

Neue Infektionserreger mit pandemischem Potential: Ursache – Verbreitung – Management

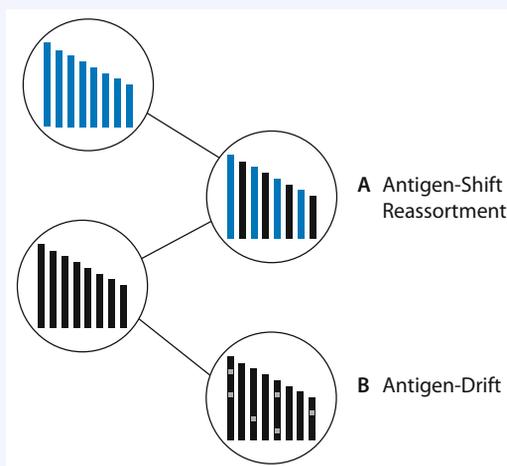
SEBASTIAN GRUND, HARTMUT HENGEL

Die im vergangenen Jahrhundert errungenen Erfolge bei der Reduzierung der Mortalität durch Infektionskrankheiten können nicht verdecken, dass beständig neue Infektionskrankheiten mit weltweiter Verbreitung auftreten. Diese gehen entweder auf „neue“ Erreger zurück („emerging diseases“), oder sind durch bekannte Erreger bedingt, die neue Verbreitungsgebiete erobert haben. Bei der Expansion der endemischen Zirkulation von Infektionserregern spielen anthropogene Faktoren eine entscheidende Rolle, und eine große Zahl völlig unterschiedlicher Erreger kommt für solche Geschehen in Betracht (Kaufmann 2010). Als Beispiele können die humanen Immundefizienz-Viren, SARS-Virus, Nipah-Virus, aviäre Influenza, Dengue-Virus, West-Nil-Virus, das *extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis* oder bio-waffenfähige Pockenviren genannt werden (siehe umfassende Liste der Erreger in ► Tab. 1). Da bei der Entstehung neuer Seuchen und der Ausbreitung ihrer Erreger ganz unterschiedliche Faktoren ausschlaggebend sind (► Tab. 1), kann hier nur auf wenige ausgewählte prototypische Erreger der jüngsten Vergangenheit näher eingegangen werden, die in den letzten Jahren eine pandemische Verbreitung erreicht haben. Die Beispiele machen deutlich, dass der Mensch des 20. und 21. Jahrhunderts mehr denn je ein Teil des globalen Ökosystems ist, dem er sich nicht entziehen kann.

Aviäre Influenza H5N1. Paradigma eines Erregers mit pandemischem Potential

Das Influenzavirus vom Typ A/H5N1 verursacht Erkrankungen bei unterschiedlichen Vogelarten und führt zu verheerenden Verlusten in der natürlichen Vogelpopulation und beim Nutzgeflügel. Dieses veterinärmedizinische Problem gelangte in das Bewusstsein der Öffentlichkeit, als 1997 aus Hong Kong der erste tödlich verlaufende Fall einer H5N1-Infektion beim Menschen berichtet wurde (Subbarao et al. 1998). In zeitlichem Zusammenhang hiermit wurden 18 Patienten infiziert, von denen sechs Fälle letal endeten. Zuvor war es zu ausgedehnten H5N1-Ausbrüchen in Geflügelbeständen in Hong Kong gekommen. Molekularvirologische Untersuchungen zeigten, dass das Virusisolat des Indexpatienten ohne weiteren Zwischenwirt direkt vom Vogel übertragen worden war (Claas et al. 1998). Diese Ereignisse wurden aufgrund der Möglichkeit eines direkten Wirtswechsels des Virus als sehr beunruhigend eingestuft.

Aufgrund der Segmentierung ihres Genoms in Form von acht Gensegmenten weisen Influenza-A-Viren eine sehr hohe genetische Variabilität auf. Diese begünstigt den Wechsel der Wirtsspezies. Von den für den Wirtstropismus besonders entscheidenden Strukturantigenen Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) wurden bislang 16 HA- und 9 NA-Typen nachgewiesen. Diese Antigene sind Ziel der neutralisierenden Antikörper, die in der Rekonvaleszenz gebildet werden und den wichtigsten Teil der Immunität darstellen. Das größte Reservoir der Influenza-A-Viren sind Wasservögel, bei denen sämtliche HA- und NA-Typen gefunden werden. Viren unterschiedlicher HA- und NA-Typen wurden außerdem bei Schweinen, Menschen und vielen anderen Tierarten isoliert. Besonders bei den humanen Influenzaviren ist gut dokumentiert, dass Punktmutationen zu kontinuierlichen Veränderungen der antigenen Eigenschaften führen (sog. „Driftvarianten“, ► Abb. 1, B). Hierdurch kommt es zu jährlich wiederkehrenden Grippeepidemien, da die beim Menschen gebildete Populationsimmunität keine langfristig wirksame Kreuzprotektion gegen die sich ständig verändernden HA- und NA-Antigene erreicht. Neben den Punktmutationen existiert ein weiterer Mechanismus, der zu einer Veränderung von Influenza-A-Viren führt: Reassortierung und *genetic shift* (BURNET and Lind 1952). Unter Reassortierung versteht man den kompletten Austausch von Gen-Fragmenten zwischen Influenza-A-Viren, wenn verschiedene Parentalstämme in derselben Wirtszelle replizieren (► Abb. 1, A). Wenn ein „Antigensprung“ dazu führt, dass ein neues Influenza-A-Virus entsteht, das Menschen infizieren kann, von Mensch zu Mensch übertragbar ist und ein HA-Antigen besitzt, für das keine (ausreichende) Immunität in der Bevölkerung vorhanden ist, sind die Voraussetzungen für eine pan-



■ **Abb. 1.** Molekularer Mechanismus des Antigen-Shifts und Antigen-Drifts bei Influenza-A-Viren

Tab. 1. Beispiele für „emerging“ und „reemerging diseases“ und Darstellung erregerbedingter und anthropogener Faktoren, die die Verbreitung der Infektionskrankheit beeinflusst haben

Infektionserreger	Zeitpunkt	Ereignisse (Beispiele)	Faktoren des Erregers	Anthropogene Faktoren
2009 Influenza A/ H1N1	seit April 2009	1. Influenzapandemie des 21. Jahrhunderts	Reassortierung zwischen Influenza A Viren unterschiedlicher Tierspezies, wodurch eine Anpassung an den Menschen erfolgt ist	Rasche Verbreitung der neuen Virusvariante durch Massentourismus (Import des Erregers aus Mexiko und des USA nach Europa), Vorhandensein eines partiellen Impfschutzes der älteren Bevölkerung
Chikungunyavirus	Sommer 2007	Infektion von 205 Patienten in Norditalien (Provinz Ravenna), 1 Todesfall	Erstbeschreibung 1952, seitdem Epidemien in tropischen Ländern (Kongo, Java, La Réunion, Indien u. a.), Übertragung durch die asiatische Tigermücke (Vektor: <i>Aedes albopictus</i>)	Einführung der Moskitos aus den USA nach Italien durch Import von Autoreifen, die Mückenlarven enthielten, 2007: Einführung des Virus durch einen Patienten, der während einer Epidemie in Indien infiziert worden war
SARS-Coronavirus	2002/03	8098 Personen in 26 Ländern infiziert, gehäuft atypische Pneumonien, 774 Erkrankungen mit letalem Ausgang	Adaptation des Virus an den Menschen (natürlicher Wirt: Fledermäuse), breites Virusreservoir (viele Tierarten)	Zunehmender Handel mit Fledermäusen als Teil der traditionellen chinesischen Medizin, massenhafter Tourismus und Flugverkehr
<i>Bacillus anthracis</i>	September 2001	Versand anthraxhaltiger Briefumschläge an Regierungsstellen in den USA, 5 Todesfälle	Grampositives aerobes Stäbchenbakterium, seltene Infektionskrankheit durch Kontakt zu infizierten Tieren oder Tierprodukten, Eignung als Biowaffe durch die hochinfektösen und umweltstabilen Sporen	Anzucht und Forschung mit dem Erreger zu zivilen und militärischen Zwecken, Gefahr der Verwendung durch Terroristen
West-Nil-Virus	1999	Erstes Auftreten in den USA, zuvor Epidemien in unterschiedlichen Ländern (u. a. Rumänien, Kongo und Russland)	Entdeckung im Jahr 1937, Übertragung durch verschiedene Mückenarten, unterschiedliche Tierarten als Reservoir (v. a. Vögel)	Import aus Israel in die USA wahrscheinlich per Flugzeug, Ausbreitung auf die Vögel des New Yorker Central Parks und von dort auf den Menschen

■ Tab. 1. (Fortsetzung)

Infektions- erreger	Zeit- punkt	Ereignisse (Bei- spiele)	Faktoren des Erregers	Anthropogene Faktoren
Influen- zavirus A/ H9N2	seit 1999	1999: Erste bestä- tigte menschliche Infektion, danach vereinzelt sporadi- sche Fälle ohne letalen Ausgang	Erstbeschreibung 1966 in Truthähnen in Wisconsin (USA), später Nachweis der Viruszirkulation in verschiedenen Vogelarten, Erkrankungsausbrüche bei domestiziertem Nutzgeflü- gel und bei Schweinen in den späten 1990er Jahren, menschliche Infektionen nach intensivem Tier- Mensch-Kontakt, bisher kein Hinweis auf Mensch- zu-Mensch Übertragungen	Siehe aviäre Influenza, Einführung einer Impfung des Nutzgeflügels in Asien im Jahr 1998
Nipah- Virus	1998/99	Fieberhafte En- zephalitiden bei Menschen in Maly- sia (229 Fälle) und Singapur (9 Fälle)	1999 erstmals isoliertes Virus, das durch engen Kon- takt zu Schweinen auf den Menschen übertragen wer- den kann. Schweine wer- den auf bisher unbekann- tem Weg von Fledermäusen infiziert, die das natürliche Reservoir darstellen.	Massenhaltung und Mas- sentransport von Schwei- nen, unzureichende veteri- närmedizinische Begutach- tung von Schlachthöfen
Aviäre Influenza H5N1	seit 1997	Im Jahr 1997 erster dokumentierter Übertritt eines avi- ären Influenzavirus auf den Menschen	Genetische Instabilität der Influenzaviren (Antigenshift und -drift), breites Wirts- spektrum der Viren, leichte Übertragbarkeit über Tröpf- chen (Mensch) und Kot/Blut (Vögel)	Massenhafte Haltung von Nutzgeflügel, Zusammen- leben von Menschen und verschiedenen Tierespezies auf engem Raum (v. a. in Asien), interkontinentale Flugrouten der Zugvögel, mangelhafte Surveillance der Virusisolate bei Vögeln vor 1997
Acquired- immuno- deficiency- syndrome (AIDS)	seit den 1980er Jahren	Laut WHO im Jahr 2008 weltweit 33,4 Millionen Men- schen mit dem HI-Virus infiziert, 2,1 Millionen Neu- infektionen kamen hinzu und 2 Mil- lionen Menschen starben an AIDS in diesem Jahr	Humanes Retrovirus, das durch die hohe Fehlerrate seiner eigenen Replikation sog. „Quasispezies“ erzeugt, die dem Immunsystem und der Therapie entkommen („immune escape“). Hohe Viruslasten und ein langes symptomloses Latenz- stadium führen zu guter Übertragbarkeit auf weitere Menschen.	Vermutlich in den 1950er Jahren Übergang des Erre- gers von Primaten der Sub- sahara auf den Menschen durch Verzehr getöteter Tiere, Ausbreitung des Erre- gers durch Promiskuität in den Risikogruppen in den USA und Europa, vertikale Übertragung des Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder v. a. in Afrika, Asien und Südamerika

demischen Zirkulation eines neuen Influenza-A-Virus erfüllt. Die Wahrscheinlichkeit für eine Interspezies-Transmission ist erhöht, wenn unterschiedliche Tierarten, bei denen Influenza-A-Viren vorkommen, auf engem Raum zusammen leben. Dies wird als Erklärung angesehen, warum der südost-asiatische Raum häufiger als andere Regionen Ursprung neuer Virusvarianten ist.

Vor diesem Hintergrund wurde der Nachweis von H5N1-Infektionen beim Menschen, d. h. das Überschreiten der Artenschanke durch ein aviäres Virusisolat, als mögliche Anpassung des Virus an den Menschen bewertet. Diese Hypothese erhielt durch die Tatsache Auftrieb, dass es ab 2003 erneut zu Ausbrüchen beim Menschen kam, das H5N1-Virus wiederholt Reassortierungen vollzogen hat und seitdem in unterschiedlichen Sublinien vorkommt (Smith et al. 2006). Für eine Virulenzsteigerung des Virus sprach auch, dass es nicht nur zu einem Massensterben des Nutzgeflügels kam, sondern auch wild lebende Wasservögel erkrankten, d. h. Tiere des natürlichen H5N1-Reservoirs (Neumann et al. 2009). H5N1 wird deshalb seit Jahren als ein möglicher Pandemieerreger beim Menschen diskutiert. Bis Ende 2009 sind 467 bestätigten Infektionen beim Menschen gemeldet worden, zuletzt im Rahmen eines Ausbruchs mit 79 betroffenen Patienten im Juli 2009 in Ägypten (siehe http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2009_12_30/en/index.html). Der vergleichsweise geringen Zahl menschlicher Todesfälle ($n = 294$, Stichtag 6.5.2010) stehen Millionen verendeter Vögel gegenüber, wodurch deutlich wird, dass H5N1 bis zum heutigen Tag hauptsächlich eine Geflügelseuche ist. Alle infizierten Menschen hatten intensiven Kontakt zu Vögeln, die an der Infektion zumeist verendet waren. Es ist bisher kein Fall einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung überzeugend nachgewiesen worden. Die weite Verbreitung, die H5N1 bei Vögeln erreicht hat, ist zum einen auf die interkontinentalen Flugrouten der Zugvögel zurückzuführen (Ma et al. 2009). Die massenhafte Haltung von domestiziertem Nutzgeflügel bewirkt darüber hinaus, dass es zu explosionsartigen Ausbrüchen kommen kann, wenn der Erreger in Geflügelfarmen eingeführt wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse hat die World Health Organization (WHO) eine globale H5N1-Surveillance etabliert, die das Auftreten von Erkrankungen bei Tieren und Menschen überwacht (Global Early Warning and Response System, GLEWS). Die Entwicklung der aviären Influenza von einer reinen Tierseuche hin zu einem Infektionserreger, der sporadische Erkrankungen beim Menschen verursacht, ist ein Beispiel für das Auftreten einer neuen Viruserkrankung durch Veränderung des Erregers und einen intensivierten Tier-Mensch-Kontakt. Die aviäre Influenza war zudem eine der ersten Infektionskrankheiten, für die ein modernes, interna-

tional koordiniertes Surveillance-System fast aller Staaten unter Führung der WHO eingerichtet wurde.

SARS-Coronavirus (SARS-CoV): Meilenstein auf dem Weg zu einer globalen Pandemiekontrolle

Ein weiterer Meilenstein auf dem Weg zu einer globalen Pandemiekontrolle war das Auftreten der SARS-Pandemie. Im Winter 2002 wurde über eine plötzliche Häufung atypischer Pneumonien in der Provinz Guangdong auf dem chinesischen Festland und kurze Zeit später aus Hong Kong berichtet, die im weiteren Verlauf als SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) bezeichnet wurden (Christian et al. 2004). Im Frühjahr 2003 wurde ein neuer Coronavirustyp (SARS-CoV) als der auslösende Infektionserreger identifiziert (Drosten et al. 2003). Innerhalb eines Jahres wurden 8098 Personen in 26 Ländern als infiziert registriert, wovon 774 Fälle letal endeten. Am 05. Juli 2003 erklärte die WHO die letzte Infektionskette als durchbrochen und den SARS-Ausbruch für beendet. Das SARS-CoV stellt ein Musterbeispiel eines neuen pandemischen Infektionserregers dar: Längere Zeit war der Ursprung der Infektion beim Menschen unklar. Umgebungsuntersuchungen in der Provinz Guangdong zeigten, dass Händler, die auf Märkten lebende Tiere verkauften, in 13–40 % Antikörper gegen SARS-CoV aufwiesen. Durch den Nachweis von SARS-ähnlichen Viren in Zibetkatzen (*Paguma larvata*) wurden diese initial als Reservoir- und Überträgertiere angeschuldigt. Tatsächlich handelt es sich lediglich um empfängliche Wirte für SARS-CoV, dessen natürliches Reservoir Fledermäuse sind (Li et al. 2005). Es wird angenommen, dass der zunehmende Handel mit Fledermäusen, die ein wichtiger Bestandteil der traditionellen chinesischen Medizin sind, zu einem intensivierte Kontakt zwischen Fledermäusen und Menschen führte, der eine Adaptation des SARS-CoV an den Menschen bewirkt haben könnte. Retrospektive Untersuchungen deuten darauf hin, dass die globale Ausbreitung von SARS durch einen einzelnen Indexpatienten erfolgte, der in der Prodromalphase der Erkrankung von Guangdong unterwegs nach Hong Kong war. Hierbei infizierte er weitere Personen, die ihrerseits per Flugzeug weiterreisten, und das Virus auf andere Länder verteilten (Chim et al. 2003).

Die SARS-Pandemie zeigt auf, wie ein Infektionserreger über den massenhaften Transport von Menschen und Tieren in kurzer Zeit global verbreitet werden kann. Im Fall von SARS formulierte die WHO Richtlinien zur Diagnostik, Falldefinition und globalen Surveillance des Erregers. Hierin wurden sechs Phasen eines SARS-Ausbruchs als Teil des sog. SARS Risk Assessment and Preparedness Framework (SARS RAPF) definiert. Die Phasendefinitionen beinhalteten die Unterscheidung, ob es bei Menschen lediglich zu In-

fektionen kommt, die von Tieren übertragen wurden, oder ob eine Übertragung des Erregers von Mensch zu Mensch erfolgt ist. Letzteres entspricht einer fortgeschritteneren Phase, bei der sich das Virus bereits besser an den Menschen adaptiert hat. Die höheren Eskalationsstufen bezogen sich auf die regionale Ausbreitung der Erkrankungsfälle bis hin zur globalen Virusverteilung. Mit den Phasendefinitionen waren Empfehlungen zu Isolationsmaßnahmen („containment“) verbunden. Neben der sehr raschen weltweiten Verfügbarkeit einer präzisen Erregerdiagnostik auf der Basis von PCR-Verfahren war die strikte Einhaltung von Isolationsmaßnahmen für den Erfolg bei der Eindämmung der SARS-Pandemie entscheidend. Die Phasendefinitionen bei SARS ähneln den Pandemie-stufen, die die WHO bei der globalen Influenza-Surveillance einsetzt (► Tab. 2). Die im Rahmen des Managements von SARS unter der Führung der WHO gewonnenen Erfahrungen stellen ohne Zweifel einen Meilenstein bei der fachlichen und politischen Weiterentwicklung globaler Pandemiekontrollmaßnahmen dar.

Das 2009 swine-origin Influenzavirus A/H1N1 (S-OIV H1N1) als Beispiel eines neuen Infektionserregers mit pandemischer Verbreitung

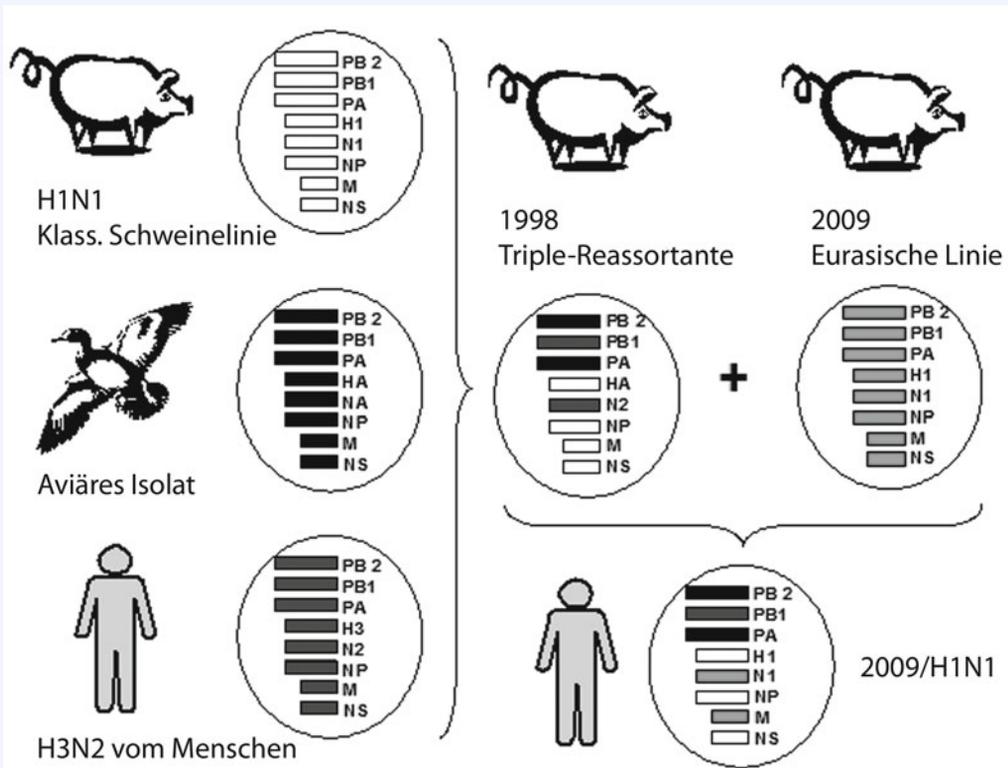
Im April 2009 informierte die mexikanische Gesundheitsbehörde das zuständige Regionalbüro der WHO über eine ungewöhnliche Häufung von Pneumonien und Influenza-ähnlichen Erkrankungen im Großraum Mexiko-City. In den USA wurde am 17. April 2009 bei zwei Kindern im südlichen Kalifornien unabhängig voneinander ein Influenzavirus nachgewiesen, das bis zu diesem Zeitpunkt noch nie aus menschlichem Untersuchungsmaterial isoliert worden war (Ginsberg et al. 2010). Am 23. April fand man in Kanada das gleiche Virus in zwei weiteren Proben aus Mexiko. In kurzer Zeit verbreitete sich das Virus auf unterschiedliche geografische Regionen und verursachte zunehmende Krankheitsfälle beim Menschen. Zu diesem Zeitpunkt war der Ursprung des neuen Virus unklar. Durch Sequenzierung der acht Genfragmente des neuen Influenzavirus mit anschließender BLAST-Analyse konnte

■ **Tab. 2. Pandemiephasen der WHO mit den zugrunde liegenden Ereignissen und den unter Koordination der WHO ergriffenen Maßnahmen (mod. nach World Health Organization 2009)**

		Beschreibung	Maßnahmen	
Influenza-Pandemiephasen der WHO	Zeit ↓	Phase 1	Keine menschliche Infektionen mit Influenzaviren, die bei Tieren vorkommen	<ul style="list-style-type: none"> – Seuchenpläne, Vorsorgemaßnahmen für den Ausbruchfall („preparedness“) – Gesetzliche Meldesysteme auf nationaler Ebene (z.B. Infektionsschutzgesetz der Bundesrepublik Deutschland)
		Phase 2	Menschliche Infektionen mit Influenzaviren, die bei Tieren vorkommen	<ul style="list-style-type: none"> – Globale Überwachungssysteme für neue Krankheiten und Erreger („Symptom- und Erregerorientierte Surveillance“, „aufsuchende Epidemiologie“) – Entwicklung nationaler Pandemiepläne
		Phase 3	Eine Virus-Reassortante führt zu sporadischen Infektionen von Menschen in kleinen Clustern ohne Mensch-zu-Mensch-Übertragung	<ul style="list-style-type: none"> – Maßnahmen zur Isolierung infizierter Patienten/Ausbruchseindämmung („containment“) – Vorbereitung der Gesundheitssysteme auf die Pandemie
		Phase 4	Mensch-zu-Mensch-Übertragungen der Reassortante, die zu lokalen Erkrankungsausbrüchen führen kann	<ul style="list-style-type: none"> – Umsetzung der nationalen Pandemiepläne unter Koordination der WHO – Intensives Monitoring des Pandemieverlaufs und Koordination des Informationsaustauschs zwischen den nationalen Gesundheitssystemen und der WHO
		Phase 5	Das gleiche Virus hat zu anhaltenden Erkrankungsausbrüchen auf lokaler Ebene in zwei oder mehr Ländern einer WHO-Region geführt	
		Phase 6	Zusätzlich zu Phase 5 hat das Virus zu Erkrankungsausbrüchen in mindestens einem Land einer anderen WHO-Region geführt	

das Ergebnis der Reassortierung zwischen Influenza-A-Viren gezeigt werden. Im Jahr 1998 war es zu einer sog. Triple-Reassortante zwischen einem Influenza A/H3N2-Isolat vom Menschen mit einem nordamerikanischen aviären Influenzavirus unbekanntem Subtyps und einem Virus aus der Linie der klassischen Schweine-Influenza gekommen (▶ Abb. 2). Diese wiederholt in Schweinen und sporadisch auch im Menschen nachgewiesene Virusvariante reassortierte 2009 mit einem Virus aus der Linie der sog. eurasischen Schweine-Influenza (Dawood et al. 2009; Neumann et al. 2009). Durch diese Reassortierung wurde ein neues HA vom Typ H1 in die menschliche Population eingeführt, das genetisch der Linie der klassischen Schweine-Influenza entstammt. Influenza-A-Viren vom Typ H1N1 wurden erstmals 1930 bei Schweinen nachgewiesen und zeigten damals eine hohe Antigen-Verwandtschaft zu dem Virus, das 1918 die Pandemie beim Menschen verursachte (sog. „Spanische Grippe“). Die H1N1-Schweineviren zeichneten sich von 1930 bis zum Auftreten der Triple-Reassortanten im Jahr 1998 durch eine hohe genetische Stabilität im Vergleich zu den H1N1-Varianten beim Menschen

aus. Bei letzteren wurde durch das kontinuierliche Auftreten von Driftvarianten zwischen 1977 und 2009 acht Mal eine Anpassung der H1N1-Impfstämme vorgenommen (Garten et al. 2009). Durch seine Abstammung aus der Linie der klassischen H1N1-Schweineinfluenza ähnelt das HA der neuen Virusvariante den humanen Influenzaviren, mit denen die ältere Bevölkerung im Rahmen der jährlich wiederkehrenden saisonalen Influenza zwischen 1918 und 1957 in Kontakt gekommen ist. Im Jahr 1957 wurde die Viruszirkulation des humanen H1N1 durch das im Rahmen der asiatischen Grippe eingeführte H2N2-Virus unterbrochen. In Impfkohorten von Patienten über 60 Jahren wurden Neutralisationstiter gegen 2009/H1N1 nachgewiesen, wohingegen Kinder unter neun Jahren keinerlei Antikörper aufweisen. Die höchsten Antikörpertiter wurde in Serumproben von Patienten nachgewiesen, die zwischen 1910 und 1930 geboren wurden (Hancock et al. 2009). Dies wird als mögliche Erklärung angesehen, warum in der Influenza-Pandemie von 2009 kaum Erwachsene im Alter von mehr als 70 Jahren erkrankt sind. Es konnte bisher nicht völlig geklärt werden, weshalb die Reassortante von 2009 ef-

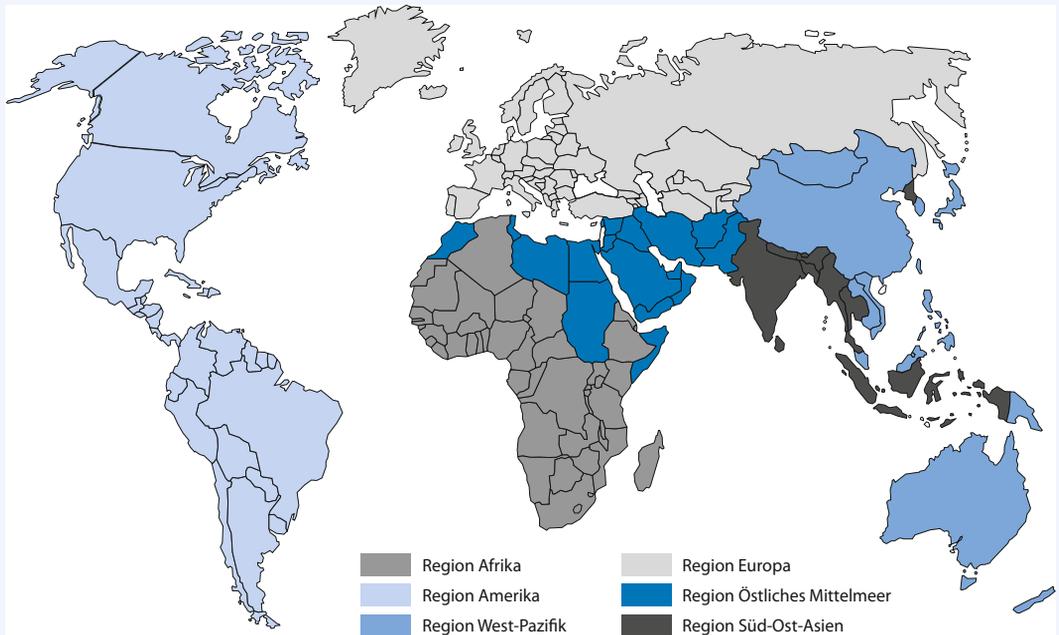


▣ **Abb. 2.** Herkunft der 2009/H1N1-Reassortante (mod. nach Neumann et al. 2009) (Eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

fektiv von Mensch zu Mensch übertragen wird. Die genetischen Charakteristika, die man bisher als Determinanten einer verbesserten Übertragbarkeit angesehen hatte, wurden bei der neuen Variante nicht gefunden (Garten et al. 2009). In Deutschland wurde die erste pandemische Welle ab der 29. Kalenderwoche (KW) 2009 durch eine deutliche Zunahme der bestätigten H1N1-Infektionen registriert. Die Fallzahlen blieben in den folgenden Wochen auf relativ stabilem Niveau (ca. 2500 pro KW), wobei es erwartungsgemäß einen Trend von den aus Mexiko und den USA importierten Fällen zu autochthonen Infektionen gab. Ab der 43. KW wurde ein erneuter Anstieg der Fallzahlen im Sinne einer zweiten Welle verzeichnet, der in der 46. KW mit ca. 39.000 bestätigten Infektionen gipfelte (Epidemiologisches Bulletin 41 2009). Hierbei ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, weil Untersuchungen zufolge das Verhältnis der erkrankten Personen, die sich beim Arzt vorstellen, zu denen, die keine ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, auf 1:18 geschätzt wird (Epidemiologisches Bulletin 41 2009). Bis Anfang Januar 2010 kam es zu einem starken Rückgang der Fallzahlen auf 80 bestätigte Neuinfektionen in der 3. KW. Bis zum 15.06.2010 kam es in Deutschland zu 226.183 gemeldeten Infektionen mit 2009/H1N1 wovon 256 Erkrankungen tödlich verliefen (Influenza Monatsbericht des RKI 20.-23. KW010).

Das globale Influenza-Programm der World Health Organization (WHO)

Geprägt durch die Erfahrungen mit der aviären Influenza und mit SARS hat die WHO im Jahr 2009 die Einteilung der sechs Pandemiephasen überarbeitet, die das Risiko einer weltweiten Pandemie mit Influenzaviren skalieren (► Tab. 2) (World Health Organization 2009). Die Unterscheidung der sechs Stufen beruht auf der Erfahrung, dass das Auftreten und die Verbreitung eines neuen Infektionserregers in der Regel durch eine schrittweise Anpassung an den Menschen erfolgen. Das veränderte Virus führt am Anfang lediglich zu sporadischen Erkrankungsfällen bei Menschen, die intensiven Kontakt zu dem natürlichen Reservoir des Erregers hatten. Diese frühe Phase ist durch gelegentliches Überschreiten der Artenschwelle gekennzeichnet und wird durch die Stufen 1 (kein neues Virus beim Menschen) und 2 (neues Virus beim Menschen nachgewiesen) abgebildet. Bei zunehmender Adaptation an den Menschen kommt es zu Erkrankungsausbrüchen in kleinen Clustern (Phase 3). Die Phase 4 ist definiert durch den Nachweis von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen, die zur Viruszirkulation auf lokaler Ebene führen. Die beiden letzten Stufen beziehen sich auf die unterschiedliche Ausbreitung der Influenza innerhalb der sechs von der WHO definierten geografischen Regionen (► Abb. 3). Es ist hervorzuheben, dass die Pandemiestufen keine Aussa-



■ **Abb. 3.** Die sechs geografischen Regionen nach Definition der WHO (mod. nach World Health Organization 2009)

ge über die Virulenz des Erregers implizieren, da es keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Verbreitung und Virulenz gibt. Die Mortalitätsziffern eines Erregers können sich zwischen Ländern deutlich unterscheiden, etwa infolge unterschiedlicher Gesundheitssysteme und medizinischer Ressourcen. Das pandemische Geschehen muss nicht alle Stufen konsekutiv durchlaufen. Im Fall der H1N1-Pandemie von 2009 befand sich die neue Virusvariante definitionsgemäß von Beginn an auf Stufe 3 und wurde bis zu 11. Juni 2009 auf Stufe 6 erhöht. Mit den Pandemiestufen sind Handlungsempfehlungen der WHO für die nationalen Gesundheitssysteme verbunden (► Tab. 2). Während die Phasen 1 bis 3 Anlass zur systematischen Überwachung bei Tier und Mensch sind („surveillance“), werden ab Stufe 4 Maßnahmen ergriffen, um eine Verbreitung des Virus auf andere Regionen zu verzögern oder zu verhindern („containment“). Dies kann die Isolierung von infizierten Personen oder die Einführung von Reisebeschränkungen einschließen. Zusätzlich wird den nationalen Gesundheitssystemen geraten, im Rahmen ihrer Pandemiepläne die Lagerung und Verteilung antiviraler Medikamente, die Bereitstellung von Impfstoffen sowie die Koordination und Priorisierung vorhandener Ressourcen wie z. B. Krankenhäuser zu regeln. Es wird auf nationaler und internationaler Ebene ein kontinuierlicher und transparenter Informationsaustausch über Infektions-, Erkrankungs- und ggf. Todesfälle aufgenommen („notification“). Containment-Strategien verfolgen das Ziel, vulnerable Gruppen der Bevölkerung zu schützen und die Funktionsfähigkeit des Gesundheitssystems und der öffentlichen Ordnung beim Auftreten massenhafter Erkrankungsfälle zu gewährleisten.

Management der 2009/H1N1-Pandemie

Zusätzlich zum oben genannten Vorgehen der WHO bestand im Jahr 2009 erstmals die Möglichkeit, in Erwartung der bevorstehenden H1N1-Pandemie einen Impfstoff herzustellen, mit dem große Teile der Bevölkerung immunisiert werden konnten, bevor diese durch das neue Virus betroffen werden würden. Die rechtzeitige Herstellung und Zulassung einer solchen Vakzine stellte ein erhebliche wissenschaftliche und logistische Herausforderung dar. Es war zum Zeitpunkt des Auftretens des Erregers nicht genau vorhersehbar, in welcher zeitlichen Dynamik und in welchem Ausmaß es zu Infektionen in der Bevölkerung kommen würde. Die Erfahrungen aus den Pandemien des 20. Jahrhunderts (1918, 1957, 1968) ließen eine globale Ausbreitung innerhalb weniger Monate erwarten. Der Verzicht auf einen pandemischen Impfstoff wäre mit dem nicht vertretbaren Risiko verbunden gewesen, dass sich das neue Virus in der nicht-immunen Bevölkerung ungehemmt verbreiten und zu hohen Infektionszahlen führen könnte, einschließlich dem Auftreten von schweren Erkrankungs- und Todesfäl-

len. Der pandemische Impfstoff war in Deutschland im Oktober 2009 verfügbar, d. h. ca. sechs Monate nach Auftreten der ersten menschlichen Infektionen. Dies wurde durch eine enge Zusammenarbeit der internationalen und nationalen Gesundheitsbehörden, des RKI, des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und der Impfstoffhersteller erreicht. Die rasche Zulassung des Impfstoffs war u. a. dadurch möglich, dass in Erwartung einer möglicherweise bevorstehenden H5N1-Pandemie H5-Musterimpfstoffe produziert worden waren. Diese waren bereits bzgl. ihrer Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit geprüft worden. Impfstoffe gegen die neue Variante konnten auf der Basis der H1-„mock up“-Vakzinen in einem beschleunigten Zulassungsverfahren in die Anwendung gebracht werden, da sich im Vergleich zum Musterimpfstoff lediglich die Antigen-Komponenten, nicht jedoch die sonstigen Inhaltsstoffe unterschieden.

Im Verlauf der 2009/H1N1-Pandemie hat sich gezeigt, dass die überwiegende Zahl der Infektionen bis Ende 2009 durch einen milden Erkrankungsverlauf charakterisiert war. Mit 1 bis 5 Todesfällen pro 1 Million Einwohner (Vereinigtes Königreich bzw. Australien (Epidemiologisches Bulletin 41 2009)) wies das Virus international eine geringere Mortalität als die saisonale Influenza auf (ca. 0,1 %, (Neumann et al. 2009)). Es bleibt abzuwarten, wie sich der weitere Verlauf der Influenzapandemie gestalten wird. Neben den Infektionsraten wird hierbei zu analysieren sein, ob es durch Mutation des Virus zu einer veränderten Virulenz und zu Driftvarianten kommen wird.

Literatur

1. Burnet FM, Lind PE (1952) Studies on recombination with influenza viruses in the chick embryo. III. Reciprocal genetic interaction between two influenza virus strains. *Aust J Exp Biol Med Sci* 30:469–477
2. Chim SS, Tsui SK, Chan KC, Au TC, Hung EC, Tong YK, Chiu RW, Ng, EK, Chan PK, Chu CM, Sung JJ, Tam JS, Fung KP, Waye MM, Lee CY, Yuen KY, Lo YM (2003) Genomic characterisation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus of Amoy Gardens outbreak in Hong Kong. *Lancet* 362:1807–1808
3. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE (2004) Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 38:1420–1427
4. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, de Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, Krauss S, Shortridge KF, Webster RG (1998) Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351:472–477
5. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM (2009) Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605–2615
6. Drost C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Krämme S, Manuguerra JC,

- Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW (2003) Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1967–1976
7. Epidemiologisches Bulletin 41 (2009) Epidemiologisches Bulletin 41.
 8. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Blish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivaller P, Smagala J, de GM, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, Lopez-Gatell H, Olivera H, Lopez I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD, Jr Boxrud, D Sambol, AR Abid, SH St, GK, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman, S Smole, S Guevara, HF Belongia, EA Clark, PA Beatrice, ST Donis, R Katz, J Finelli, L Bridges, CB Shaw, M Jernigan, DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ (2009) Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 325:197–201
 9. Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A (2010) Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children - Southern California, March--April 2009. *MMWR* 58:400–402
 10. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM (2009) Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 361:1945–1952
 11. Influenza Monatsbericht des RKI 20.-23.KW (2010)
 12. Kaufmann SHE (2010) The New Plaques: Pandemics and Poverty in a Globalized World
 13. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Cramer G, Hu Z, Zhang H, Zhang J, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton BT, Zhang S, Wang LF (2005) Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 310:676–679
 14. Ma Y, Feng Y, Liu D, Gao GF (2009) Avian influenza virus, *Streptococcus suis* serotype 2, severe acute respiratory syndrome-coronavirus and beyond: molecular epidemiology, ecology and the situation in China. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:2725–2737
 15. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009) Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459:931–939
 16. Smith GJ, Fan XH, Wang J, Li KS, Qin K, Zhang JX, Vijaykrishna D, Cheung CL, Huang K, Rayner JM, Peiris JS, Chen H, Webster RG, Guan Y (2006) Emergence and predominance of an H5N1 influenza variant in China. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:16936–16941
 17. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N (1998) Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 279:393–396
 18. World Health Organization (2009) Pandemic Influenza Preparedness and Response Plan

Neugeborenenmeningitis

- ▶ Klebsiella
- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Neugeborenensepsis

- ▶ Chlamydia
- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Neurocysticercose

- ▶ Taenien

New-Haven-Coronavirus

- ▶ Taenien

New-York-Virus

- ▶ Hantaviren

Ngari-Virus

- ▶ Bunyaviren

Nicht-gonorrhoeische Urethritis (NGU)

- ▶ Chlamydia
- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*
- ▶ *Ureaplasma urealyticum*

Nierenabszess

- ▶ Enterokokken
- ▶ Eubakterien
- ▶ *Pasteurella multocida*

Nipah-Virus

CHRISTOPH SPRINGFELD

Erreger

Synonym(e)
Keine.

Erregerspezies
Nipah-Virus

Taxonomie

Ordnung *Mononegavirales*, Familie *Paramyxoviridae*, Genus *Henipavirus*

Historie

Der erste dokumentierte Nipah-Virus-Ausbruch fand 1998 in Ipoh, Malaysia, statt, wo mehrere Menschen und Schweine erkrankten. Durch den Transport infizierter Schweine von Ipoh in die Gegend von Negeri Sembilan kam es bis 1999 zum größten bekannten Ausbruch, bei dem von mindestens 265 erkrankten Patienten 105 verstarben. Die meisten Patienten wurden durch Kontakt mit infizierten Schweinen infiziert. Auch in Singapur kam es durch den Import erkrankter Schweine zu einigen Erkrankungsfällen. Die Epidemie wurde durch die Tötung von mehr als 900.000 Schweinen eingedämmt. Seitdem ist es in Malaysia nicht mehr zu Nipah-Virus-Epidemien gekommen. Zwischen 2001 und 2010 kam es zu etwa 13 kleineren Ausbrüchen mit maximal 66 Fällen in Bangladesch und im benachbarten indischen Bundesstaat West-Bengalen.

Das Virus ist nach dem malaiischen Kampung Sungai Nipah benannt. Aus diesem Ort stammte der Patient, von dem das Virus zum ersten Mal isoliert wurde.

Morphologie

Das 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. 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 18246 (NiV Malaysia, GenBank accession number NC_002728) bzw. 18252 (NiV Bangladesch) Nukleotide langen einzelsträngigen RNA Molekül mit negativer Orientierung. Es kodiert für sechs Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), F (Fusionsprotein), G (Glykoprotein) und L (large protein, Polymerase). Für jedes Gen wird eine mRNA transkribiert, die mit Ausnahme des P-Gens für ein Protein kodiert. Von der P-mRNA werden zusätzlich zum Phosphoprotein noch die Nicht-Strukturproteine V und W (durch RNA-editing) und C (durch Initiierung an einem alternativen Startkodon) translatiert.

Vermehrung

Das Virus bindet mit dem Glykoprotein G an den Rezeptor EphrinB auf der Wirtszelle. Das Fusionsprotein vermittelt dann die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. Die Replikation des Virus erfolgt im Zyto-

plasma der infizierten Zellen. Zunächst werden die sechs Gene transkribiert und die viralen Proteine synthetisiert. Später erfolgt die Replikation der genomischen RNA über ein Positiv-Strang-Intermediat. Die genomische RNA wird sofort enkapsidiert. Die Freisetzung des Virus erfolgt über die Zellmembran. Das Virus kann *in vitro* unter anderem in Verozellen vermehrt werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bislang sind zwei Genotypen (NiV Malaysia und NiV Bangladesch) charakterisiert worden. Es besteht eine serologische Kreuzreaktivität zwischen Nipah- und Hendra-Virus.

Erkrankung**Nipah-Virus-Infektion****Synonym(e)**

Keine.

Inkubationszeit

Vermutlich 4 Tage bis 2 Monate.

Leitsymptome

Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen.

Symptome

Die häufigsten Symptome bei der Epidemie in Malaysia waren Fieber, Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen. Bei vielen Patienten traten auch Muskelschmerzen, Husten, Krämpfe und fokale-neurologische Störungen auf. Die Letalität der Erkrankung wird mit mindestens 40 % angegeben, allerdings gibt es möglicherweise asymptomatische Verläufe, die nicht mit in die Berechnungen einbezogen wurden. Der Tod trat im Durchschnitt am 10. Tag nach Beginn des Fiebers auf. Bei einigen Patienten kam es einige Wochen nach der Infektion zu erneuten Enzephalitis-Schüben.

Bei Schweinen kommt es zu respiratorischen Symptomen mit Husten („barking pig syndrome“) sowie Enzephalitis-Zeichen.

Pathophysiologie

Das führende histopathologische Merkmal der Erkrankung ist eine Vasculitis der kleineren Gefäße, besonders im Zentralnervensystem und der Lunge, aber auch in weiteren Organen. Dabei finden sich in den Gefäßwänden die für verschiedene Paramyxoviren typischen Riesenzellen.

Immunantwort

Bei den meisten Patienten ließen sich während der Erkrankung IgM-Antikörper gegen das Virus nachweisen, im Verlauf auch IgG-Antikörper.

Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger verursachte Enzephalitiden, insbesondere Japanische Enzephalitis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Serum, Liquor, Abstriche.

Diagnostische Verfahren

Das Virus kann aus dem Liquor von Enzephalitis-Patienten isoliert und im Labor angezüchtet werden. Eine Vermehrung des Virus sollte jedoch nur in speziell ausgerüsteten L4-Labors durchgeführt werden. Die virale Nukleinsäure kann mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion nachgewiesen werden. Außerdem können Virus-spezifische Antikörper im Serum der Patienten nachgewiesen werden. In MRT-Untersuchungen des Gehirns zeigten sich in T2-gewichteten Sequenzen multiple hyperintense Läsionen in der grauen und weißen Substanz.

Befund / Interpretation

Der Verdacht einer Nipah-Virus-Infektion sollte nur bei Patienten gestellt werden, die sich während einer Epidemie in betroffenen Gebieten aufgehalten haben. Bei Verdacht sollte Kontakt z. B. zum Bernhard-Nocht-Institut aufgenommen werden und die indizierten Untersuchungen sowie das geeignete Untersuchungsmaterial besprochen werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Ribavirin zeigt *in vitro* Wirkung gegen das Nipah-Virus und hat in einer Studie die Mortalität der Erkrankung reduziert. Monoklonale Antikörper zur Postexpositionsprophylaxe werden entwickelt.

Epidemiologie

Verbreitung

Die bekannten Nipah-Virus Fälle traten in Malaysia, Singapur, Bangladesch und im nordöstlichen Indien auf. Hinweise für eine virale Infektion fanden sich auch in Flughunden in Kambodscha und Thailand.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürlicher Wirt gelten Flughunde der Gattung *Pteropus*. Die Flughunde scheinen nicht zu erkranken. Neben Menschen und Schweinen sind während der Epidemien auch Hunde, Katzen und Pferde infiziert worden.

Risikogruppen

Arbeiter auf Schweinefarmen und Schlachthof-Mitarbeiter, die mit infizierten Tieren in Kontakt kommen.

Transmission / Vektoren

Während des Ausbruchs in Malaysia ist das Virus von Schweinen auf den Menschen übertragen worden, am ehesten durch den Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten oder durch Tröpfcheninfektion. In Indien und Bangladesch wird das Virus dagegen wahrschein-

lich über von Flughunden kontaminierte Nahrungsmittel, insbesondere Dattelpalmensaft, auf den Menschen übertragen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bei engem Kontakt möglich.

Prävention / Impfstoffe

Es steht derzeit kein kommerziell erhältlicher Impfstoff zur Verfügung.

Ausbruchsmanagement

Der große Nipah-Virus-Ausbruch in Malaysia konnte durch Massentötungen von Schweinen in den betroffenen Regionen eingedämmt werden. Betroffene Patienten sollten isoliert werden.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg

Schlüsselliteratur

1. Chua KB, Goh KJ, Wong KT et al (1999) Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 354:1257–1259
2. Eaton BT, Broder CC, Middleton D, Wang LF (2006) Hendra and Nipah viruses: different and dangerous. *Nat Rev Microbiol* 4:23–35
3. Lo MK and Rota PA (2008) The emergence of Nipah Virus, a highly pathogenic paramyxovirus. *Journal of Clinical Virology* 43:396–400

Nocardia

MATTHIAS MAIWALD

Erreger

Synonym(e)

Synonyme für *Nocardia* spp. haben keine praktische Bedeutung.

Erregerspezies

Nocardia asteroides, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. brasiliensis*, *N. pseudobrasiliensis*, *N. otitidiscalearum*, *N. transvalensis* und andere Spezies

Taxonomie

Phylum: Actinobacteria (grampositive Bakterien mit hohem GC-Gehalt); Klasse: Actinobacteria; Ordnung: Actinomycetales; Familie: Nocardiaceae; Gattungen: *Nocardia*, *Rhodococcus*

Historie

Die Gattung *Nocardia* wurde 1889 von Trevisan anhand der Spezies *Nocardia farcinica* beschrieben, die der französische Veterinär Nocard 1888 aus einer eitrigen Lymphangitis bei Rindern (Lymphangitis farci-

minosa bovis, engl. bovine farcy) isoliert hatte (Anmerkung: Die damalige Spezies *N. farcinica* entspricht nicht mehr der heutigen.). Die Spezies *Nocardia asteroides* wurde als „*Cladothrix asteroides*“ von Eppinger (1891) beschrieben und 1896 von Blanchard in die Gattung *Nocardia* überführt. Von Buchanan (1917) wurden mehrere Gattungen fadenförmiger grampositiver Stäbchenbakterien in der Ordnung Actinomycetales zusammengeführt. Die Familie Nocardiaceae geht auf Castellani und Chalmers (1919) zurück. Grampositive Bakterien mit hohem GC-Gehalt wurden von Stackebrandt et al. (1997) in der Klasse Actinobacteria zusammengefasst.

Morphologie

Grampositive, fadenförmige, verzweigte, etwa 0,5–1,2 mm dicke Bakterien.

Genom

Das Genom von *N. farcinica* wurde sequenziert und im Jahr 2004 publiziert (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Der genomische Guanin+Cytosin-Gehalt liegt bei 70 % und die Genomgröße beträgt 6,02 Mbp (GenBank Nr. AP006618). Andere *Nocardia*-Genome wurden bislang noch nicht sequenziert (Stand 2010).

Vermehrung

Nokardien wachsen als verzweigte grampositive Stäbchen auf den meisten Standard-Nährböden. Kolonien erscheinen nach 2–5 Tagen, die Bebrütung erfolgt für 2–3 Wochen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nokardien sind primär Umweltbakterien (Staub, Erdboden, Wasser) und damit opportunistische Krankheitserreger. Infektionen betreffen vorwiegend Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen oder Immunschwäche. Als Pathogenitätsmerkmale wurden Mykolsäuren (Zellwandbestandteile), Adhäsine, Peroxyd-Dismutase und die Hemmung der Phagosom-Lysosom-Fusion in Wirts-Makrophagen beschrieben. Antigenvariabilität zwischen einzelnen Spezies oder Stämmen besitzt keine praktische Bedeutung.

Erkrankung

Nokardiose

Synonym(e)

Nocardia-Infektion, Nokardien-Infektion. Hautmanifestationen der Nokardiose werden auch als Aktinomyzotome (oder Myzetome) bezeichnet. Dabei können aber auch andere Aktinomyzeten (z. B. *Actinomyces* spp., *Streptomyces* spp.) ursächlich sein. Die echten Myzetome (oder Eumyzetome) werden durch Pilze verursacht.

Inkubationszeit

Wenige Tage bis mehrere Wochen. Bei Hautnokardiose bis zu mehreren Monaten.

Leitsymptome

Pneumonien, Granulome, Lungenabszesse und -kavernen, disseminierte Infektionen mit Granulomen und Abszessen, Endokarditis, Organabszesse, Hirngranulome und -abszesse, chronische granulomatöse eitrige Haut- und Unterhautinfektionen.

Symptome

Nokardiosen lassen sich prinzipiell in pulmonale, systemische und superfizielle Verlaufsformen einteilen. *Nocardia*-Infektionen führen zu eitrigen Läsionen mit Nekrosen und Abszessbildung. Die Bildung von Granulomen ähnlich denen der Tuberkulose kann vorkommen. Lungenbefall kann zur diffus nekrotisierenden Pneumonie mit akutem Verlauf und ernster Prognose oder zu einem Lungeninfiltrat mit schleichendem Verlauf und späterer Abszess- oder Kavernenbildung führen. Bei Dissemination der Erreger kann eine systemische Nokardiose mit Organbefall und Abszessbildung entstehen, am häufigsten davon ist das Zentralnervensystem betroffen und es kommt zu Hirnabszessen. Eine weitere bevorzugte Stelle sind die Herzklappen, so kann es zur *Nocardia*-Endokarditis kommen, die ebenfalls Klappenprothesen befallen kann. Diese pulmonalen und systemischen Erkrankungen werden überwiegend durch *N. asteroides* und *N. farcinica*, seltener durch *N. nova* und *N. brasiliensis* verursacht und besitzen eine ernste Prognose mit hoher Letalität. Superfizielle Nokardiosen manifestieren sich als Aktinomyzotome; es handelt sich hier um chronische, granulomatös-eitrige Infektionen der Haut und des Unterhautgewebes. Häufigste *Nocardia*-Spezies bei Aktinomyzotomen ist *N. brasiliensis*. Als Krankenhausinfektion kann es postoperativ zur abszedierenden *Nocardia*-Wundinfektion durch *N. farcinica* kommen.

Pathophysiologie

Nach Eindringen in den menschlichen Organismus, z. B. durch Einatmen nokardienhaltigen Staubs oder durch Hautverletzungen, besteht die Wirtsabwehr zunächst aus Phagozyten (neutrophile Granulozyten, Makrophagen). Entgehen die Nokardien der Abtötung durch Phagozyten (z. B. durch Verhindern der Phagosom-Lysosom-Fusion), erfolgt eine weitere Vermehrung und dann lokale oder systemische Ausbreitung. Es kommt zur Ausbildung von Abszessen oder Granulomen, welche den Krankheitsverlauf bestimmen.

Immunantwort

Neben der unspezifischen Rekrutierung von Phagozyten besteht die spezifische Immunantwort in erster Linie aus einer T-Lymphozyten-Antwort. Antikörper gegen Nokardien wirken phagozytosefördernd, besitzen aber eine untergeordnete Rolle bei der Infektionsabwehr und keine serodiagnostische Relevanz.

Differenzialdiagnose

Pulmonale Infektionen: verschiedene andere Pneu-

monie-Erreger, aber auch *Mycobacterium tuberculosis* und *Aspergillus* spp.

Systemische Infektionen: verschiedenste Erreger febriler oder pyogener Infektionen. Hirnabszess: u. a. Anaerobier, Staphylokokken, *Toxoplasma gondii*.

Superfizielle Infektionen: Streptokokken, Staphylokokken, andere Aktinomyzeten, verschiedene Pilze („Eumysetome“).

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Infektionslokalisation eignen sich Sputum, Bronchialsekret, Eiter, Liquor, Urin oder Gewebe (z. B. Biopsiematerial). Das Labor sollte durch einen Vermerk auf dem Einsendeschein auf die Möglichkeit einer Nokardiose hingewiesen werden, um Selektivmedien und eine ausreichende Inkubationszeit verwenden zu können.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik der Nokardiosen erfolgt mikroskopisch und kulturell. Serologische Verfahren sind nicht etabliert. Ein erster Hinweis ist im Grampräparat das Vorhandensein von filamentösen, verzweigten grampositiven Stäbchenbakterien (dies können aber auch andere Aktinomyzeten sein). In der Ziehl-Neelsen-Färbung oder Kinyoun-Färbung für Mykobakterien verhalten sich Nokardien partiell säurefest; das bedeutet, bei Entfärbung mit 1 % H₂SO₄ (anstelle Salzsäure-Alkohol) werden Nokardien nicht entfärbt. Nokardien wachsen aerob auf den meisten Standard-Nährmedien bei 25 °–37 °C (am günstigsten 30 °C), sind unbeweglich und Katalase-positiv. Zur Isolierung aus kontaminierten Materialien können Selektivmedien verwendet werden (z. B. *Nocardia*-Selektivagar nach Schaal und Heimerzheim, Löwenstein-Jensen-Medium wie für Mykobakterien, die Paraffin-Köder-Methode nach Gordon und Hagan oder *Legionella*-Selektivagar). Wachstum in gerade soeben sichtbaren Kolonien kann innerhalb von 2–5 Tagen in Erscheinung treten, die Bebrütung sollte jedoch für 2–3 Wochen erfolgen. Größere Kolonien bilden in der Regel Luftmyzelien und können lösliche, bräunliche oder gelbliche Pigmente bilden. Fragmentation in kokkoide Formen oder Stäbchenbakterien wird beobachtet. Traditionell erfolgt die Identifizierung von *Nocardia*-Isolaten durch Dünnschichtchromatographie von Zellwandbestandteilen (meso-2,6-Diaminopimelinsäure und Mykolsäuren) und anhand biochemischer Merkmale sowie Antibiotikaempfindlichkeit. Mittlerweile ist aber die Identifizierung schneller und einfacher möglich mittels PCR und Sequenzierung des 16S rRNA-Gens.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von Nokardien aus sterilem Gewebe ist beweisend für eine Infektion; ebenso in der Regel der Nachweis bei granulomatösen oder eitrigen Krank-

heitsprozessen. Unklar sind das Vorkommen und die Häufigkeit einer transienten Kolonisation von Haut oder Bronchialbaum; der Nachweis von Nokardien aus Sputum bei Bronchiektasen ohne Immunsuppression und ohne Kortikosteroid-Therapie gilt alleine noch nicht als Therapieindikation.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Geeignete Therapie für schwerere *Nocardia*-Infektionen ist in der Regel eine Kombination von Imipenem und Amikacin in hoher Dosierung. Auch kann Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) eingesetzt werden; dies ist aber laut Schaal (2001) bei der in Europa vorherrschenden Spezies *N. farcinica* aufgrund häufiger Resistenzen problematisch. Bei leichteren Infektionen oder als orale Weiterbehandlung kommen Amoxicillin plus Clavulansäure, Minocyclin oder auch Cotrimoxazol in Frage. Unter den neueren Antibiotika zeigt Linezolid ein hervorragendes Empfindlichkeitsprofil gegen verschiedene *Nocardia*-Spezies.

Resistenz

Die Antibiotika-Empfindlichkeiten verschiedener *Nocardia*-Spezies unterscheiden sich deutlich, auch in geografischer Hinsicht. Deshalb ist eine Spezies-Bestimmung und Empfindlichkeitsprüfung anzustreben. Dazu sind Antibiotika-Verdünnungsreihen im Mikrobouillonverfahren oder Etest-Streifen geeignet. Resistenz besteht in der Regel gegenüber Schmalspektrum-Penicillinen, Erstgenerations-Cephalosporinen und Makroliden.

Epidemiologie

Verbreitung

Nokardiosen sind weltweit verbreitet, kommen sporadisch (nicht epidemisch) vor und sind insgesamt eher selten. Vermutlich aufgrund der zunehmenden Zahl immunsupprimierter Patienten sind die Fallzahlen ansteigend. In den USA wird die Zahl der Nokardiosen auf jährlich etwa 500–1.000 Fälle geschätzt, für Deutschland gibt es nur vage Angaben, die auf jährlich etwa 100 Fälle schließen lassen. Das männliche Geschlecht ist bevorzugt (etwa 1,5–3:1).

Wirtsbereich / Reservoir

Nokardien sind Umweltkeime und werden in Erdboden, Staub, Wasser und Abwasser gefunden. Infektionen können auch bei Tieren vorkommen. Beispiele sind Mastitiden bei Kühen, die bereits erwähnte Lymphangitis farciminoso bovis sowie Mysetome nach Verletzungen. In Fischzuchten wurden Erkrankungen durch *Nocardia seriolae* beschrieben.

Risikogruppen

Nokardiosen betreffen bevorzugt Patienten mit geschwächter Abwehr, können aber nach Verletzungen oder bei massiver Exposition auch bei immunkompe-

tenten Personen auftreten. Prädisponierende Grund-
leiden sind unter anderem: Leukämien und andere
Krebsleiden, AIDS und andere Immundefekte, chroni-
sche Lungenkrankheiten, Drogengebrauch, Kortikosteroid-
therapie, Zytostatikatherapie, Organtransplantationen
und immunsuppressive Therapie. Endokarditiden
können bei Patienten mit vorbestehenden Klap-
pendefekten oder Klappenprothesen auftreten.

Transmission / Vektoren

Die Transmission von Nokardien auf den Menschen
erfolgt fast immer aus der Umwelt durch Staub, Erd-
boden oder Wasser. Das Einatmen von Staub oder die
Kontamination von Wunden sind gängige Infektions-
wege. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist
sehr selten.

Prävention / Impfstoffe

Spezifische Maßnahmen zur Prävention (wie z. B.
Impfung) existieren nicht. Allgemeine Maßnahmen
sind der Schutz prädisponierter Patienten vor Stau-
binhalation (z. B. Bauarbeiten im Krankenhaus) und
die Vermeidung von Verletzungen mit Kontamination
durch Erdboden.

Ausbruchmanagement

Nokardiosen treten in der Regel sporadisch, nicht epi-
demisch auf.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Aktinomyzeten, Prof. Dr. K. P. Schaal, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Web-Adressen

- Nationales Konsiliarlaboratorium: <http://mibi03.meb.uni-bonn.de/~groups/schaal>

Schlüsselliteratur

1. Conville PS, Witebsky FG (2005) *Nocardia* and other aerobic actinomycetes. In: Borriello SP, Murray PR, Funke G (eds) Topley & Wilson's microbiology & microbial infections. Bacteriology, 10th edn. Hodder Arnold, London, pp 1137–1180
2. Conville PS, Witebsky FG (2007) *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, and other aerobic actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC (eds) Manual of clinical microbiology, 9th edn. American Society for Microbiology, Washington, DC pp 515–542
3. Schaal KP (2001) Die Aktinomyzeten. In: Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G. (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie, 8. Aufl. Urban & Fischer, München, pp 434–452
4. Sorrell TC, Iredell JR, Mitchell DH (2005) *Nocardia* spe-

cies. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 2916–2924

5. Yassin AF (2009) *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Streptomyces* und verwandte Arten. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P. Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, pp 370–380

Nokardiose

- ▶ *Nocardia*

Noma

- ▶ *Fusobacterium*

Non-A-Non-B-Hepatitis

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Non-Hodgkin-Lymphom

- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Noroviren

ANGELA RÖSEN-WOLFF

Erreger

Synonym(e)

Norwalk-like Virus (NV).

Erregerspezies

Norwalk-Virus

Taxonomie

NV gehört zur Familie der *Caliciviridae* (calix = Becher; beschreibt Oberflächenmulden der Partikel)

Historie

1968 wurde erstmals eine in Norwalk, Ohio, USA, aufgetretene Epidemie einer nicht bakteriellen Gastroenteritis beschrieben, die in Zusammenhang mit der Ingestion von kontaminiertem Wasser gebracht werden konnte. Erst 1972 gelang es, virale Partikel aus Fäkalmaterial des Norwalk-Ausbruchs elektronenmikroskopisch nachzuweisen. Es gelang, die Erkrankung durch die orale Applikation von Stuhl-Filtrat auf Freiwillige zu übertragen.

Morphologie

Nicht umhüllte, 27 nm große, isokosaedrische Partikel,

bestehend aus 180 Kopien des viralen Kapsidproteins. Das Kapsid beherbergt das einzelsträngige lineare RNA-Genom (7,2 kb), das (+)-Strang Polarität aufweist.

Genom

Das virale Genom konnte nach reverser Transkription vollständig molekular kloniert werden. Es besteht aus 7.644 Basen und kodiert für ein einziges Kapsidprotein (79 kDa) und einige Nicht-Strukturproteine, wie eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, eine Cystein-Protease sowie ein 2C-Protein. Die komplette Genomsequenz des *Norwalk-Virus* ist unter der GenBank Accession-Nr. NC 001959 erhältlich.

Vermehrung

NV ist *in vitro* nicht kultivierbar. Auch Tiermodelle sind nicht bekannt. Aus diesem Grunde wurden zur Vermehrung des Virus Infektionsversuche mit Freiwilligen durchgeführt. Nach oraler Applikation traten die ersten positiven Stuhlproben 15 Stunden nach der Infektion auf, die längste Ausscheidungszeit betrug 7 Tage.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenese wurde an Freiwilligen untersucht. Biopsieproben aus Magen, Dünndarm und Rektum wurden in einer Reihe von Untersuchungen eingesetzt. Histologische Veränderungen konnten nur im Dünndarm beobachtet werden. Adenylatcyclasewerte waren im Gegensatz zu Cholera-toxin-induzierten Erkrankungen nicht erhöht, sodass der Mechanismus der Auslösung der Diarrhoe zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht aufgeklärt ist.

Erkrankung

Akute Gastroenteritis

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt zwischen 10 und 50 Stunden, bei einem Mittelwert von 24 Stunden.

Leitsymptome

Durchfall und Erbrechen.

Symptome

NV ruft eine akute Gastroenteritis hervor, die durch das plötzliche Auftreten von Diarrhoe und Erbrechen gekennzeichnet ist. Die Erkrankung verläuft gewöhnlich mild und dauert etwa 24–48 Stunden an. Meist ist die Erkrankung begleitet von mäßigem Fieber. Die NV-Infektion ist selbstlimitierend und hat eine gute Prognose. Eine Hospitalisierung ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Pathophysiologie

► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität.

Immunantwort

Nach einer NV-Infektion tritt für 6–14 Wochen eine

Immunität ein, die vor Infektionen mit dem gleichen NV-Serotyp schützt. Zu einem späteren Zeitpunkt verhält sich die Immunität insofern anders als gewöhnlich, als Probanden mit wenig Antikörpern gegen NV besser vor Infektionen geschützt sind als solche, die hohe Antikörpertiter aufweisen. Welche Mechanismen dies auslösen, wird zurzeit noch nicht verstanden.

Differenzialdiagnose

Alle anderen viral und bakteriell bedingten Gastroenteritiden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum bzw. Stuhl.

Diagnostische Verfahren

Mithilfe der Immunelektronenmikroskopie (IEM), ELISA, RIA und RT-PCR können Virusnachweise geführt werden. Auch ein serologischer Antikörpernachweis ist prinzipiell möglich.

Befund / Interpretation

Positive RT-PCR ist beweisend für eine Infektion.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Symptomatische Therapie.

Resistenz

NV ist ätherstabil, säureresistent und relativ hitzestabil.

Epidemiologie

Verbreitung

NV ist assoziiert mit akuter Gastroenteritis, die sich rapide ohne Präferenz für bestimmte Altersgruppen in Familien, Institutionen und Gemeinschaften ausbreitet. Serologische Studien legen nahe, dass in Entwicklungsländern die Infektion früher akquiriert wird als in Ländern der ersten Welt. Eine Longitudinal-Studie an Medizinstudenten in Mexiko ergab eine Inzidenz von 0,36 Episoden pro Studienjahr; 45 % der Episoden verliefen symptomatisch.

Wirtsbereich / Reservoir

NV infiziert ausschließlich Menschen.

Risikogruppen

Keine Präferenz für bestimmte Altersgruppen.

Transmission / Vektoren

NV wird fäkal-oral übertragen und zeichnet sich durch eine hohe Kontagiosität aus. Infektionen stehen meist im Zusammenhang mit kontaminiertem Wasser, Fisch oder Schalentieren, die an mit Abwasser verseuchten Stellen gefangen wurden.

Prävention / Impfstoffe

Erste Schritte zur Entwicklung eines Impfstoffes wurden durch die Herstellung rekombinanter Virusbestandteile beschrieben.

Ausbruchmanagement

Da das Virus eine hohe Umweltresistenz aufweist und eine geringe Infektionsdosis für eine Erkrankung (< 100 Viruspartikel) ausreicht, sollten bereits bei Verdacht auf eine NV-Infektion Hygienemaßnahmen ergriffen werden.

Meldepflicht

Bei Verdacht Meldung an das zuständige Gesundheitsamt innerhalb von 24 Stunden.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

Konsiliarlaboratorium für Noroviren

- Erreger: Noroviren; Institution: Robert Koch-Institut Nordufer 20 13353 Berlin; Ansprechpartner: Frau Dr. M. Höhne, Telefon: 030.18 754-23 75, Telefax: 030.18 754-26 17, E-Mail: hoehnem@rki.de

Web-Adressen

- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- National center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Schlüsselliteratur

1. Ando T, Noel JS, Fankhauser RL (2000) Genetic Classification of „Norwalk-like Viruses“. *The Journal of Infectious Diseases* 181:336–348
2. Glass RI, Noel J, Ando T, Fankhauser R, Belliot G, Mounts A, Parashar UD, Breese JS, Monroe SS (2000) The Epidemiology of Enteric Caliciviruses from Humans: A Reassessment Using New Diagnostics. *The Journal of Infectious Diseases* 181:254–261
3. Kapikian et al. (2001) Norwalk Group of Viruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. (eds) *Fields Virology*, 4th edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 783–810
4. Schneider T, Mankertz J, Jansen A., Schreier E und Zeitz M (2005) Norovirusinfektionen – häufigste Ursache akuter Gastroenteritiden in den Wintermonaten. *Deutsches Ärzteblatt* 102: A2551–2556

Norwalk-like Virus (NV)

- ▶ Noroviren

Norwalk-Virus

- ▶ Noroviren

Nosema spp.

- ▶ Mikrosporidien

Nosokomiale Infektion

- ▶ Acinetobacter
- ▶ Adenoviren
- ▶ Alcaligenes/Achromobacter
- ▶ Aspergillus
- ▶ Astroviren
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Candida
- ▶ Clostridium difficile
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Enterobacter
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ Escherichia coli
- ▶ Flavobacterium
- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)
- ▶ Klebsiella
- ▶ Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Lemnora, Moellerella
- ▶ Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus
- ▶ Moraxella catarrhalis
- ▶ Plesiomonas
- ▶ Polioviren
- ▶ Proteus mirabilis, Proteus vulgaris
- ▶ Providencia, Morganela
- ▶ Pseudomonas
- ▶ Respiratory Syncytial Virus
- ▶ Rotavirus
- ▶ Rothia mucilaginosa
- ▶ Serratia
- ▶ Shewanella
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Streptococcus pneumoniae
- ▶ Streptococcus pyogenes
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)