

48 Coronaviren

Hans W. Doerr

48.1.1 Epidemiologie

Coronaviren sind bei Tier und Mensch weltweit verbreitete Erreger von *Infektionen der Atemwege* und des *Gastrointestinaltrakts*. In der Systematik werden sie in der Familie der Coronaviridae zusammengefasst, die mit den in Insekten vorkommenden Arteriviren die Ordnung der Nidovirales bilden. Innerhalb der Coronaviren unterscheidet man die Genera Coronavirus und Torovirus.

Nur das Genus Coronavirus ist fakultativ humanpathogen. Neben subklinischen Verläufen führt die Infektion mit Coronavirus zu Schnupfen und Bronchitis. Die Volksdurchseuchung beträgt ab dem 10. Lebensjahr mehr als 90%.

Charakteristika. Die Coronaviren sind 80–160 nm groß, ihr Genom ist eine große einzelsträngige RNA, die als helikales Nukleoprotein verpackt ist und nach ihrer Freisetzung im Zytoplasma der infizierten Zelle direkt als mRNA translatiert wird (Plusstrang-RNA). Die unmittelbar synthetisierte Polymerase transkribiert das Genom, wobei über eine antigenomische Minusstrang-RNA unter anderem ein Set kleinerer mRNA-Moleküle „nestartig“ entsteht.

Das helikale Nukleoprotein ist von einer lipidhaltigen Außenhülle (Envelope) umschlossen, aus der keulenförmige Vorstülpungen („spikes“) ragen und als Zackenkrone namensgebend für das Virus war. Die Feinstruktur dieser Spikes bedingt die selektive Infektion bestimmter Orgazellen bzw. der jeweiligen Tierart.

Serotypen. Bis zum Winter 2002/2003 waren beim Menschen zwei Serotypen bekannt, die nach den jeweiligen Erstisolaten *HCoV-OC43* und *HCoV-229E* bezeichnet werden. Dann kam es in Südchina zu einem Ausbruch eines schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS), als dessen Ursache im März 2003 ein „neues“ Coronavirus identifiziert wurde (*SARS-CoV*).

Molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses neue Coronavirus des Menschen von südchinesischen Fledermäusen stammt und von da aus über die Zivetkatze, einer dort ebenfalls heimischen Marderart, auf den Menschen übertragen wurde. Zugrunde liegen Mutationen in den Envelope-Spikes des Virus, welche die Infizierbarkeit der speziefremden Zellen nach und nach ermöglichten. Bereits früher wurden solche Mutationen der tierischen Coronaviren beobachtet mit der Folge neu-

er Krankheiten bzw. Seuchenzüge: Das klassische Beispiel ist die Aufspaltung des Schweinecoronavirus in zwei Typen, wovon der alte für eine Gastroenteritis, der neue für eine Pneumonie verantwortlich ist.

Neuerdings wurde ein weiterer Coronavirusserotyp des Menschen in Europa und in den USA entdeckt (*HCoV-NL63*), der unter den konventionellen Coronavirusinfektionen für die schwereren Verläufe verantwortlich sein soll und ebenfalls weltweit endemisch ist.

Übertragung, Manifestationsindex. Die Übertragung der Coronaviren erfolgt mit Rachentröpfchen durch die Atemluft bzw. über Schmierinfektion durch (Mikro)Kontamination mit Fäzes im Sinne einer fäkooralen Übertragung. Der Manifestationsindex der gastrointestinalen Infektion ist sehr niedrig (< 5%).

Beide Infektionswege wurden von dem neuen *SARS-Coronavirus* besritten, das daher am Anfang auch viele nosokomiale Infektionen verursachte: Das neue *SARS-Coronavirus* ist sowohl respirato- als auch enterotrop. Im Respirationstrakt werden besonders die unteren Atemwege mit der Folge der Lungenentzündung befallen, so dass 90% der Patienten erst nach Erkrankungsbeginn infektiös wurden bzw. nur 10% als „super-spreaders“ analog zu einem grippalen Infekt wie bei den Infektionen mit den konventionellen Coronaviren in Erscheinung traten.

Aus der südchinesischen Epidemie entwickelte sich durch den Reiseluftverkehr die erste Pandemie des 3. Jahrtausends mit weltweit etwa 9000 Erkrankungen, die meisten in Hongkong, Singapur, Vietnam, Kanada und Taiwan. Obwohl der Erreger noch 2–4 Wochen mit dem Stuhl ausgeschieden werden kann, gelang es, die Epidemie durch strikte Hygienemaßnahmen zu stoppen, so dass SARS heute als erloschen gilt.

Wie so oft in der Evolution ist die Infektion mit einem neuen Virus hochpathogen (Manifestationsindex > 60%), während die alten Coronaviren meist subklinische oder harmlose Verläufe verursachen.

48.1.2 Pathogenese

Eintrittspforte für die Coronaviren sind Respiration- und Gastrointestinaltrakt. Die *konventionellen Erreger* bleiben dort lokalisiert und schädigen die infizierten Organe (oberer Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt) nur fakultativ durch direkte Zytopathogenität.

Im Unterschied dazu induziert das SARS-CoV starke (pro)inflammatorische Reaktionen in der Lunge („Zytokinsturm“), wodurch das Gewebe indirekt geschädigt wird. Ähnlich den Masern kommt es zu einer Virämie; unter anderem werden im Blut T-Lymphozyten infiziert und zerstört. Die Immunabwehr wird individuell verschieden behindert. Besonders bei älteren Patienten entwickelt sich eine zweite Krankheitsphase, die oft letal endet. Viele SARS-Patienten litten auch an einer Gastroenteritis, obwohl das Virus für das Darmepithel nicht besonders zytopathogen ist. Gelegentlich wurden auch neurologische Manifestationen beobachtet.

48.1.3 Klinisches Bild, Differenzialdiagnose

Die Infektion mit den *konventionellen* Coronaviren verläuft ähnlich harmlos wie die durch das klassische Schnupfenvirus (Rhinovirus). Der Erreger wurde daher erst 1968 beim Menschen entdeckt. Mitunter kann es bei Säuglingen und Kleinkindern zu einer schwereren Bronchitis kommen.

Dagegen handelt es sich bei *SARS-Infektion* um eine typische Viruspneumonie, oft auch mit gastroenteritischer Beteiligung. Die Inkubationszeit ist mit durchschnittlich 9 (± 3) Tagen doppelt so lang wie bei den Erkältungscoronaviren. Typisch ist ein initial hoher Fieberanstieg (39–40 °C) mit deutlicher Dyspnoe. Röntgenologisch sind streifige Infiltrationen charakteristisch. Klinisch-chemisch kommt es zu einem massiven Anstieg der LDH. Nach einer Woche sinkt das Fieber etwas ab, bei jüngeren Patienten und Kindern kann es dann bereits zur Abheilung kommen. Bei den Älteren wurde oft ein Neuanstieg des Fiebers mit Verschlimmerung der Pneumonie beobachtet. Die Letalität der über 60-jährigen Patienten betrug 50%.

Die Verlaufs- und Therapiebeurteilung erfolgt röntgenologisch, virologisch und klinisch-chemisch. Reinfektionen mit dem SARS-CoV wurden nicht beobachtet, dagegen im Freiwilligenversuch mit den Erkältungscoronaviren bestätigt.

Differenzialdiagnostisch ist jede andere Viruspneumonie zu bedenken. Hilfreich sind die Gruppen- und Reiseanamnese.

48.1.4 Labordiagnostik

■ Untersuchungsmaterial

Coronaviren als Verursacher einer Erkältung werden üblicherweise nicht labordiagnostisch untersucht, obwohl dies prinzipiell in der gleichen Weise wie bei den SARS-Erregern möglich ist: Untersuchungsmaterial der Wahl bei SARS sind Nasopharyngealinspirat, Sputum und Rachenabstrich, weiterhin auch Stuhl (und Blut). Das Untersuchungsmaterial, das nicht austrocknen darf, benötigt

keine Konservierung, ausgenommen Langzeittransport über 24 Stunden (Einfrieren auf –20 °C). Coronaviren sind vergleichsweise sehr stabil (Hospitalismus!).

■ Verfahren zum Virusnachweis

Der Erreger kann mit der *RT-PCR* problemlos 1–2 Stunden nach Materialeingang nachgewiesen und innerhalb der Coronavirusgruppe identifiziert werden. Bei SARS ist in der ersten Krankheitswoche auch die Bestimmung der Viruslast im *EDTA-Blutplasma* sinnvoll. Alle Reagenzien sind kommerziell verfügbar, als Kit nur für die SARS-Diagnostik. Die Virusisolierung gelingt in Kulturen von Tracheal- oder Darmepithelzellen. Verozellen, die in allen virologischen Instituten verfügbar sind und strikt mykoplasmenfrei sein müssen, sind erstaunlich gut zum Nachweis des SARS-CoV geeignet. Bereits nach 1–2 Tagen kann ein zytopathogener Effekt registriert und nach weiteren 1–2 Tagen kann geno- oder serotypisiert werden. Im Stuhl werden das konventionelle und das SARS-CoV elektronenoptisch entdeckt.

■ Verfahren zum Antikörpernachweis

Ab der zweiten Krankheitswoche werden Serumantikörper gebildet und nachweisbar. Viele, aber nicht alle *konventionellen* Coronaviren wirken hämagglutinierend, so dass ein HHT aufgebaut werden kann.

Etabliert sind Antikörpertests bei SARS: Neben haus eigenen Neutralisationstests sind ELISA und IFT kommerziell verfügbar. Jeder Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV ist epidemiologisch und klinisch im Sinne einer durchgemachten Infektion bzw. Infektionskrankheit auffällig. Eine IgM-Diagnostik als Marker einer relativ frischen Infektion ist mit ELISA und IFT möglich, wird aber im Allgemeinen nicht benötigt.

48.1.5 Befundinterpretation

Sie richtet sich nach der Fragestellung:

Ist die vorliegende Krankheit coronavirusbedingt? Bei Affektion des Respirationstrakts ist jeder Virusnachweis pathognomonisch. Dagegen können Coronaviren im Stuhl auch nur als „bystander“ einer anderweitig verursachten Gastroenteritis nachweisbar sein. Fehlt die klinische Hintergrundinformation, kann nur bei SARS die Erregerdetektion als pathognomonisch gelten. Der Ausschluss der aktiven Infektion macht die Untersuchung von respiratorischem Material bzw. Stuhlproben erforderlich. Letzteres gilt auch für SARS! Nach dem 10. Krankheitstag schließt der negative (Serum-IgM-)Antikörpertest die (noch aktive) Infektion aus.

Wurde bereits eine Coronavirusinfektion durchgemacht? Besteht jetzt Immunität? Diese Frage kann nur sinnvoll bei SARS gestellt werden, da bei den übrigen Coronaviren eine hohe Populationsdurchseuchung besteht und eine längerfristige Immunität nicht aufgebaut wird.

Bei SARS können beide Fragen durch den Nachweis von Serum-(IgG-)Antikörpern mit den oben genannten Methoden positiv oder negativ einwandfrei beantwortet werden.

48.1.6 Therapie

Ribavirin. Für die coronaviralen Erkältungskrankheiten bzw. seltenen Gastroenteritiden wird keine spezifische Therapie benötigt. Dagegen muss SARS in der Regel stationär behandelt werden. Die Therapie ist symptomatisch, d.h. entzündungsdämpfend (Glukokortikoide) und antiviral. Dafür wurde Ribavirin i.v. mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt.

Glycyrrhizin. Das aus der traditionellen chinesischen Medizin stammende Glycyrrhizin (Süßholzwurzelextrakt, licorice root extract; „Lakritze“) wurde alternativ zur kombinierten Steroid-Ribavirin-Therapie in China erfolgreich i.v. eingesetzt. In Zellkultur konnte sowohl ein antiviraler als auch ein immunmodulatorischer Effekt belegt werden.

HIV-Protease-Hemmer. Ebenso in vitro belegt ist die Inhibition der coronaviralen Protease, die früh im Replikationszyklus des Virus gebildet wird und unter anderem die virale Polymerase prozessiert, mit HIV-Protease-Hemmern (Lopinavir, Ritonavir).

48.1.7 Prophylaxe

Die strikte *Expositionsprophylaxe* und Quarantäne haben die SARS-Epidemie erfolgreich gestoppt. Ähnliches ist bei den konventionellen Erkältungskrankheiten durch die übrigen Coronaviren nicht möglich, da die Inkubationszeit nur wenige Tage beträgt und die Infektion bereits vor Krankheitsausbruch weitergegeben werden kann.

In China wurde ein SARS-Impfvirus entwickelt, jedoch nach Erlöschen der Epidemie nicht weiter erprobt. Co-

ronavirusvakzinen sind bei Haustieren zum Teil sehr erfolgreich (z.B. bei Schweinen). Bei Katzen ist die Impfung gegen das feline Coronavirus kontraindiziert, weil die so induzierten Antikörper nicht protektiv, sondern infektiostimulierend wirken (ähnlich dem von Dengue-Virus-Zweitinfektionen „infectious enhancement“).

48.1.8 Hygienemaßnahmen

Coronaviren sind als Hospitalismuskeime bekannt und machen strikte Hygienemaßnahmen erforderlich. Alle im Krankenhaus üblichen Desinfektionsmittel, speziell auf alkoholischer Basis, und Formalin sind wirksam. Ohne Desinfektion ist der Erreger extra corpore 1–2 Wochen infektiös stabil, in Abhängigkeit von der Kontamination. *Cave:* längerfristige Erregerausscheidung mit dem Stuhlgang; daher strenge Toilettenhygiene.

Die Erfahrungen mit SARS haben gezeigt, dass Coronaviren auch durch Ventilationsluft weiträumig übertragen werden. Daher sind Klimaanlage auf Filterschutz zu überprüfen.

Literatur

- Cinatl jr. J, Michaelis M, Hoever G et al. Development of Antiviral therapy for severe acute respiratory syndrome. *Antiviral Res* 2005; 66: 81–97
- Drosten C, Preiser W, Gunther S et al. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiologic agent. *Trends Mol Med* 2003; 9: 325–327
- van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF et al. Identification of a new human coronavirus (NL63). *Nat Med* 2004; 10: 368–373
- Li W, Shi Z, Yu M. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310: 676–679
- Preiser W, Drosten C, Doerr HW. Virological laboratory diagnosis of SARS. In: Schmidt A, Wolff MH, Weber O, eds. *Coronaviruses with special emphasis on first insights concerning SARS*. Basel: Birkhäuser; 2005, 129–144
- Rabenau HF, Kampf G, Cinatl J. Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *J Hosp Infect* 2005; 61: 107–111