzt. Es handelt sich um die häufigste Bandwurminfektion in den Vereinigten Staaten.

### Wirtsbereich / Reservoir

*R. nana* gilt als Humanparasit und *H. diminuta* als Parasit von Ratten und anderen Nagetieren.

### Risikogruppen

Besonders betroffen sind Kinder, die unter mangelhaften hygienischen Verhältnissen leben.

### Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt einerseits durch fäkal-orale Schmierinfektion von Mensch zu Mensch oder über kontaminierte Nahrungsmittel und Wasser, selten auch durch Verschlucken infizierter Zwischenwirte (Flöhe, Mehlkäfer). Die exogene und endogene Autoinfektion ist der häufigere Infektionsmodus.

### Prävention / Impfstoffe

Persönliche hygienische Maßnahmen und die Vermeidung der Umgebungskontamination mit menschlichen Fäkalien sind entscheidend. Bei Gruppeninfek-

tionen in Gemeinschaftseinrichtungen kann die Behandlung aller Gruppenmitglieder erforderlich sein.

### Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Ausgewiesene Referenzzentren gibt es nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind alle parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

### Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: [http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/hymenolepis/2004\\_PDF\\_Hymenolepis.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/hymenolepis/2004_PDF_Hymenolepis.pdf)

### Schlüsselliteratur

8. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) Clinical Parasitology. 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
9. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (2010) Tropical Infectious Diseases; Principles, Pathogens, & Practice. Third Edition. Elsevier Churchill Livingstone Inc, Philadelphia
10. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
11. Lucius R, Frank-Loos B (2008) Biologie von Parasiten. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg