

teilung Mykologie, Georg-August-Universität, Kreuzberg 57, 37075 Göttingen

- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Tel.: +31-30-2122600, Fax: +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org>
- National Center of Biotechnology Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Conidiobolus, pp 118–124
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Lea & Febiger, Philadelphia, London. Chapter 17: Entomophthoromycosis, pp 447–463
3. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ (2000) Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 13:236–301
4. Richardson MD, Koukila-Kähkölä P, Shankland GS (2003) *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White

Cordylobia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Coronavirus, humanpathogenes

ROLAND KEHM

Erreger

Synonym(e)

Humanes Coronavirus, Gruppe 1 Coronavirus

Erregerspezies

Humanpathogene Coronaviren HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-NH, HCoV-HKU1

Taxonomie

Genus: Coronavirus in der Familie: Coronaviridae; als Mitglieder der Ordnung Nidovirales klassifiziert. Spezies: Fünf humanpathogene Serotypen, die sich innerhalb der Gruppen des Genus Coronavirus wie folgt zuordnen lassen:

Gruppe 1: der seit Langem bekannte Typ HCoV-229E, der kürzlich in USA und den Niederlanden isolierte Typ NL-63 bzw. NH

Gruppe 2: HCoV-OC43 und das kürzlich nachgewiesene Isolat HKU1 in Hongkong aus Patienten mit Pneumonie. Als Typ-Spezies gilt das Coronavirus der Aviären infektiösen Bronchitis (IBV).

Historie

Erstbeschreibung animaler Coronaviren (IBV) durch Schalk und Hawn (1931), Erstisolation durch Beaudette und Hudson. Erstbeschreibung humanpathogener Coronaviren (B814) durch Tyrrell und Bynoe (1965), Erstisolation und Kultivierung durch Hamre und Procknow (1967). Klassifikation als Coronaviridae aufgrund der Morphologie und der charakteristischen Anordnung von Oligomeren des S-Glykoproteins (ähnlich der solaren „Korona“). Die Genome der Prototypen sind mittlerweile sequenziert durch Herold und Mitarbeiter (1993). 2005 erfolgt die Identifikation des Serotyps NL-63 durch Berkhout et al. und HCoV-NH von Esper und Mitarbeitern

Morphologie

Die Virionen von Coronaviren sind umhüllt und von pleomorpher, in der Regel sphärischer Struktur (120–160 nm). Das virale Genom (ss-RNA, Plus-Strang, ca. 30 kb) bildet mit dem viralen Nukleokapsidprotein (N) ein helikales Nukleokapsid. Mit der Virushülle sind zwei bis vier Proteine assoziiert, das S-Protein, das sich zu trommelschlegelförmigen Oligomeren assoziiert, das M-Protein und bei verschiedenen Spezies und Serotypen (z. B. HCoV-OC43) das Hämagglutinin-Esterase-Protein (HE).

Genom

Die Virionen verfügen über ein nicht segmentiertes, einzelsträngiges RNA-Genom mit Plusstrang-Polarität von 27–31 kb, das monocistronisch transkribiert wird. Translatiert werden i. d. R. drei Glykoproteingene, das Gen des HE-Proteins und das des Nukleokapsidproteins. Das virale Genom besitzt am 5'-Ende eine Cap-Struktur und ist am 3'-Ende polyadenyliert. Die komplette Ribonukleotidsequenz und Proteinsequenz des HCoV-229E ist abrufbar unter GENBANK # AF304460; NCBI # NC002645; Medline 21262210; Pubmed 11369870, die von Isolat NL63 unter NCBI # 471450. Dieses Isolat ist weitgehend identisch mit Isolat NH. CoV HKU1 ist abrufbar unter NCBI # AY 597011.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt primär in den Epithelialzellen des oberen Respirationstraktes. Seltener erfolgt eine Vermehrung in den Epithelien des Pharynx und des bronchoalveolaren Traktes. Das Virus dockt mittels des Spike-Proteins an die Zielzellen an.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die meisten Infektionen verursachen eine milde respiratorische Symptomatik; wie nachfolgend aufgeführt werden Infektionen durch Coronaviren auch schwerere respiratorische Erkrankungen, Entzündungen des Kehlkopfes und das Kawasaki-Syndrom zugeschrieben.

Erkrankungen

1. Erkrankungen des oberen Respirationstraktes

HCoV-229E und HCoV-OC43 führen zu akuten Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, die saisonal gehäuft im Winter und Frühjahr als banale Erkältungskrankheiten auftreten. Je nach Erhebung wird davon ausgegangen, dass 10–25 % aller Erkältungskrankheiten durch Coronaviren hervorgerufen werden. Als Komplikationen sind Erkrankungen des unteren Respirationstraktes, Bronchitis sowie Pneumonien bei Kindern beschrieben. Letzteres kann ebenso wie Myokarditis bei Immunsupprimierten auftreten. Die Beteiligung von Coronaviren an enterischen Infektionen beim Menschen wird sehr kontrovers diskutiert. Coronavirus-Like-Particles (CVLP) findet man in den Fäzes von Diarrhoe-Patienten ebenso wie bei Gesunden. Es gibt bisher wenig gesicherte Einzelbefunde, die auf eine Beteiligung von Coronaviren an Gastroenteritiden beim Menschen hinweisen. Auch das Auftreten von nekrotisierenden Enterocolitiden bei Neugeborenen wird diskutiert. Gesicherte Gastroenteritiden, hervorgerufen durch tierpathogene Coronaviren, sind in verschiedenen Tierspezies beobachtet worden. Eine ätiologische Rolle von Coronaviren bei der Entstehung neurologischer Erkrankungen, u. a. der Multiplen Sklerose, wird nach wie vor kontrovers diskutiert; Vermutungen hierauf stützen sich vor allem auf die Beobachtung von Demyelinierungen, hervorgerufen durch das Maus-Hepatitis-Virus nach Infektionen in der Maus. Aus dem Hirn einiger MS-Patienten konnte humanes Coronavirus isoliert, oder CVLP durch Elektronenmikroskopie dargestellt werden.

Synonym(e)

Schnupfen.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist mit 2–5 Tagen geringfügig länger als die von Rhinoviren, die Dauer der Erkrankung ist mit 2–20 Tagen vergleichbar.

Symptome

Husten, Schnupfen, Heiserkeit allgemein, Bronchopneumonie und Pneumonie vor allem bei Erkrankungen mit neueren Isolaten.

Pathophysiologie

► Vermehrung.

Differenzialdiagnose

Bei Verdacht auf Bronchitis sind abzuklären:

- Infektion mit Influenza und Parainfluenza
- *Respiratory-Syncycial-Virus*
- *Metapneumovirus*
- Adenovirus
- Coxsackie-Viren und ECHO-Viren
- Rhinoviren

Symptome

Die Symptomatik und der klinische Verlauf einer respiratorischen Coronavirus-Infektion ähneln stark einer solchen mit Rhinoviren und anderer Erreger des oberen Respirationstraktes und können durch klinische Diagnostik nicht klar differenziert werden. Allgemein können Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Husten, Schnupfen, rauer Hals, Halsschmerzen, Schüttelfrost, vereinzelt Fieber auftreten. Ein schwererer Verlauf der Erkältungskrankheit ist in 5–10 % der Fälle beobachtbar. Eine Beteiligung des unteren Respirationstraktes wird nur selten beobachtet. Ein schwererer Verlauf chronischer Bronchitiden bei Erwachsenen und die Induktion von Asthmaanfällen bei Kindern kann infolge einer akuten Coronavirusinfektion beobachtet werden. Die Isolate NL63, NH und HK-U1 verursachen möglicherweise häufiger Infektionen des unteren Respirationstraktes, als bisher bei den bekannten Isolaten beobachtet. Weitere Symptomatiken ► Erkrankungen 2 und 3.

Pathophysiologie

Über die Pathophysiologie der HMPV-Infektion ist noch wenig bekannt. Die Ansteckung erfolgt über Tröpfcheninfektion. Über die Kontagiosität erkrankter Personen ist wenig bekannt. Als wahrscheinlicher primärer Replikationsort des Virus werden die Epithelien des oberen Respirationstraktes angesehen.

Immunantwort

Es besteht kein lang andauernder immunologischer Schutz gegen Coronaviren nach Infektion.

2. Broncheolitis, Krupp (Pseudokrupp)

Durch Coronavirus NL 63.

Synonym(e)

New-Haven-Coronavirus.

Inkubationszeit

Ähnlich wie bei HMPV 3–6 Tage, zumeist zunächst mit Beteiligung der oberen Atemwege.

Leitsymptome

Bellender Husten, Heiserkeit, eventuell eine respiratorische Vorerkrankung des oberen Respirationstraktes, ansteigende oder anfallartige Atemnot bisweilen Fieber. Bei der klinischen Symptomatik des Krupp und Inspiratorischer Stridor, Stenosierungsprozess in Larynx und Trachea, auch mit Beteiligung des Bronchialtraktes, seltener alveolärer Bereiche.

Symptome

Anschwellen der Schleimhäute im Bereich des Pharynx, unterhalb der Stimmbänder. Krupp (Pseudokrupp) imponiert mit Heiserkeit, evtl. bellendem Husten, Aphonie und Stridor. Das klinische Bild zeigt eine stenosierende Laryngo-Tracheo-

bronchitis, in schweren Fällen mit Dyspnoe, Ateminsuffizienz, Zyanose und Erstickengefahr, ferner Bradykardie und Somnolenz.

Differenzialdiagnose

Diphtherie, Keuchhusten, Kehlkopfdeckelentzündung, Influenza, Parainfluenza.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Aufgrund des überwiegend leichten Verlaufs der Erkrankungen erfolgt in der Regel keine Labordiagnose. Für die Diagnostik stehen Hämagglutinationstest (Cave: erfasst nur HCV-Stämme mit Hämagglutinin) und Komplement-Bindungsreaktions-Test zur Verfügung. Die Virusanzucht ist in der Regel für die diagnostische Routine zu aufwändig und schwierig. Ein marktfähiger ELISA-Test für die Routine-Diagnostik zum Nachweis von Antigen im Rachen oder Bronchialsekret ist zurzeit nicht verfügbar. Ebenso wenig ist ein Immunofluoreszenztest kommerziell verfügbar. Ein Nachweis über RT-PCR und nested RT-PCR oder quantitative PCR ist möglich, in der Regel jedoch zu aufwändig, wenn lediglich die oberen Atemwege betroffen sind. Für den Nachweis einer Infektion durch ein neues Coronavirus ist die PCR gleichwohl geeignet.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis von Coronaviren erfolgt aus Rachen- bzw. Nasenabstrichen oder Rachenspülwasser durch Anzüchtung in Zellkultur. Nachweismethoden durch PCR sind etabliert, jedoch noch nicht kommerziell erhältlich; der Nachweis erfolgt hierzulande in spezialisierten Labors, z. B. im Bernhard-Nocht-Institut Hamburg, im Institut für Infektionsepidemiologie Würzburg; epidemiologische Nachweise neuer humanpathogener Coronaviren erfolgen experimentell in Bochum.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung nach Diagnosestellung Krupp erfolgt symptomatisch und supportiv, je nach Schweregrad des Verlaufs der Infektion.

Eine antivirale Therapie nach klinischen Verläufen einer HMPV-Infektion steht zurzeit nicht zur Verfügung. Experimentelle Daten zeigen eine Sensitivität der neuen Coronaviren gegen β -D-N₄-Hydroxycytidin und 6-Azauridin. Die Gabe von Ribavirin scheint weniger geeignet zu sein. Intensivmedizinische Betreuung kann, vor allem bei entsprechender medizinischer Prädisposition, angezeigt sein.

Bei Pseudokrapp infolge von Coronavirus NL 64 zeigen Gaben von Epinephrin Prednison und Prednison positive Wirkung.

Reicht die Gabe eines systemisch applizierten Korti-

kosteroids nicht aus, ist es u. U. Umständen sinnvoll, zusätzlich ein Adrenalin-Präparat inhalativ zu applizieren. Eine Herzfrequenz von 180 Schlägen/Minute sollte dabei nicht überschritten werden.

3. Kawasaki-Syndrom

Durch Coronavirus NH.

Symptome

Eine Beteiligung des Coronavirus Isolates NH an der Entstehung des Kawasaki-Syndroms, einer zum Teil generalisierten, gehäuft in Asien vorkommenden entzündlichen Erkrankung mit autoimmunem Hintergrund, wird zur Zeit diskutiert.

4. SARS

► SARS-Coronavirus (SARS-CoV)

Epidemiologie

Verbreitung

Das Virus ist weltweit verbreitet. Epidemiologische Untersuchungen legen dies auch für die neueren Isolate nah. Die Seroprävalenz in der Bevölkerung in gemäßigten Zonen ist geringfügig höher gegenüber der in wärmeren Regionen. Je nach untersuchter Population sind 20–80 % der Bevölkerung weltweit seropositiv für Antikörper gegen Coronaviren. Für verschiedene Coronavirus-Serotypen kann mehr oder weniger ausgeprägt ein Zweijahres-Zyklus mit hohem Auftreten von Infektionen beobachtet werden. Coronavirus-Infektionen treten saisonal gehäuft während der kalten Jahreszeit auf.

Die neuen Virusisolate NL64 und NH sind in allen Altersgruppen der nördlichen Hemisphäre anzutreffen, wobei der klinische Verlauf der Infektion oft in Schwere und Verlauf einer solchen durch Parainfluenzaviren ähnelt.

Wirtsbereich / Reservoir

Coronaviren, sofern sie in diesem Kapitel Erwähnung finden, sind speziesspezifisch, eine Übertragung auf andere Spezies ist bisher nicht beobachtet worden.

Risikogruppen

Erkrankungen treten bei Personen aller Bevölkerungsschichten und jeden Alters auf. Komplikationen nach Coronavirus-Infektionen treten selten, aber gehäuft bei Kindern, älteren Personen sowie Personen mit unzureichendem Immunstatus auf. Bei Infektionen mit neuen Coronaviren ist bei Personen, insbesondere bei Kindern, mit asthmatischer Grunderkrankung besondere Aufmerksamkeit geboten.

Prävention / Impfstoffe

Die Entwicklung einer Immunprophylaxe ist schwierig, da Schutzimpfungen nur einen zeitlich sehr begrenzten Schutz gegen Viren des gleichen Serotyps bewirken. Experimentelle Therapieansätze mit Inhi-

bitoren gegen die virale RNA-Polymerase zeigen ansatzweise eine positive Beeinflussung des klinischen Verlaufs einer Coronavirus-Erkrankung.

Eine wirksame Immunprophylaxe steht zurzeit nicht zur Verfügung. Natürliche Infektionen mit Coronaviren verleihen einen bedingten Schutz über einen Zeitraum von etwa 1 Jahr gegenüber einer Reinfektion mit dem betreffenden Coronavirus-Serotyp. Prophylaktische intranasale Applikation mit alpha-Interferon führt zu einer Reduzierung der Virusreplikation und einer scheinbaren Verminderung klinischer Symptome, jedoch ist mit allergischen Reaktionen zu rechnen. Der experimentelle Einsatz von Nukleosidanaloga gegen die Replikation, vor allem der neuen Coronaviren, erscheint Erfolg versprechend.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht bei Verdacht oder gesicherter Diagnose auf Coronavirus-Infektion, außer SARS-Coronavirus, ► SARS-Coronavirus.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es gibt keine Referenzzentren oder Speziallabors für Coronaviren in der Bundesrepublik Deutschland.

Web-Adressen

- www.cdc.gov
- www.virology.net
- www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Holmes KV, Lai MMC (2001) Coronaviridae: The Viruses and their Replication. In: Holey PM, Knipe DM (eds) Fields Virology, 4th edn. Lippincott-Raven Publ, pp 1163–1186
2. Mc Intosh K(2001) Coronaviruses. In: Holey PM, Knipe DM (eds) Fields Virology, 4th edn. Lippincott-Raven Publ, pp 1187–1204
3. White DO, Fenner FJ (eds) (1994) Coronaviridae. In: Medical Virology, Academic Press, San Diego, pp 451–455
4. Antimicrob Agents Chemother. 2006, 50(6):2000–2008
5. J Virol 2005 January; 79(2):884–895

Corynebacterium diphtheriae

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Diphtheriebakterium

Erregerspezies

C. diphtheriae

Taxonomie

Familie Actinomycetales, Gattung (Genus) Corynebacterium

Historie

Die Darstellung des Krankheitsbildes der Diphtherie findet sich bereits im Corpus Hippocraticum. Auf Epidemien von „Halskrankheit“ größeren Ausmaßes und in Intervallen von etwa 25 Jahren wird aber erst im 16. Jahrhundert hingewiesen. 1821 beschrieb Bretonneau erstmals die typischen klinischen Merkmale. Klebs wies 1883 in mikroskopischen Präparaten von diphtherischen Membranen neben Kokken in Ketten Stäbchen nach. 1884 isolierte Loeffler das Diphtheriebakterium erstmals in Reinkultur, induzierte damit experimentell in Meerschweinchen eine Diphtherie und bewies damit die Ätiologie der Diphtherie. Roux und Yersin zeigten 1888, dass selbst bakterienfreie Kulturfiltrate für Meerschweinchen tödlich waren und gaben damit den ersten Hinweis auf die Wirkung des Diphtherietoxins, was durch von Behring über den Nachweis des Antiserums gegen das Toxin und dessen Schutzwirkung im Tierversuch gegen die tödlich wirkende Intoxikation eine Bestätigung fand. Roux konnte 1894 durch die therapeutische Applikation von Pferdeimmenserum gegen Diphtherietoxin bei Diphtherieerkrankten die Letalität um 50 % reduzieren. Smith und von Behring gelang die erfolgreiche aktive Immunisierung von Kindern erstmals mit einer Mischung von Toxin und Antitoxin. 1923 wurde von Ramon formalinaktiviertes Toxin („Toxoid“) für die aktive Impfung eingeführt und in der Folge zwischen 1930 bis 1945 in den meisten westlichen Ländern im Rahmen von Impfprogrammen bei Kindern verwendet, was zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz der Diphtherie führte.

Morphologie

C. diphtheriae-Bakterien sind – wie praktisch alle anderen Corynebakterien – grampositive, unbewegliche, schlanke Stäbchen, oft leicht gekrümmt und mit keulenförmiger Auftreibung. Auch kurze und coccoide Formen sind möglich. Charakteristisch ist die V- oder Y-förmige Lagerung. Mit der Färbung nach Neisser stellen sich im Präparat von auf Blutagar oder Loeffler-Serum gezüchteten *C. diphtheriae* in den gelb-braun gefärbten Stäbchen schwarz-blaue Polkörperchen, sogenannte methachromatische Granula dar, die allerdings nicht spezifisch für *C. diphtheriae* sind.

Genom

Das Diphtherietoxin-Gen ist mittels PCR nachweisbar.

Vermehrung

Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen erkranken ca. 20 % der nicht immunen infizierten Personen.