

Keine Hoffnung auf Immunität: Erkältungsviren

FRITZ HÖFFELER

Es scheint heutzutage kaum noch vorstellbar, dass ein nahezu alltägliches und allen Menschen bekanntes Phänomen noch immer unzureichend erforscht ist. Die Erkältung ist ein solches Phänomen. Je mehr Daten generiert werden, desto offensichtlicher wird, dass sich hinter dieser harmlosen Infektionskrankheit eine ungeahnte Komplexität verbirgt. Und trotz zahlreicher neuer Erkenntnisse kann man nach wie vor nur eines tun: die Symptome lindern.

Erkältungsbeschwerden zählen zu den häufigsten Anliegen in der hausärztlichen Praxis. Die in aller Regel harmlos verlaufende akute Erkältung lässt sich auf Grund der folgenden, uns allen wohl bekannten Symptome diagnostizieren: laufende oder verstopfte Nase, Niesen, Nachlassen von Geruchs- und Geschmackssinn, Halskratzen und Husten. Jeder von uns hat zahlreiche dieser Erfahrungen hinter sich – und auch noch vor sich. Die Statistiken weichen zwar leicht voneinander ab, aber die Größenordnungen sind allgemein dieselben: Pro Jahr bekommen Kinder 6–8 mal, Schulkinder sogar bis zu 12 mal, Erwachsene 2–4 mal und über 60jährige einmal eine Erkältung. Eine dauerhafte Immunität kann der menschliche Organismus offensichtlich nicht aufbauen.

Der Begriff „Erkältung“ existiert in der medizinischen Terminologie nicht. Stattdessen werden so genannte akute respiratorische Erkrankungen (ARE) in Abhängigkeit des betroffenen Areals unterschieden (Tabelle 1). Verursacht werden diese Atemwegsinfektionen in 90 % aller Fälle durch Viren [3]. Die charakteristischen Symptome einer Erkältung entstehen jedoch nicht durch die Viren selbst, sondern durch die Immunreaktionen des infizierten Organismus. Bisher sind die spezifischen Immunkaskaden lediglich zu einigen wenigen Viren und dort auch nur fragmentarisch untersucht worden. Ebenso fehlen noch immer aussagekräftige Untersuchungsdaten beziehungsweise Theorien, die die Entstehung der jährlichen Erkältungswellen schlüssig erklären können.

Die Datenlage zu den therapeutischen Maßnahmen ist teilweise widersprüchlich. Einigkeit herrscht jedoch bezüglich einer zuverlässigen Prophylaxe: Es gibt sie nicht und es wird sie auch in absehbarer Zukunft nicht geben!



Virusinfektionen der Schleimhäute

Ein erwachsener Mensch atmet täglich 20.000–30.000-mal ein und aus und benötigt, je nach körperlicher Belastung, 7–80 Liter Luft in der Minute. Die Atemwege sind daher die den äußeren Einflüssen am stärksten ausgesetzten Strukturen des menschlichen Organismus. Sie sind mit einem speziellen, an diese Belastung angepassten Epithel ausgekleidet, das sowohl eine physikalische als auch funktionelle Barriere zwischen der äußeren Umgebung und den darunter liegenden Geweben darstellt: der cilienbesetzten Schleimhaut (Abbildung 1).

Erkältungsviren nutzen verschiedene Membranproteine dieser Epithelzellen als Rezeptoren, dringen in die Zelle ein und induzieren ihre eigene Replikation. Durch diesen Infektionsprozess wird eine komplexe Immunantwort ausgelöst, die bei verschiedenen Virustypen unterschiedlich ausfallen kann. Letztlich ist es jedoch diese Immunantwort, die die Symptome einer Erkältung auslöst – nicht das Virus selbst [5]. Die primäre Abwehr erfolgt durch Komponenten des angeborenen Immunsystems. Ein wesentliches Merkmal dieses Systems ist die Entzündung.

Die Immunreaktion wird durch die infizierten Epithelzellen ausgelöst. Sie schütten zahlreiche Chemokine und andere Cytokine aus und rekrutieren dadurch T-Lymphozyten, Natürliche Killerzellen, Makrophagen und weitere Immunkomponenten (Tabelle 2). Das später aktivierte adaptive Immunsystem sorgt abschließend für die endgültige Beseitigung der Viren und bildet Gedächtniszellen für diese speziellen Virustypen (Tabelle 2).

Die Wirkung der Viren ist sehr unterschiedlich und variiert sowohl zwischen den einzelnen Gattungen als auch zwischen den einzelnen Serotypen innerhalb einer Gattung. Bei einigen Viren entsteht keine oder nur eine geringe morphologische Veränderung des Gewebes, andere Viren dagegen verursachen eine lokale Zerstörung des Flimmerepithels. Zu den cytotoxischen Erkältungsviren werden die Parainfluenzaviren, Adenoviren und RSV (Respiratory Syncytial Virus) gezählt [4]. Bei den Rhinoviren unterscheiden sich die verschiedenen Serotypen in ihrer Toxizität: RV14 und RV49 sind cytotoxisch, RV16 dagegen nicht [1].

Das beschädigte Epithel wird abgeworfen und im Rahmen eines komplexen, als Remodelling bezeichneten Regenerationsprozesses erneuert [11]. Die Basal-

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 232 erklärt.

zellen beginnen sich sofort nach Abwurf der Palisaden-schicht zu teilen und zu Becher- und Flimmerzellen zu differenzieren. Sind auch die Basalzellen abgeworfen worden, beginnen sich die Zellen an den Kanten des verletzten Areals zu dedifferenzieren. Sie flachen ab und wandern über die Basalmembran in das zellfreie Areal ein. Ist wieder eine geschlossene Zellschicht entstanden, differenzieren sich die Zellen erneut zu Becher- und Flimmerzellen. Der Regenerationsprozess ist in der Regel in weniger als 24 Stunden abgeschlossen (Abbildung 2).

Die Infektionskaskade

Bisher liegen nur für wenige Virustypen detaillierte Daten zum Infektionsmechanismus und zur induzierten Immunreaktion vor. Die nachfolgende Beschreibung bezieht sich auf die diesbezüglich am besten untersuchte Gattung der menschlichen Rhinoviren oder HRV (Human Rhinoviruses) [15].

90 % der HRV-Serotypen binden an ▶ ICAM-1. Dieses Protein kommt in zwei Varianten vor, der membran-bundenen (membranous) Form mICAM-1, die als Re-zeptor fungiert und daher eine Infektion begünstigt und der löslichen (soluble) Form sICAM-1, die an die freien Viren bindet und sie dadurch neutralisiert. Die Viren beeinflussen nach einer erfolgreichen Infektion die zellulären Syntheseraten dieser beiden Varianten, indem sie die Produktion von mICAM-1 verstärken und die von sICAM-1 reprimieren [14]. Der Andockprozess an ICAM-1 führt zu einigen Strukturveränderungen im Capsid, wodurch die RNA in die Wirtszelle gelangen kann (Abbildung 3). Die nun einsetzende Vermehrung der Viren wirkt sich auf das Genexpressionsmuster der Wirtszelle aus. Die infizierte Zelle beginnt, verschiedene Cytokine zu synthetisieren und auszuschütten, wodurch eine immunologische Reaktionskaskade in Gang gebracht wird [8].

Aktivierung des angeborenen Immunsystems

Am zweiten Tag nach einer Infektion ist der Höhepunkt der Virusreplikation erreicht. Die befallene Epithelzelle schüttet Interferone aus, durch die Natürliche Killerzellen rekrutiert werden. Diese Zellen erreichen ihre höchste Konzentration am vierten Tag und sind ab dem achten Tag nicht mehr nachweisbar. Die Natürlichen Killerzellen zerstören die infizierten Epithelzellen und schütten ebenfalls Cytokine aus, unter anderem das INF-γ (Interferon-γ), das zusätzliche inflammatorische Zellen wie Makrophagen aktiviert. Neben Interferonen produzieren die befallenen Epithelzellen Interleukine, Tumornekrosefaktoren und zahlreiche andere Cyto-kine, durch die weitere Immunzellen wie T-Lymphozyten, Makrophagen, Eosinophile und Neutrophile akti-viert und rekrutiert werden. Die Wirkung dieser Immunzellen ist einerseits sehr effektiv, indem sowohl die Viren als auch die infizierten Zellen beseitigt werden,

sie ist andererseits aber auch zerstörerisch, indem eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt wird und das Ge-webe weit über das infizierte Areal hinaus beschädigt werden kann.

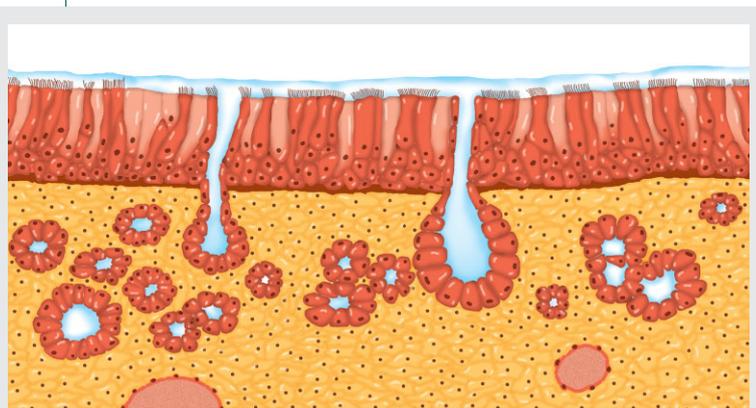
Aktivierung des adaptiven Immunsystems

Parallel zu dieser unspezifischen Immunabwehr pro-zessieren Dendritische Zellen virale Antigene und zwar

TAB. 1
KLASSIFIKATION DER AKUTEN RESPIRATORISCHEN ERKRANKUNGEN

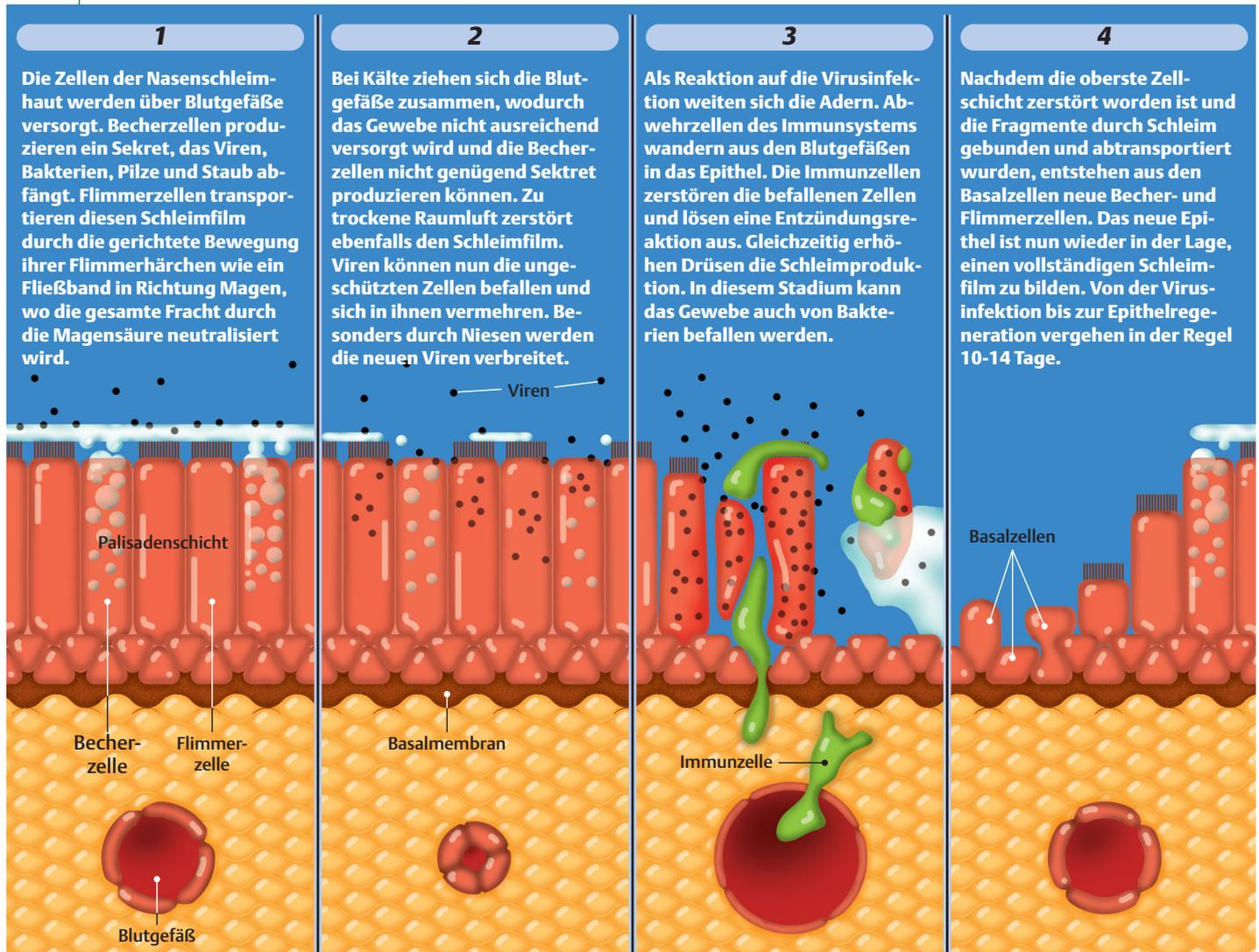
Akute Rhinitis	Durch die Entzündung der Nasenschleimhaut, mit der eine Erkältung fast immer beginnt, kommt es zunächst zu einer Verstärkung der Sekretbildung und die Nase beginnt zu laufen. In einem späteren Stadium schwillt die Schleimhaut stark an und die Nase ist verstopft. Gleichzeitig werden die Nebenhöhlen vom Nasenraum abgeschlossen, wodurch eine Sinusitis begünstigt wird.
Akute Sinusitis	Die Nasennebenhöhlen sind sowohl untereinander als auch mit der Nasenhöhle verbunden und mit Schleimhäuten ausgekleidet. Eine Nasennebenhöhlenentzündung entsteht, wenn sich der Entzündungsherd von den Nasenhöhlen auf die Schleimhäute der Nebenhöhlen ausdehnt. Sie macht sich durch ein schmerzhaftes Druckgefühl in den Backenknochen und über den Augen bemerkbar, das beim Bücken und Aufstehen besonders heftig sein kann.
Akute Pharyngitis	Erreicht die Entzündung die Rachenschleimhaut, verursacht sie im Hals ein Kratzen, Trockenheitsgefühl und Schluckbeschwerden.
Akute Laryngitis	Wird auch die Schleimhaut über den Stimmbändern befallen, kommt es zu Heiserkeit und Hustenreiz.
Akute Bronchitis	Wenn die Entzündung auch die Bronchialschleimhaut erreicht hat, entsteht ein zunächst trockener Husten, der erst mit Beginn einer verstärkten Schleimbildung leichter wird.

ABB. 1 | **DIE SCHLEIMHAUT**



Der Nasenraum, die Nebenhöhlen, die Luftröhre und die Bronchien sind mit einer mehrlagigen Schleimhaut ausgekleidet, die aus verschiedenen Zelltypen besteht. In der obersten Zellschicht befinden sich Becherzellen (rosa), die wie die tiefer gelegenen Drüsen Schleim produzieren (ca. 200 g pro Mensch und Tag). Durch Verdunstung von Wasser befeuchtet der Schleimfilm die Atemluft und dient gleichzeitig als Klebefalle für Luftverunreinigungen. Zellen mit Flimmerhärchen transportieren den Schleim mitsamt den darin eingefangenen Partikeln mit einer Geschwindigkeit von 5 mm pro Minute in Richtung Rachenraum und von dort aus in den Magen, wo die Magensäure die Fracht neutralisiert. Die Schleimschicht wird auf diese Weise alle zwei bis drei Stunden komplett erneuert.

ABB. 2 | DIE ZERSTÖRUNG UND REGENERATION DER SCHLEIMHAUT



sowohl direkt am Infektionsort als auch in den benachbarten Lymphknoten. Die Antigene werden den T-Zellen präsentiert, die, wenn sie den passenden Antikörper auf ihrer Oberfläche tragen und an das virale Antigen andocken können, durch diesen Kontakt zur Proliferation und Differenzierung angeregt werden. Es entstehen cytotoxische T-Zellen und Gedächtniszellen. Am vierten Tag nach der Infektion sind T-Helferzellen und cytotoxische T-Zellen nachweisbar. Nach 14 Tagen sind diese Zellen wieder verschwunden, wohingegen die Gedächtnis-T-Zellen viele Jahre erhalten bleiben.

B-Lymphozyten produzieren Antikörper, die an die viralen Antigene binden und sie dadurch als Zielobjekt für T-Killerzellen markieren; sie werden ebenfalls relativ spät aktiviert. Diese spezifische Immunantwort sorgt für die restlose Beseitigung der Viren und ist in der Regel nach sieben Tagen abgeschlossen. Bei einer Sekundärinfektion durch denselben Serotypen können mit Hilfe der Gedächtniszellen und der noch vorhandenen

Immunglobuline sehr schnell B-Zellen, T-Zellen und Natürliche Killerzellen aktiviert werden; sie erreichen dann bereits nach drei bis vier Tagen ihre höchste Konzentration und können die Infektion wesentlich schneller zum Erliegen bringen als bei der Erstinfektion.

Rhinoviren können die Zellen der Nasenschleimhaut, der oberen und, wie man erst seit wenigen Jahren weiß, auch der unteren Atemwege infizieren. Für das Auslösen einer inflammatorischen Immunantwort reichen nur wenige infizierte Zellen aus. Für Zellen der unteren Atemwege wurde nachgewiesen, dass eine Immunreaktion sogar unabhängig von der Replikation des Virus sein kann, dass also die Anwesenheit eines „stillen“ Virus in einer Zelle ausreicht, um die Immunreaktion anzustoßen [10].

Erklärung der Symptome

Das so genannte Eisberg-Konzept der viralen Infektionen besagt, dass die meisten Infektionen symptomfrei

und für den Betroffenen unbemerkt ablaufen. Bei deutlich weniger Infektionen treten leichte Symptome (wie laufende Nase und einige wenige Nieser) auf. Die Infektionen, die wir auf Grund der Schwere der Symptomatik als Erkältung bezeichnen, stellen auf Grund ihrer verhältnismäßig geringen Häufigkeit die Spitze dieses Eisbergs dar.

Bei einer Erkältung entstehen nacheinander verschiedene Symptome (Abbildung 4):

Die ersten Symptome, die in ihrer Gesamtheit auch als Schnupfen bezeichnet werden und bei 80–100 % aller symptomatischen Erkältungen auftreten, stellen Abwehrreflexe des Organismus dar. Sobald Epithelzellen der Nasenschleimhaut eine Infektion signalisieren, wird über die Becherzellen vermehrt dünnflüssiges Sekret ausgeschüttet – die Nase beginnt zu laufen. Auf diese Weise wird der Abtransport potenziell infektiöser Viren beschleunigt. Niesen ist ein durch das Zentralnervensystem gesteuerter Reflex, durch den das Ablösen und der Abtransport von Partikeln und von Schleim mittels Hochdruck erfolgt: Die durch Niesen herausgeschleuderten Tröpfchen haben eine Geschwindigkeit von ca. 150 km/h. In den meisten Fällen sind diese Mechanismen ausreichend, um eine schwerere Infektion zu verhindern.

Die meisten anderen Symptome sind Folgeerscheinungen der Immunaktivität. Eine Verdickung und Verfärbung des Nasensekrets entsteht durch die Konzentration von Leukozyten und die durch sie erzeugten Zelltrümmer, die als verdickende Fracht im Nasensekret transportiert werden. So genannte polymorphonukleäre Neutrophile können sich in Abhängigkeit des pH-Wertes weißlich, gelb und grünlich verfärben. Schwellen die Nasenschleimhäute in Folge der durch das Immunsystem induzierten Entzündungsreaktion an, verstopft die Nase.

Dadurch kann der Luftstrom nicht mehr an den Geruchsrezeptoren vorbeigeführt werden, die sich im oberen Teil der Nasenhöhle befinden. Da das Geschmackempfinden zu einem großen Teil durch das Geruchempfinden beeinflusst wird, nehmen beide Sinneswahrnehmungen gleichermaßen ab. Halskratzen und Halsschmerzen, die in 50 % aller symptomatischen Erkältungen auftreten, sind ebenfalls das Resultat einer Entzündungsreaktion und zwar einer Entzündung tiefer gelegener Epithelien. Reicht die inflammatorische Zerstörung der Schleimhäute bis in die Bronchien hinunter, werden die zerstörten Epithelzellen und die Immunzellen durch reflektorisch gesteuerte Druckluftpulse aus dem Atemtrakt entfernt – durch Husten, der bei 40 % der Erkältungen in Erscheinung tritt. Je feuchter die Gewebe sind, desto leichter lassen sich die Fragmente lösen und entfernen. Festsitzender, trockener Husten entsteht, wenn die den Hustenreiz auslösenden Fremdstoffe nur schwer oder gar nicht abgelöst werden können.

Bei einer schweren Erkältung kommen als weitere Symptome in 20–25 % der Fälle Müdigkeit und Appetitlosigkeit und in 1% der Fälle auch Fieber hinzu. Diese Phänomene werden durch das Gehirn ausgelöst und gesteuert. Rhinoviren vermehren sich optimal bei 33–35° C. Bei 37° C beträgt die Vermehrungsrate nur noch 10 %. Wird die Körpertemperatur auf über 38° C angehoben, wird die Replikation vollständig unterbunden. Müdigkeit zwingt den Organismus zur Ruhe und trägt auf diese Weise zur Energieeinsparung bei. Appetitlosigkeit kann als evolutionäres Rudiment interpretiert werden: Wer keinen Hunger verspürt, begibt sich auch nicht auf eine – möglicherweise sehr energieaufwändige – Nahrungssuche. Die diesen gesamtkörperlichen Erscheinungen und Empfindungen zu Grunde liegenden neuronalen Prozesse werden durch spezielle Cytokine ausgelöst, die im Gehirn die Synthese von Neurotransmittern und Hormonen induzieren, die dann wiederum die Aktivitätsmuster in bestimmten Hirnarealen modifizieren [6].

Das Arsenal der Erkältungsviren

In den 1950er Jahren wurde diskutiert, ob eine Erkältung durch ein oder durch mehrere Viren hervorgerufen werden kann [2]. Inzwischen sind über 200 verschiedene Viren aus fünf Gattungen identifiziert worden und noch immer wird diese Liste erweitert (siehe Kasten auf Seite 233). Eine der wichtigsten Neuentdeckungen ist das Humane Metapneumovirus (HMPV), das 2001 bei niederländischen Kindern entdeckt [13] und 2003 erstmals auch in Deutschland nachgewiesen wurde. Dieses Virus kann bei Kindern nicht nur eine normale Erkältung, sondern auch eine schwere Bronchitis und eine Lungentzündung hervorrufen.

Gattung Rhinovirus: Ungefähr die Hälfte aller Erkältungen wird durch Rhinoviren hervorgerufen, von denen es 102 humanpathogene Serotypen gibt. Rhinovirusinfektionen sind die bisher am besten untersuch-

ABB. 3 ANDOCKEN DER RHINOVIREN

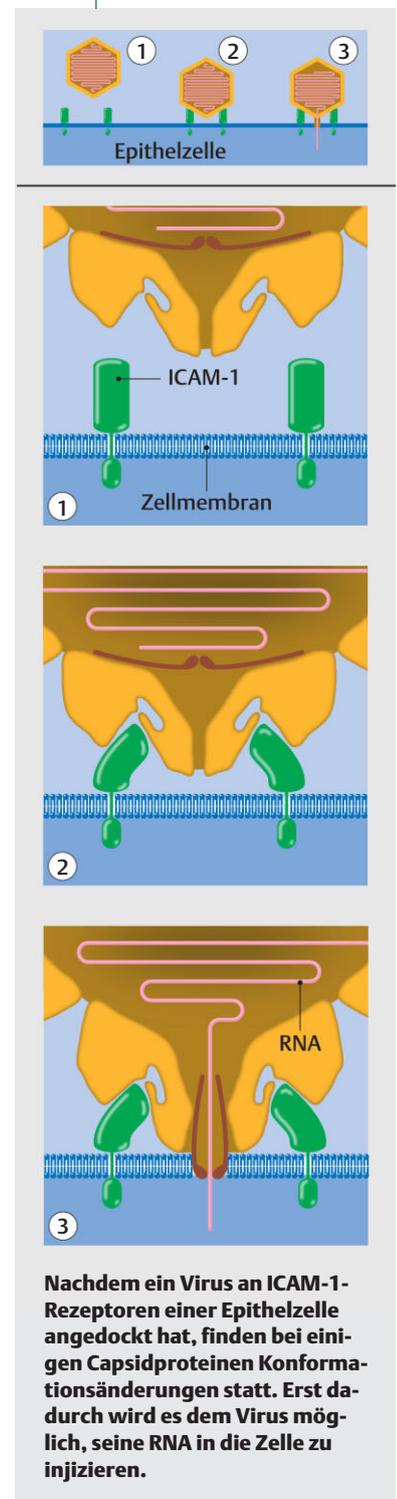
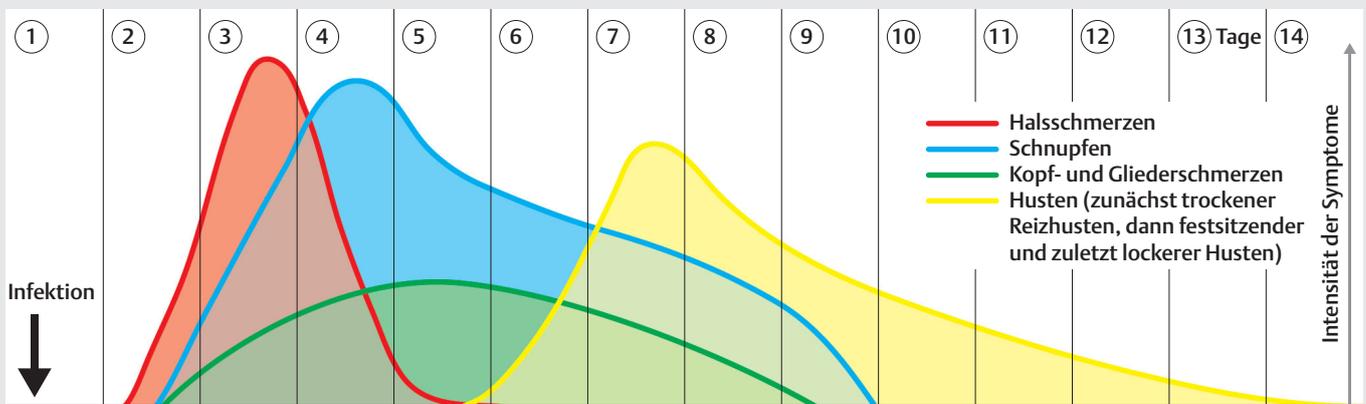


ABB. 4 | DIE ABFOLGE DER SYMPTOME



Eine normale Erkältung dauert in der Regel zehn Tage und beginnt meist mit schnell auftretenden Halsschmerzen und einer laufenden Nase. Je weiter die Virusinfektion den Atemtrakt vom Nasenraum in die Bronchien hinunterwandert, desto stärker wird das allgemeine Krankheitsgefühl. Nach Befall der Bronchien entsteht ein Husten, der eine Erkältung in die Länge ziehen kann.

ten Virusinfektionen. Eine Übertragung erfolgt durch Inhalation virushaltiger Aerosole und über kontaminierte Flächen durch Hand-Nase- oder Hand-Augen-Kontakt.

Gattung Enterovirus: Zur dieser Gattung zählen die Spezies Coxsackie-, Echo- und die namensgebenden Enteroviren. Coxsackie- und Echoviren können neben Erkältungen zahlreiche weitere Erkrankungen wie zum Beispiel aseptische Meningitis und Exanthem hervorrufen. Kinder werden von Enteroviren wesentlich häufiger infiziert als Erwachsene. Eine Übertragung erfolgt meist durch fäkal-orale Schmierinfektion, selten durch Tröpfcheninfektion.

Gattung Coronavirus: Coronaviren sind die zweithäufigsten Verursacher einer Erkältung. Da sie nur sehr schwer zu züchten sind, liegen bisher nur wenige Da-

ten über diese Gattung vor. Auch bei diesen Viren sind meist Kinder betroffen. Coronaviren werden über Aerosole und durch fäkal-oralen Kontakt übertragen.

Gattung Mastadenovirus: Von den Adenoviren existieren 49 humanpathogene Serotypen. Sie können verschiedene Erkrankungen auslösen, wie zum Beispiel Gastroenteritis, Konjunktivitis (Bindehautentzündung), Cystitis (Harnblasenentzündung) und Hautausschläge. Gelangen Adenoviren in den Respirationstrakt, können sie neben einer gewöhnlichen Erkältung auch Krupp, Bronchitis, Lungenentzündung und ARD (Acute Respiratory Disease) auslösen. Unter den Erkältungsviren weisen Adenoviren zwei Besonderheiten auf: Ihr Genom besteht aus DNA und sie können einige Stunden außerhalb eines Organismus überdauern. Sie werden über kontaminierte Flächen, durch fäkal-oralen Kontakt oder durch Wasser übertragen. Da eine persistente, asymptomatische Infektion vorliegen kann, kann ein Träger unbemerkt über Monate und Jahre zur Verbreitung dieser Viren beitragen.

Gattung Paramyxovirus: Zu den Paramyxoviren werden die Parainfluenzaviren, RSV (Respiratory Syncytial Viruses) und das HMPV (Humanes Metapneumovirus) gezählt. Paramyxoviren induzieren bei Erwachsenen meist nur eine gewöhnliche Erkältung, bei Kindern jedoch auch Krupp, Bronchitis und eine Lungenentzündung. Eine Übertragung erfolgt durch Personenkontakt und über Inhalation kontaminierter Aerosole. Außerhalb von Zellen überleben Paramyxoviren nur kurze Zeit.

Abhängig von mehreren Faktoren wie dem Verteilungsmuster von Rezeptoren und der lokalen Körpertemperatur infizieren die verschiedenen Erkältungsviren verschiedene Bereiche des Atemtrakts und lösen unterschiedlich starke Symptome aus. Rhinoviren infi-

GLOSSAR

Chemokine: Chemotaktisch wirkende Cytokine, die bei der Migration und auch bei der Aktivierung von Immunzellen eine zentrale Rolle spielen.

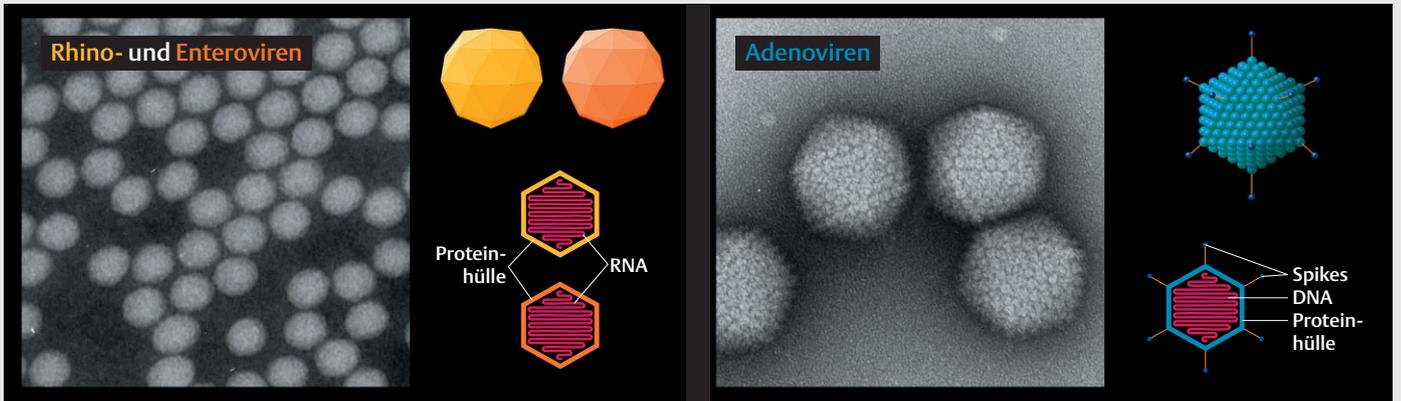
Cytokine: Lösliche Proteine oder Glykoproteine mit wachstums- und differenzierungsregulierender Wirkung. Viele Cytokine sind an immunologischen Reaktionen beteiligt; diese werden dann allgemein als Mediatoren bezeichnet. Wichtige Hauptgruppen sind Interferone (IFN), Interleukine (IL), Koloniestimulierende Faktoren (CSF), Tumornekrosefaktoren (TNF) und Chemokine.

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1): Rezeptor, der in geringen Mengen permanent in den Membranen von Endothelzellen und Leukozyten vorkommt und dessen Produktion durch Cytokin-Stimulation erhöht wird. Der Membranrezeptor fungiert als Ligand für das Integrin LFA-1, einen Membranrezeptor der Leukozyten. Nach Aktivierung der Leukozyten binden diese über ICAM1-/LFA-1-Koppelung an die Endothelzellen und wandern in das Gewebe hinein.

Serotypen: Mit Hilfe serologischer Tests (Antigen-Antikörper-Reaktionen) unterscheidbare Variationen von Bakterien oder Viren.

DIE ERKÄLTUNGSVIREN

Über 200 verschiedene Virustypen aus 5 Virusgattungen (Rhino-, Entero-, Corona-, Mastadeno- und Paramyxovirus) können beim Menschen Erkältungssymptome hervorrufen. Welches Virus aus welcher Gattung die Atemwege infiziert hat, ist an Hand der Symptome jedoch nicht festzustellen. Einige Virustypen können zusätzlich auch andere Organe befallen und weitere Krankheiten auslösen. Die hier aufgeführten Viren vermehren sich (auch) in den Epithelzellen des menschlichen Atemtrakts und werden durch kontaminierte Tröpfchen, Kontakt mit infizierten Flächen oder über Schmierinfektionen weitergegeben.

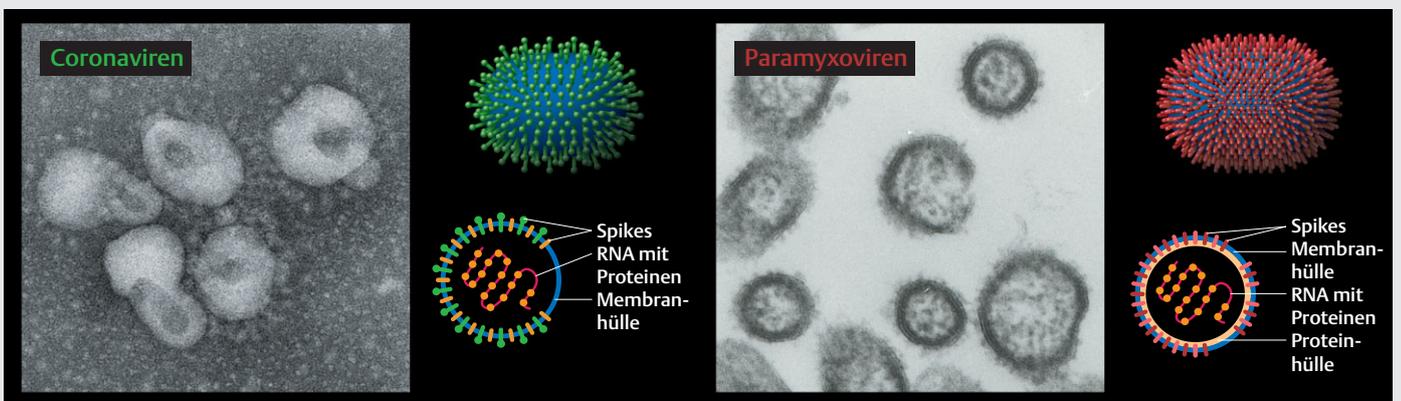
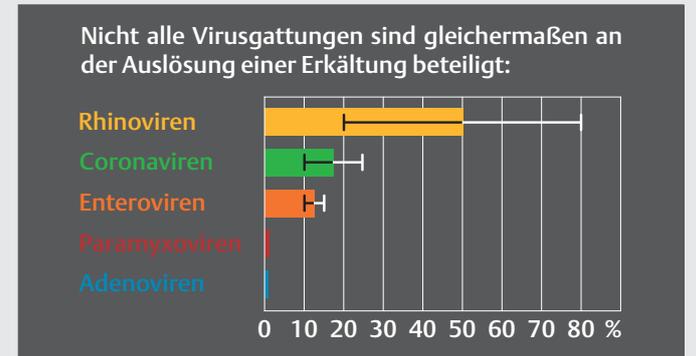


Die beiden folgenden Gattungen gehören zur Familie der Picornaviren. Optisch sind diese nicht voneinander zu unterscheiden.

Rhinoviren: Diese regelmäßig geformten Partikel haben einen Durchmesser von 30 nm und treten in ungefähr 110 verschiedenen Typen auf. Sie sind mit 50–80 % die häufigsten Verursacher einer Erkältung und verbreiten sich hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion. Diese Viren können einen Menschen mehrmals im Jahr infizieren. Da sie säurelabil sind, überstehen sie die Magenpassage nicht und können daher im Gegensatz zu den Enteroviren den Darmtrakt nicht befallen.

Enteroviren: Diese Viren haben einen Durchmesser von 20–30 nm. Sie besiedeln hauptsächlich den Darmtrakt und werden durch Schmierinfektionen verbreitet. Rund 65 verschiedene Typen können beim Menschen unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen, je nach Typ und Infektionsort. Ungefähr 20 Typen sind in der Lage, die oberen Atemwege zu infizieren. Bei Kindern ist das Spektrum der Erkrankungen wesentlich größer als bei Erwachsenen, auch deshalb, da sich bestimmte Hygieneregeln noch nicht etabliert haben.

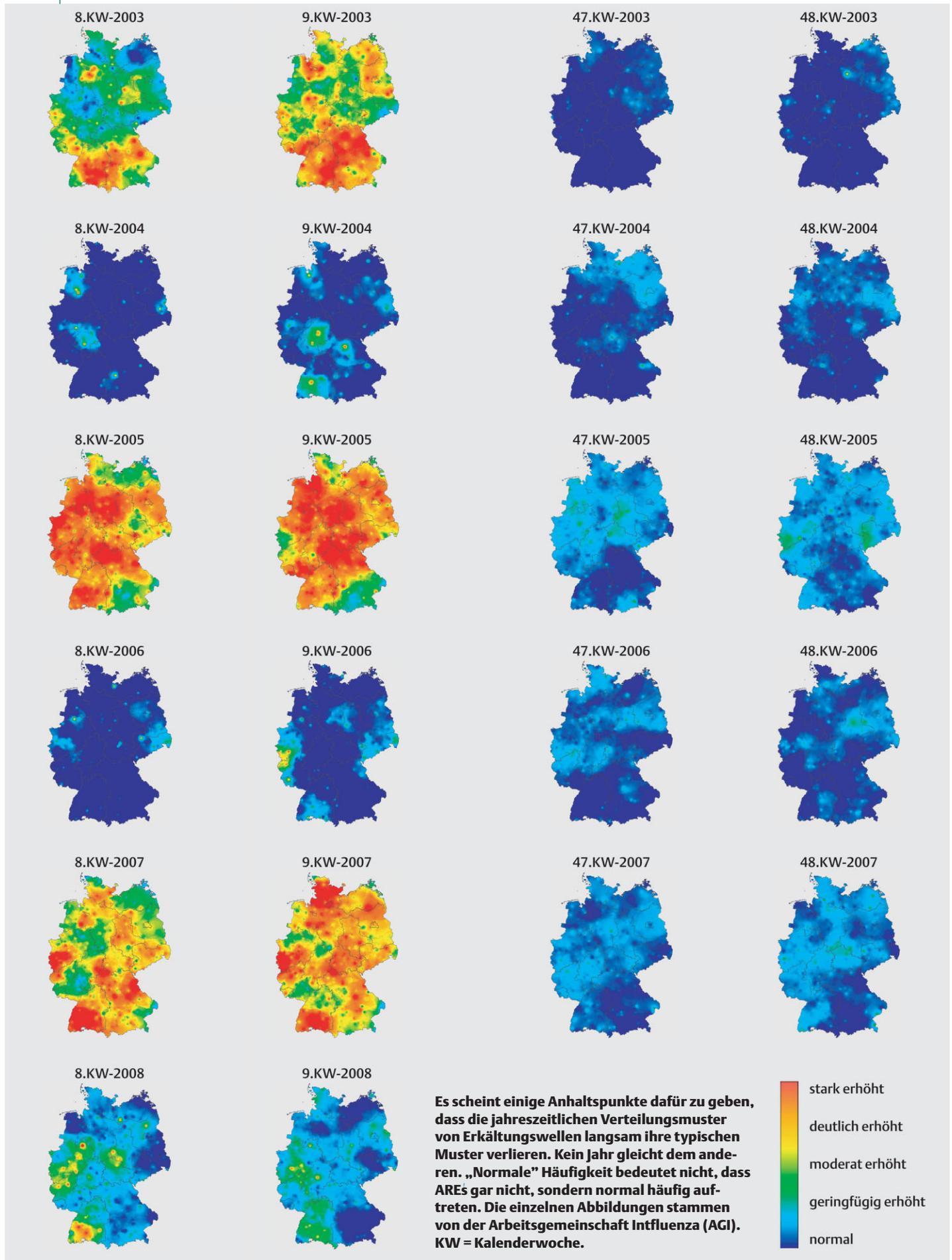
Adenoviren: Die Viren haben einen Durchmesser von 70–90 nm. 49 verschiedene Typen können beim Menschen (meist milde) Erkrankungen hervorrufen, bei Kindern dagegen auch schwere Infekte. Wie die meisten anderen Erkältungsviren können auch diese bei Kindern den Darmtrakt infizieren. Adenoviren können einige Stunden außerhalb des Körpers überleben und werden über direkten Hautkontakt oder auch durch Wasser verbreitet.



Coronaviruses: Diese Viren sind unregelmäßig und sehr unterschiedlich geformt und haben einen Durchmesser von 60–220 nm. Drei oder vier der insgesamt rund 30 Typen können Menschen infizieren und Infekte der Atemwege und – besonders bei Kindern – auch des Darmtraktes hervorrufen. Sie sind nach den Rhinoviren die zweithäufigsten Verursacher von Erkältungen und werden meist durch Tröpfcheninfektionen verbreitet.

Paramyxoviren: Sie sind unregelmäßig geformt und haben einen Durchmesser von 150–200 nm. Vier verschiedene Typen sind humanpathogen und verursachen bei Erwachsenen meist nur leichte, bei Kindern und Kleinkindern dagegen auch schwere Atemwegserkrankungen. Bei Kleinkindern werden 30–40 % aller Atemwegsinfekte durch so genannte Parainfluenzaviren ausgelöst. Paramyxoviren werden durch Hautkontakt und größere Tropfen verbreitet.

ABB. 5 | HÄUFIGKEITEN AKUTER RESPIRATORISCHER ERKRANKUNGEN (ARE) IN DEUTSCHLAND



zieren meist die Nasenschleimhaut, aber auch tiefer gelegene Areale und sogar die bronchialen Schleimhäute. Paramyxoviren infizieren bevorzugt die unteren Atemwege und rufen daher deutlich stärkere Symptome hervor.

Bis auf die Adenoviren besitzen alle Erkältungsviren ein RNA-Genom. Da RNA-Polymerasen bei der Replikation eine deutlich höhere Fehlerrate haben ($1:10^4$) als DNA-Polymerasen ($1:10^7$), weisen sie eine entsprechend höhere Mutationsrate auf. Aber trotz des stabileren DNA-Genoms wurde 2006 eine neue Variante des Adenovirus-Serotyps 14 identifiziert, der im Gegensatz zum harmlosen Referenzstamm sehr starke akute Atemwegsinfekte auslösen kann, die bereits einige Todesopfer gefordert haben [7].

Ein Mensch wird pro Infektionsereignis in aller Regel immer nur von einem einzigen Serotypen befallen und bei einer typischen Erkältungswelle handelt es sich bei allen Infizierten fast immer um denselben Virustypen. Die nächste Erkältung beziehungsweise die nächste Erkältungswelle wird jedoch meist von einem anderen Serotypen ausgelöst. Da alle Erkältungsviren in mehreren Serotypen vorkommen, wäre eine prophylaktische Impfung gegen einen speziellen Typus nicht sehr sinnvoll und die Entwicklung eines Serums gegen alle Typen unbezahlbar.

Epidemiologische Aspekte

Erkältungsviren sind das ganze Jahr über präsent, dennoch treten nahezu jedes Jahr zeitlich begrenzte Erkältungswellen auf, die große Teile einer Bevölkerung erfassen (Abbildung 5). Es stellen sich zwei Fragen: Lässt sich eine als Virusreservoir fungierende Quelle der epidemieartigen Ausbreitungen identifizieren? Und: Kann man konkrete Ursachen für die temporären Verbreitungen ausmachen?

Kindergartengruppen und Grundschulklassen werden als Reservoir vieler Erkältungsviren angenommen. Das Immunsystem kleiner Kinder ist noch nicht vollständig ausgereift und entwickelt sich erst in Auseinandersetzung mit zahlreichen Umweltfaktoren. Der zweite Grund, der diese Annahme stützt, sind die im kindlichen Verhaltensrepertoire noch nicht etablierten, automatisierten Hygienestandards wie das routinemäßige Händewaschen nach Benutzung der Toilette. Infektionen durch Viren, die über fäkal-oralen Kontakt verbreitet werden, sind bei Kindern überproportional häufig anzutreffen.

Es konnte eindeutig belegt werden, dass, auch wenn sich in den meisten europäischen Sprachen der Begriff Erkältung von Kälte ableiten lässt, dieser Faktor für den Ausbruch einer Erkältung weder ausreichend noch zwingend notwendig ist. Erkältung, so hat sich inzwischen herausgestellt, ist ein multikausales Phänomen. Als Ursachen für die epidemieartigen Erkältungswellen werden zwei einander ergänzende Ansätze diskutiert:

TAB. 2

DIE ZELLULÄREN KOMPONENTEN DES IMMUNSYSTEMS

Die nachfolgend aufgelisteten Immunzellen werden gesamtheitlich als Leukozyten bezeichnet.

Das angeborene Immunsystem	
Makrophagen	Endocytieren und hydrolysieren Zelltrümmer und infektiöse Partikel wie Viren und Bakterien.
Mastzellen	Setzen Histamine und andere inflammatorische Substanzen frei.
Granulozyten	Sammelbezeichnung für Neutrophile, Eosinophile und Basophile, die nach ihrer histologischen Anfärbbarkeit benannt werden. Sie machen den größten Anteil der Leukozyten im Blut aus.
Neutrophile	Phagozytieren infektiöse Partikel und Zellfragmente; sie stellen über 90% der Granulozyten dar.
Eosinophile	Schütten bioaktive Substanzen wie Toxine und entzündungsfördernde Substanzen aus.
Basophile	Schütten bioaktive Substanzen wie Toxine und entzündungsfördernde Substanzen aus.
Dendritische Zellen	Prozessieren und präsentieren Antigene.
Natürliche Killerzellen	Zerstören infizierte und entartete körpereigene Zellen und schütten Cytokine aus.
Das adaptive Immunsystem	
Lymphozyten	Sammelbezeichnung für B- und T-Zellen.
B-Zellen	Werden durch Antigene zur Proliferation und Antikörperproduktion stimuliert.
Helfer-T-Zellen	Sind an der Auslösung und Koordinierung einer Immunantwort beteiligt.
Cytotoxische T-Zellen	Werden auch als T-Killerzellen bezeichnet und sind an der Abtötung infizierter Körperzellen beteiligt.
Gedächtniszellen	T-Zellen, die nach erstmaligem Kontakt mit einem neuen Antigen gebildet werden und zum Teil lebenslang erhalten bleiben. Sie beschleunigen die Immunantwort bei einer Folgeinfektion.

Einerseits ist der jahreszeitlich bedingt wechselnde Zustand der Atemwegsschleimhäute, andererseits der auch psychisch beeinflusste Zustand des Immunsystems von entscheidender Bedeutung.

Kälte lässt die äußeren Blutgefäße kontrahieren, was zu einer temporären Unterversorgung der Schleimhäute führen kann. Durch geheizte, trockene Zimmerluft werden die Schleimhäute ausgetrocknet. Beide Ereignisse reduzieren die Schutzfunktion der Schleimhäute erheblich und beide Ereignisse treten vorzugsweise in den kalten Monaten auf.

Zwischen der psychischen und der immunologischen Konstitution eines Menschen besteht eine sehr enge Korrelation, die in ihrer Gesamtheit zwar noch unverstanden, deren Existenz jedoch durch zahlreiche Untersuchungen inzwischen als bewiesen gilt [6, 12]. Entscheidend ist die subjektive Interpretation der eigenen Lebensumstände, die weit über die privaten Belange hinausreichen kann. Lebensphasen können als politisch, wirtschaftlich und sozial unsicher wahrgenommen und als dauerhafte Belastung interpretiert werden. Letztlich kann eine ungünstige subjektive Interpretation der Lebensumstände zu einer Immunsuppression führen.

Zwar sind immer alle Viren irgendwo in einer Population vorhanden, aber immer wieder erlangt, vermutlich nach dem Zufallsprinzip, ein anderer Serotyp die Oberhand. Im Laufe eines Lebens „lernt“ unser Immunsystem also sukzessiv verschiedene Erkältungsviren kennen. Der globale Reiseverkehr sorgt zunehmend für eine ausgeglichene Durchmischung der zahlreichen Viruspopulationen.

Die Behandlungsmöglichkeiten

Um die schlechten Nachrichten den guten voranzustellen: Zuverlässige Prophylaxestrategien gibt es nicht. Impfsenen gegen Erkältungen gibt es nicht. Beides wird es auch in absehbarer Zukunft nicht geben.

Lediglich gegen Influenzaviren, die Auslöser der echten Grippe, deren Symptome deutlich schwerer ausfallen und zum Tode führen können, gibt es wirkungsvolle Impfsenen. Doch diese Virusgattung zählt nicht zu den Erkältungsviren. Gegen letztere gibt es nur sehr wenige antivirale Substanzen, die gezielt auf einzelne Virustypen wirken und nur bei sehr schweren Fällen verabreicht werden (z.B. Pleconaril bei Rhinoviren, Ribavirin bei Parainfluenzaviren). Die meisten Therapien sind lediglich Symptombehandlungen und können typische Erkältungssymptome lindern und/oder die Erkältungsdauer verkürzen. Wissenschaftliche Untersuchung zur Wirksamkeit verschiedener Substanzen wie Vitamin C, Zink und Echinacea haben zu widersprüchlichen Resultaten geführt. Metastudien konnten belegen, dass zahlreiche dieser Widersprüche in unterschiedlichen Dosierungen, unterschiedlichen Rezepturen, unterschiedlichen Verabreichungsformen und auch unterschiedlichen Virus-Serotypen begründet sind [9]. Die Liste der verwendbaren und verwendeten Substanzen ist zu lang, um an dieser Stelle adäquat darauf eingehen zu können. Bedauerlicher Weise muss auch betont werden, dass viele der frei verkäuflichen Präparate auf jedem Fall einem helfen: dem Hersteller. Bestimmte Verhaltensweisen können zur Linderung und Verkürzung einer Erkältung beitragen. Die Immunreaktion und die Regeneration des Flimmerepithels sind für den Organismus sehr anstrengende Prozesse. Zu den dringend zu befolgenden Regeln gehören daher in erster Linie ausreichend Ruhe und Schlaf. Um die Schleimproduktion zu erleichtern und die Viskosität zu verringern, sollte man möglichst sehr viel trinken. Eine verstopfte Nase sollte man mit abschwellenden Nasensprays behandeln, jedoch nicht länger als zwei Wochen, da sich die Wirkung umkehren kann und außerdem die Schleimhäute zu sehr austrocknen können. Isotonische Salzlösungen bieten sich zur Nasenspülung ebenfalls an. Dass die Nase wieder frei wird, ist nicht nur für die Atmung angenehmer, sondern auch für die Selbstreinigung der Nebenhöhlen zwingend notwendig. Nicht nur im akuten Fall einer Erkältung sollte daher zum

Schutz der Schleimhäute immer für eine ausreichende Luftbefeuchtung gesorgt werden.

Ein Ausblick mit Eigenverantwortung

Es gibt kein verlässliches Grundkonzept, um eine Erkältung zu vermeiden, lediglich allgemeine Ratschläge, die auf die gesundheitliche Grundkonstitution des Organismus ausgerichtet sind. Dazu gehören ausreichend Schlaf, regelmäßige körperliche Bewegung und eine ausgewogene Ernährung. Sollte es einen dennoch erwischen, gilt es, kritisch nach einer individuellen Therapie zu suchen. Und im Übrigen gilt noch immer die alte Regel: Eine Erkältung kommt drei Tage, bleibt drei Tage und geht drei Tage.

Zusammenfassung

Über 200 verschiedene Viren aus fünf Gattungen können beim Menschen eine Erkältung auslösen. Nur die wenigsten Infektionen münden in eine starke Erkältung. Ihre Symptome werden nicht durch die Viren selbst ausgelöst, sondern sind größtenteils das Resultat von durch das angeborene Immunsystem ausgelösten Entzündungsreaktionen. Erkältungen können nicht verhindert, aber ihr Verlauf gemildert werden. Da der Mensch pro Erkältung immer nur durch einen, aber meist von Infektion zu Infektion wechselnden Virustyp infiziert wird, ist eine vollständige Immunität gegen alle Viren nahezu unmöglich.

Literatur

- [1] A. Bossios et al., Rhinovirus infection induces cytotoxicity and delays wound healing in bronchial epithelial cells, *Respiratory Research* 2005, 6:114.
- [2] R. J. Cann, Discussion on Virus Infections of the upper respiratory tract, *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1958, 51, 469–474
- [3] N. R. Chamberlain: Infections of the upper respiratory tract www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/lectures/lecture/uri.htm
- [4] G. Folkerts et al., Virus-induced Airway Hyperresponsiveness and Asthma, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998, 157, 1708–1720.
- [5] J. O. Hendley, The Host Response, not the Virus, causes the Symptoms of the Common Cold – Comment, *Clinical Infectious Diseases* 1998, 26, 847–848.
- [6] Z. Kronfol, D. G. Remick, Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry, *American Journal of Psychiatry* 2000, 157, 683–694.
- [7] J. K. Louie et al., Severe Pneumonia due to Adenovirus Serotype 14: A new respiratory Threat? *Clinical Infectious Diseases* 2008, Vol. 46, Nr. 3, 421–425.
- [8] S. D. Message, S. L. Johnston, Host Defense Function of the Airway Epithelium in Health and Disease: Clinical Background, *Journal of Leucocyte Biology* 2004, 75, 5–17.
- [9] S. B. Mossad, Treatment of the Common Cold, *British Medical Journal* 1998, 317, 33–36
- [10] D. C. Newcomb et al., Phosphatidylinositol 3-Kinase is required for Rhinovirus-induced Airway Epithelial Cell Interleukin-8 Expression, *Journal of Biological Chemistry* 2005, 280, 36952–36961.
- [11] O. Sacco et al., Epithelial Cells and Fibroblasts: Structural Repair and Remodelling in the Airways, *Paediatric Respiratory Reviews* 2004, 5 (Suppl A), S35–S40.

- [12] M. Schedlowski, U. Tewes (Hrsg.), Psychoneuroimmunologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996.
- [13] B. G. van den Hoogen et al., A newly discovered human Pneumovirus isolated from young Children with Respiratory Tract Disease, *Nature Medicine* 2001, Vol. 7, Nr. 6, 719–724.
- [14] S. C. Whiteman et al., Human Rhinovirus selectively modulates membranous and soluble Forms of its Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Receptor to promote epithelial Cell Infectivity, *The Journal of Biological Chemistry* 2003, Vol. 278, Nr. 14, 11954–1196.
- [15] M. Yamaya et al., Infection of human respiratory submucosal Glands with Rhinovirus: Effects on Cytokine and ICAM-1 Production, *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology* 1999, Vol. 277, Nr. 2, L362–L371.

Danksagung:

Herrn Dr. Hans Gelderblom, Konsiliarlaboratorium für elektronenmikroskopische Erregerdiagnostik am Robert Koch Institut, Berlin, danke ich sehr herzlich für die Überlassung der EM-Aufnahmen.

Der Autor

Fritz Höffeler, geboren 1964 in Mülheim an der Ruhr, ist Diplombiologe und arbeitet als wissenschaftlicher Illustrator, firmierend unter ART FOR SCIENCE, und Autor von Lehrbüchern und Fachartikeln. Zurzeit ist er Doktorand der Erziehungswissenschaft/Didaktik der Biologie an der Universität Hamburg.

Korrespondenz:

Fritz Höffeler, ART FOR SCIENCE,
Stellinger Steindamm 48, 22527 Hamburg
Email: Fritz.Hoeffeler@Art4Science.de