

Alles andere als eine banale Erkrankung

Der „banale Virus-Schnupfen“:

Prof. Dr. med. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie, 65187 Wiesbaden

in 2 Teilen:

Teil 1: Virologische Grundlagen, Nachweisverfahren, Klinik

Teil 2: Antivirale Therapie

Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. L. Klimek

HNO, Allergologie

65183 Wiesbaden

Telefon: 0611 – 37 37 61

Fax: 0611 – 308 2360

E-Mail: Ludger.Klimek@t-online.de

Teil 1: Virologische Grundlagen, Nachweisverfahren, Klinik

Einleitung

Wie kein anderer Symptomenkomplex werden Erkrankungen aus dem Formenkreis Rhinitis, Pharyngitis und Sinusitis, die häufig als „*grippale Infekte*“ bezeichnet werden, mit Viren assoziiert. Obwohl die klassischen Influenza- oder Grippeviren unter anderem auch isoliert Rhinitiden oder sogar Sinusitiden hervorrufen können, sind es doch in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle Vertreter anderer Virusgruppen, die den „banalen Schnupfen“ verursachen (Tab. 1). So sind es neben den klassischen Rhinoviren Infektionen mit Vertretern der Corona-Viren, der Paramyxoviren, der Adenoviren und auch Influenza-Viren, die zur Rhinitis führen können. Nach wie vor sind allerdings in 25-30% aller Fälle keine Erreger nachzuweisen; in manchen Studien konnten im Verlauf von Erkältungskrankheiten bei Kindern sogar in bis zu 70% der Fälle keine Erreger identifiziert werden. Man geht davon aus, daß zumindest für einen Teil dieser Infektionen bei Erwachsenen und Kindern bisher nicht charakterisierte Viren verantwortlich sind. Daneben ist zu beachten, daß in der Prodromalphase von Infektionen durch virale Erreger wie beispielsweise des Masernvirus Symptome einer Rhinitis auftreten können.

In der Folge von viralen Rhinitiden können auch virale akute Sinusitiden auftretenden, welche aber häufiger durch Koinfektionen von Viren und Bakterien zustande kommen. Im Vordergrund stehen bei akuten Sinusitiden zahlenmäßig sicherlich die bakteriell bedingten Infektionen. Jedoch können Rhino-, Myxo- oder Paramyxoviren, sowie bei Kindern Adenoviren an der Pathogenese beteiligt sein oder sogar isoliert für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden (Tab. 1 und 2). Da sich die verschiedenen Viren in ihrer Biologie und Pathogenese erheblich unterscheiden, sollen im Rahmen dieser Übersicht die wichtigsten Vertreter vorgestellt werden.

Rhinoviren

Rhinoviren gehören dem Genus *Picornaviridae* an. Während andere humanpathogene Picorna-Viren wie Coxsackie-Viren und Echo-Viren nur gelegentlich isoliert Infektionen des Nasen-Rachenraumes, beispielsweise im Sinne einer „Sommergrippe“ hervorrufen und in der Regel mit weiteren Symptomen vergesellschaftet sind, verlaufen Infektionen mit Rhinoviren typischerweise unter dem Bild des Schnupfens bzw. der Rhinosinusitis.

Bei Rhinoviren handelt es sich um nicht-umhüllte RNA-Viren. Aufgrund ihrer antigenen Strukturen unterscheidet man über 100 verschiedene Rhinovirus-Typen. Der zelluläre Rezeptor der überwiegenden Mehrzahl dieser „Serotypen“ ist das „Interzelluläre Adhäsionsmolekül-1“ (*ICAM-1*) [18]; für die restlichen Vertreter sind die Rezeptoren nicht definiert. Rhinoviren *infizieren ausschließlich den Menschen oder höhere Primaten* und lassen sich in Kultur nur in Zellen dieser Spezies vermehren. Die optimale Temperatur zur Replikation von Rhinoviren beträgt 33 - 35°C, was ihre Vermehrung im Nasen-Rachenraum begünstigt. Bei 37°C fällt die Effizienz der viralen Vermehrung auf 10%. Diese Temperaturempfindlichkeit mag ein Grund dafür sein, warum bislang Virämie nicht beobachtet wurde. Im Gegensatz zu den Enteroviren sind Rhinoviren säurelabil, eine Eigenschaft, die die Replikation dieser Viren im Gastrointestinaltrakt behindert. Man geht davon aus, daß *die primäre Virusreplikation in den Tonsillen abläuft* [54]. Der zelluläre Rezeptor ICAM-1 für Rhinoviren wird hier stark exprimiert [22]. Von hier aus kommt es zur Infektion von Ziliarepithel der Nase und der oberen Luftwege. Die Infektion erfolgt in aller Regel über Tröpfcheninfektion, aber auch durch den Kontakt mit kontaminierten Händen oder Oberflächen [1,29]. Haupt-Infektionsquelle stellen infizierte Kinder dar, wobei Übertragungen häufig bei familiären Kontakten oder in der Schule, bzw. im Kindergarten erfolgen. Rhinoviren sind weltweit verbreitet. Es lassen sich keine regionalen Unterschiede im Auftreten der verschiedenen Typen nachweisen. Während andere Picorna-Virus Infektionen bei uns gehäuft während der Sommermonate ablaufen, sind Infektionen mit Rhinoviren vor allem während der kalten Jahreszeit zu beobachten.

Die Pathogenese der Rhinovirus-Infektion ist bislang nur unzureichend verstanden. Zwar läßt sich während der akuten Rhinitis virales Antigen in nasalem Ziliarepithel nachweisen; die histologischen Veränderungen sind aber geringfügig und nicht mit der Schwere des Krankheitsbildes korreliert [8]. Es wird angenommen, daß die Freisetzung von chemischen Mediatoren wie Bradykininen, Prostaglandinen, Histaminen oder Interleukin-1, und die damit verbundene Aktivierung neurologischer Reflexmechanismen für die Krankheitsentwicklung relevant sind [11,12,16,17,47,48].

Etwa 75% der Rhinovirus-Infektionen verlaufen symptomatisch unter dem Bild einer akuten Erkältung (Tab. 2). Krankheitszeichen treten frühestens 16 Stunden nach Exposition auf und erreichen nach 2-3 Tagen ihren Höhepunkt [7,40]. Die Erkrankung dauert in der Regel etwa eine Woche, kann sich aber auch länger hinziehen [22]. Die Symptomatik ist unspezifisch und verläuft mit den typischen „Erkältungssymptomen“ ohne Fieber. Die Rolle von Rhinoviren bei der Entstehung von Pneumonie, Bronchiolitis und Croup bei Kindern ist umstritten. Dagegen deuten Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren darauf hin, daß Rhinovirus-Infektionen mit akut-obstruktiven Veränderungen im Bereich der Nasennebenhöhlenostien mit Schleimhauthyperplasie und Sekretstau im Sinne einer akuten Sinusitis assoziiert sind [24], wobei häufig Koinfektionen mit bakteriellen Erregern vorliegen.

Die Rhinovirus-Infektion führt zur Bildung typspezifischer, neutralisierender Antikörper [22]. Die Sekretion von neutralisierenden Antikörpern der Klasse IgA wird dafür verantwortlich gemacht, daß Reinfektionen mit dem gleichen Virustyp seltener vorkommen. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß bei hohen Virusdosen die Protektion nicht ausreicht und Zweitinfektionen vorkommen [28]. Eine Kreuz-Protektion gegenüber anderen Typen von Rhinoviren existiert nicht.

Die unspezifische Symptomatik der rhinoviralen Infektionen läßt eine klinische Diagnostik einer Infektion mit diesem speziellen Virus nicht zu. Obwohl spezifische Antikörper im Serum von Patienten in bis zu 90% der Fälle gefunden wurden, sind Antikörper-Nachweisverfahren aufgrund der vielen möglichen, nicht kreuzreaktiven Virustypen nicht praktikabel (Tab. 3). Dagegen zeigen Verfahren zur Virusanzucht hinreichende Sensitivität. Auch hier ist allerdings die Unterscheidung zwischen einzelnen Virustypen unter Verwendung spezifischer Antiseren aufwendig. Daneben soll der Nachweis von Rhinovirus Antigen im ELISA-Verfahren unter Verwendung polyspezifischer Antiseren möglich sein [6]. Schließlich wurden Verfahren zum Nachweis von Picornavirus RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vorgestellt, die mit hoher Sensitivität den Nachweis der Infektion erlauben [33]. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese Verfahren eine Verbesserung in der Routine-Diagnostik der Rhinovirus-Infektionen erbringen. Gleichzeitig muß betont werden, daß in den meisten Fällen eine spezifische Labordiagnostik aufgrund des hohen Aufwands weiterhin nicht lohnt.

Coronaviren

Bei Coronaviren handelt es sich um umhüllte RNA-Viren von 60 -220 nm Durchmesser. Die Hülle des Virus weist keulenförmige Protrusionen auf, die aus viralen Glykoproteinen bestehen. Diese Strukturen sind das Hauptziel der neutralisierenden Immunantwort. Coronaviren sind im Tierreich weit verbreitet. Sie sind hoch spezies-spezifisch. Beim Menschen sind Coronaviren (HCoV, humane Coronaviren) als typische Erreger von Rhinitiden bekannt, wobei vorwiegend Erwachsene betroffen sind. Darüber hinaus werden Coronaviren als Erreger von humanen Durchfall-Erkrankungen diskutiert.

Die humanen respiratorischen Coronaviren verursachen Erkältungskrankheiten, die durch eine geringfügig kürzere Inkubationszeit und Krankheitsdauer im Vergleich mit Infektionen durch Rhinoviren charakterisiert sind. In der Regel bleibt die Infektion auf die Nasenschleimhaut beschränkt, obwohl auch tiefere Infektionen beschrieben wurden [38]. Wie andere respiratorischen Viren auch sind Coronaviren weltweit verbreitet. Infektionen treten periodisch gehäuft alle 2-3 Jahre auf. Etwa die Hälfte der Infizierten entwickeln typische Erkältungssymptome. Reinfektionen scheinen häufig zu sein; dies mag daran liegen, daß Antikörper-Titer nach Infektion mit Coronaviren relativ schnell wieder abfallen [4]. Darüber hinaus existieren viele Stämme, die sich in ihrer Antigenität deutlich unterscheiden. Diese Tatsache erschwert ganz erheblich die Entwicklung einer Impfung.

Als Rezeptor für HCoV wurde Aminopeptidase N identifiziert [55]. Die Anzucht der Viren gelingt nur bedingt auf humanen Zellkulturen und ist technisch aufwendig. Dies ist auch der Grund dafür, daß sowohl bei respiratorischen als auch bei enteralen Coronavirus-Infektionen noch viele Fragen offen sind. Die Virusanzucht kann nicht als Mittel für eine Routine-Diagnostik von Coronavirus-Infektionen angesehen werden. Antigen-Nachweisverfahren mittels Immunfluoreszenz oder ELISA wurden beschrieben, haben aber bislang keinen Eingang in die Routine-Diagnostik gefunden. Die meisten Coronavirus-Infektionen wurden durch die Analyse von Antikörper-Titer Anstiegen in Verlaufsseren nachgewiesen. Allerdings ist die Antikörper-Antwort nach experimenteller Infektion inkonsistent [3]. Die derzeit verfügbaren Methoden zur Diagnostik von Coronavirus-Infektionen müssen demzufolge als unbefriedigend bezeichnet werden. Wie bei vielen anderen Virusinfektionen könnten hier Nukleinsäure-Nachweismethoden, insbesondere die PCR eine wesentliche Verbesserung erbringen.

Reinfektionen scheinen bei den Coronaviren häufig zu sein; dies mag daran liegen, daß Antikörper-Titer nach Infektion mit Coronaviren relativ schnell wieder abfallen [4]. Darüber hinaus existieren viele Stämme, die sich in ihrer Antigenität deutlich unterscheiden. Diese Tatsache erschwert ganz erheblich die Entwicklung einer Impfung. Bisläng wurden keine Impfstudien gegen Coronavirus-Infektionen durchgeführt. Ebenso sind keine spezifischen Therapeutika vorhanden. Allerdings zeigt die prophylaktische Gabe von IFN gute Wirksamkeit [32].

Paramyxoviren

Paramyxoviren sind umhüllte RNA-Viren, die insbesondere bei Kindern teilweise schwerwiegende Krankheitsbilder hervorrufen (Tab. 2 und 4). Neben den klassischen „Kinderkrankheiten“ Masern und Mumps stehen insbesondere humane Parainfluenza-Viren (HPIV) und „Respiratory Syncytial“ Viren (RSV) als Erreger von Croup, Bronchiolitis und Pneumonie im Vordergrund. Bei Kleinkindern und Säuglingen sind die letzteren Erreger von erheblicher klinischer Bedeutung. Im Rahmen dieser Übersicht kann hierauf jedoch nicht im einzelnen eingegangen werden.

Begleitend zu den respiratorischen Symptomen oder auch isoliert kommt es nach Infektion mit HPIV zum Auftreten von Rhinitis bzw. Rhinosinusitis. So kann vor allem bei Erwachsenen ein „Erkältungskrankheit“ mit Fieber und Husten im Vordergrund stehen. HPIV sind weltweit verbreitet. Sie führen insbesondere während der kalten Jahreszeit zu akuten respiratorischen Infekten und Erkältungskrankheiten. Wesentliche antigene Determinanten sind bei diesen Viren das Hämagglutinin-Neuraminidase (NA-) Protein und das Fusions (F-) Protein. Obwohl nach Primärinfektion neutralisierende Antikörper gegen diese beiden Polypeptide regelmäßig nachweisbar sind [34], kann es zu Reinfektionen kommen. Schwere klinische Verläufe sind allerdings insbesondere bei primären Infektionen zu beobachten.

Erkrankungen beginnen nach einer Inkubationszeit von 3-4 Tagen und dauern zwischen 3 und 17 Tage (Tab. 2). Die Diagnose kann durch Virusisolierung, beispielsweise aus Nasenspülungen erfolgen. Methode der Wahl zum Nachweis in Zellkultur ist die indirekte Immunfluoreszenz mit spezifischen Antiseren [15,51]. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit des Direktnachweises aus Patientenmaterial mit Hilfe von polyklonalen und monoklonalen Antikörpern. Dabei werden von verschiedenen Autoren sehr unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und

Spezifität angegeben [30]. Auch hier sind PCR-Methoden zum sensitiveren Nachweis der Infektion derzeit in Erprobung. Daneben werden Antikörper-Nachweisverfahren wie KBR oder ELISA eingesetzt. Der Aussagewert dieser Teste ist jedoch begrenzt, da es gehäuft zum Auftreten kreuzreaktiver Antikörper kommt.

Zur Therapie der akuten HIPV-Infektion wurde, insbesondere bei Infektionen von immunsupprimierten Patienten, Ribavirin eingesetzt [39]. Die Wirksamkeit ist allerdings umstritten. Demgegenüber konnten bei der Entwicklung einer Prophylaxe mit Spaltvakzinen aus viralen Glykoproteinen im Tierversuch gute Erfolge erzielt werden [43]. Eine zweite Strategie der Impfstoff-Entwicklung gegen HPIV besteht darin, attenuierte, kälte-adaptierte Stämme als Antigen einzusetzen. In Experimenten mit Primaten führten solche Viren zur Induktion einer protektiven Immunantwort [43]. Es bleibt abzuwarten, inwieweit derartige Immunisierungsstrategien auch für die Anwendung am Menschen geeignet sind.

Ähnlich wie bei HPIV führen Infektionen mit RS-Viren vorwiegend bei Kindern zu schweren respiratorischen Infektionen. Nach Reinfektion, die aufgrund inkompletter Immunität häufig ist, kommt es bei Kindern und Erwachsenen zu leichteren respiratorischen Infektionen zusammen mit Zeichen einer Erkältungskrankheit und Rhinitis. Insbesondere für immunsupprimierte Erwachsene, beispielsweise nach Knochenmark-Transplantation stellen RSV-Infektionen ein schwerwiegendes Problem dar. Hier kann es u.a. auch zur akuten viralen Sinusitis kommen [13,14]. Neuere Untersuchungen zeigen, daß sich RS-Viren, die bislang als antigenetisch einheitlich angesehen wurden, mindestens in zwei Serogruppen, A und B, mit mehreren Serotypen einteilen lassen.

Die Diagnostik der RSV-Infektion ist ähnlich wie für HPIV beschrieben. Auch hier stehen Nachweisverfahren nach kultureller Anzucht aus Nasenabstrich oder Spülung im Vordergrund (Abb. 1); hierbei beträgt die Sensitivität des Nachweises je nach Verfahren im Vergleich zur konventionellen Virusanzucht zwischen 60 und 90 % [35]. Es wird daher empfohlen, neben Schnellverfahren beim RSV-Nachweis auch die kulturelle Anzucht mit durchzuführen. Auch hier sind wiederum PCR Methoden in Erprobung. Antikörper-Nachweistechiken stehen nicht im Vordergrund, da der Zeitraum bis zur Serokonversion zu lange ist oder bei Kleinkindern oder älteren Erwachsenen die Serokonversion fehlen kann.

Zur Therapie der RSV-Infektion bei Kindern wird Ribavirin als Aerosol eingesetzt, wobei diese Behandlung auf schwerere respiratorische Infektionen beschränkt bleibt. Darüber hinaus wurde

die Wirksamkeit von IFN insbesondere dann beobachtet, wenn die Substanz intranasal unmittelbar nach Exposition mit RSV verabreicht wurde [31]. Zur Prävention schwerer respiratorischer Infekte wurden mit Erfolg Immunglobulin-Präparate eingesetzt. Darüber hinaus scheint bei Kombination von Ribavirin mit Immunglobulinen in der Therapie der Infektion ein additiver Effekt aufzutreten [20]. Hier müssen allerdings klinische Studien durchgeführt werden, um die Wirksamkeit nachzuweisen.

Wie bei HPIV werden derzeit Untersuchungen durchgeführt, inwieweit die Oberflächen-Glykoproteine von RSV, F und G, für die Entwicklung einer Spaltvakzine geeignet sind. Hierbei wurden unter anderem rekombinante virale Vektoren eingesetzt um spezifische RSV-Proteine in Versuchstieren zu exprimieren [5,52,53]. Darüber hinaus wird getestet, ob unterschiedliche Formulierungen von synthetischen antigenen Peptiden von RSV-Proteinen für die Immunisierung verwendbar sind [49]. Es bleibt abzuwarten, in welcher Form sich aus diesen experimentellen Ansätzen eine wirksame Prophylaxe entwickeln läßt.

Andere virale Erreger

Eine Reihe von unterschiedlichen Viren können neben anderen Symptomen Rhinitis bzw. Rhinosinusitis hervorrufen (Tab. 1). So kann es bei einer Infektion mit Influenza-Viren im Rahmen einer Grippe unter anderem zur akuten Sinusitis kommen [25]. Infektionen mit Influenza C Virus werden für isolierte afebrile Erkältungskrankheiten verantwortlich gemacht. Insbesondere bei Kindern können bestimmte Subtypen von Adenoviren als Erreger von akuten Erkältungskrankheiten und Nebenhöhlen-Affektionen nachgewiesen werden. Schließlich muß nochmals betont werden, daß es nach wie vor eine erhebliche Zahl von Patienten gibt, bei denen keine Erreger nachgewiesen werden können, jedoch aufgrund der Symptomatik der Rhinitis und Sinusitis eine virale Ätiologie angenommen werden muß. Es ist daher zu vermuten, daß eine Reihe von Viren, die entsprechende Symptome hervorrufen können, noch nicht bekannt sind.

Ausblick

Rhinitis und Rhinosinusitis zählen sicherlich zu den zahlenmäßig häufigsten Manifestationen viraler Infektionen. Der subjektive Krankheitswert und die ökonomische Bedeutung dieser Infektionen sind erheblich. Aufgrund begrenzter prophylaktischer oder therapeutischer Möglichkeiten stand bislang bei Ausschluß einer bakteriellen Ätiologie die symptomatische

Behandlung der Infektion im Vordergrund. Der Aufwand der Labordiagnostik war nur in seltenen Fällen gerechtfertigt. Durch die molekularbiologische Analyse von viralen Erregern von Rhinitis und Rhinosinusitis eröffnen sich Möglichkeiten der antiviralen Therapie, die in Zukunft einen erhöhten Bedarf der Differenzierung viraler Erreger ergeben werden (siehe Teil 2). Darüber hinaus werden aus den erwähnten Untersuchungsergebnissen neue Strategien zur Immunprophylaxe entwickelt werden, die mittelfristig die Verfügbarkeit einer Impfung, zumindest gegen einige der Erreger der viralen Rhinitis oder Rhinosinusitis erwarten lassen.

Abbildung 1: HEp2-Zellen nach Inkubation mit bronchoalveolärer Lavage und Untersuchung mittels indirektem Immunfluoreszenztest (positive Zellen grün) zum Nachweis von RS-Virus-Antigen. Virale Riesenzelle (Bildmitte).

Virusfamilie	Serotypen	Rhinitis (%)	Sinusitis (%)
Rhinoviren	100	30-40	15
Coronaviren	mindestens 2	10	-
Parainfluenza-Viren	4	jährlich schwankend	2-3
RS-Viren	2	jährlich schwankend	-
Influenza	3	10-15	5
Adenoviren	47	5	2 (Kinder)
Coxsackieviren/ Echoviren	A1-A24*; B1-B6; Echo 1-34*	jährlich schwankend	?
Andere Viren (Rötelnvirus, Varizella-Zoster Virus, Masern)	-	5	-
Ungeklärt (Unbekannte Viren?)	-	25-30	?

Tabelle 1: Virale Erreger der Rhinitis und Sinusitis (modifiziert nach {56, 57, 80}).

**, Coxsackie-Virus A23 entspricht Echovirus Typ 9; Echovirus Typen 8, 10 und 28 wurden nachträglich reklassifiziert.*

Viren	Inkubationszeit	Dauer der Symptome	Klinik
Rhino-Viren	1-3	2-26	Hypersekretion und Schwellung der Nasenschleimhaut, leichte Halsschmerzen, leichte Kopfschmerzen, leichter Husten, selten Fieber
Corona-Viren	1-3	2-18	Hypersekretion und Schwellung der Nasenschleimhaut, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, weniger häufig Husten und Fieber
Parainfluenza-Viren	2-6	3-17	Hypersekretion und Schwellung der Nasenschleimhaut, Halsschmerzen, Entzündung tieferer Luftwege, (Typ 2: Pseudokrupp, Typ 3: Pneumonie und Bronchiolitis) häufig sekundäre bakterielle Besiedelung
RS-Virus	4-5	variabel	Hypersekretion und Schwellung der Nasenschleimhaut, Fieber, Husten Kopfschmerzen, ein Teil der Fälle mit Entzündung der tiefen Atemwege, Krupp, schwerer Verlauf bei Säuglingen bis zum Alter von 6 Monaten
Influenza-Viren	1-5	8-10	Grippe: schwere Symptomatik mit hohem Fieber, Glieder- und Muskelschmerzen, starken Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Halsschmerzen, Husten, Entzündung der Bronchien, sekundäre Pneumonie durch bakterielle Superinfektion (Typ A: pandemisch, Typen B und C: weniger schwere Symptomatik, keine Pandemien)
Adeno-Viren	2-8	variabel	Schwellung der Nasenschleimhaut, Husten Kopfschmerzen, teilweise mit fieberhafter Hals-entzündung (Typen 1-3,5-7), oder Entzündung tieferer Luftwege, Bronchitis (Typen 3,4,7, 14,21,24), Mittelohrentzündung (versch. Typen), häufig jahrelange Persistenz des Erregers
Coxsackie/Echo-Viren	6-12	variabel	„Sommergrippe,, mit Hypersekretion und Schwellung der Nasenschleimhaut, Fieber, Husten, Halsschmerzen. Weiterhin: „Hand, Fuß- und Munderkrankung,, (Typen A 5,7,16), Herpangina (Typen A 2,4,5,6,8,10,16) und andere Erkrankungen

Tabelle 2: Klinische Erscheinungsbilder viraler Erkältungskrankheiten

Viren	Übliche Routinediagnostik	Weitere diagnostische Möglichkeiten
Rhino-Viren	keine	Kulturnachweis, Serologie (HHT, NT) ggfs. PCR
Corona-Viren	keine	Serologie PCR in Erprobung
Parainfluenza-Viren	Serologie (KBR, ELISA)	Kulturnachweis (Detektion mit monokl. Ak.) Antigennachweis im Patientenmaterial (z.B. IFT)
RS-Viren	Antigennachweis (z.B. ELISA) Kulturnachweis (Detektion mit monokl. Ak.)	Serologie (KBR)
Influenza-Viren	Serologie (KBR)	Kulturnachweis (Hämadsorption) Typisierung mit HHT, PCR
Adeno-Viren	Serologie (KBR, ELISA)	Kulturnachweis (Detektion mit monokl. Ak.) PCR (Typisierung)
Coxsackie/Echo-Viren	Serologie (KBR, NT)	Kulturnachweis (Detektion mit monokl. Ak.) PCR

Tabelle 3: Diagnostische Möglichkeiten bei Virus-bedingten respiratorischen Infektionen

Genus	Menschenpathogene Vertreter
Paramyxovirus	Parainfluenza Virus Typ 1 Parainfluenza Virus Typ 2 Parainfluenza Virus Typ 3 Parainfluenza Virus Typen 4A, 4B Mumps Virus
Morbillivirus	Masern Virus
Pneumovirus	Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Tabelle 4: Taxonomie der humanen Paramyxoviren

Literatur

Klimek,L

Entzündliche Erkrankungen der oberen Atemwege

In: Loew,D; Rietbrock,N (Hrsg.) Phytopharmaka: Forschung und klinische Anwendung
Steinkopff-Verlag, Darmstadt ; S.136-150

1. S.A. Ansari, Springthorpe V.S., Sattar S.A. et al.: Potential role of hands in the spread of respiratory viral infections: studies with human parainfluenza virus 3 and rhinovirus 14. J. Clin. Microbiol. 29, S. 2115-2119. (1991)
2. J. Badger, Minor I., Oliveira M.A. et al.: Structural analysis of antiviral agents that interact with the capsid of human rhinoviruses. Proteins 6, S. 1-19. (1989)
3. A.F. Bradburne, Somerset B.A.: Corona virus antibody titres in sera of healthy adults and experimentally infected volunteers. J. Hyg. Lond. 70, S. 235-244. (1972)
4. K.A. Callow, Parry H.F., Sergeant M. et al.: The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. Epidemiol. Infect. 105, S. 435-446. (1990)
5. M. Connors, Collins P.L., Firestone C.Y. et al.: Cotton rats previously immunized with a chimeric RSV FG glycoprotein develop enhanced pulmonary pathology when infected with RSV, a phenomenon not encountered following immunization with vaccinia-RSV recombinants or RSV. Vaccine. 10, S. 475-484. (1992)
6. C.J. Dearden, Al Nakib W.: Direct detection of rhinoviruses by an enzyme-linked immunosorbent assay. J. Med. Virol. 23, S. 179-189. (1987)
7. R.G. Douglas: Pathogenesis of rhinovirus common colds in human volunteers. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 79, S. 563-571. (1970)

8. R.G. Douglas, Jr., Alford B.R., Couch R.B.: Atraumatic nasal biopsy for studies of respiratory virus infection in volunteers. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 8, S. 340-343. (1968)
9. R.G. Douglas, Jr., Couch R.B.: Attenuation of rhinovirus type 15 for humans. *Nature* 223, S. 213-214. (1969)
10. R.G. Douglas, Jr., Couch R.B.: Parenteral inactivated rhinovirus vaccine: minimal protective effect. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 139, S. 899-902. (1972)
11. W.J. Doyle, Boehm S., Skoner D.P.: Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, S. 924-935. (1990)
12. W.J. Doyle, McBride T.P., Skoner D.P. et al.: A double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effect of chlorpheniramine on the response of the nasal airway, middle ear and eustachian tube to provocative rhinovirus challenge. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 7, S. 229-238. (1988)
13. J.A. Englund, Sullivan C.J., Jordan M.C. et al.: Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann. Intern. Med.* 109, S. 203-208. (1988)
14. L. Fouillard, Mouthon L., Laporte J.P. et al.: Severe respiratory syncytial virus pneumonia after autologous bone marrow transplantation: a report of three cases and review. *Bone Marrow Transplant.* 9, S. 97-100. (1992)
15. H. Frayha, Castriciano S., Mahony J. et al.: Nasopharyngeal swabs and nasopharyngeal aspirates equally effective for the diagnosis of viral respiratory disease in hospitalized children. *J. Clin. Microbiol.* 27, S. 1387-1389. (1989)

16. M.J. Gaffey, Gwaltney J.M., Jr., Sastre A. et al.: Intranasally and orally administered antihistamine treatment of experimental rhinovirus colds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136, S. 556-560. (1987)
17. M.J. Gaffey, Hayden F.G., Boyd J.C. et al.: Ipratropium bromide treatment of experimental rhinovirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32, S. 1644-1647. (1988)
18. J.M. Greve, Davis G., Meyer A.M. et al.: The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell.* 56, S. 839-847. (1989)
19. J.M. Greve, Forte C.P., Marlor C.W. et al.: Mechanisms of receptor-mediated rhinovirus neutralization defined by two soluble forms of ICAM-1. *J. Virol.* 65, S. 6015-6023. (1991)
20. W.C. Gruber, Wilson S.Z., Throop B.J. et al.: Immunoglobulin administration and ribavirin therapy: efficacy in respiratory syncytial virus infection of the cotton rat. *Pediatr. Res.* 21, S. 270-274. (1987)
21. J.M. Gwaltney.: The Common Cold. In: G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone, New York 1995, S. 561-566
22. J.M. Gwaltney, Jr.: Rhinovirus. In: G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone, New York 1995, S. 1656-1663
23. J.M. Gwaltney, Jr.: Sinusitis. In: G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone, New York 1995, S. 585-590
24. J.M. Gwaltney, Jr., Phillips C.D., Miller R.D. et al.: Computed tomographic study of the common cold. *N. Engl. J. Med.* 330, S. 25-30. (1994)

25. B.H. Hamory, Sande M.A., Sydnor A., Jr. et al.: Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis. *J. Infect. Dis.* 139, S. 197-202. (1979)
26. F.G. Hayden: Clinical applications of antiviral agents for chemoprophylaxis and therapy of respiratory viral infections. *Antiviral Res. Suppl 1*, S. 229-239. (1985)
27. F.G. Hayden, Albrecht J.K., Kaiser D.L. et al.: Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. *N. Engl. J. Med.* 314, S. 71-75. (1986)
28. J.O. Hendley, Edmondson W.P., Jr., Gwaltney J.M.: Relation between naturally acquired immunity and infectivity of two rhinoviruses in volunteers. *J. Infect. Dis.* 125, S. 243-248. (1972)
29. J.O. Hendley, Gwaltney J.M.: Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiol. Rev.* 10, S. 243-258. (1988)
30. K. Henrickson, Ray R., Belshe R.: Parainfluenza Viruses. In: G.L. Mandell, Bennett J.E., Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York 1995, S. 1489-1496
31. P.G. Higgins, Barrow G.I., Tyrrell D.A. et al.: The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection in volunteers. *Antiviral. Res.* 14, S. 3-10. (1990)
32. P.G. Higgins, Phillpotts R.J., Scott G.M. et al.: Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 24, S. 713-715. (1983)

33. S.L. Johnston, Sanderson G., Pattemore P.K. et al.: Use of polymerase chain reaction for diagnosis of picornavirus infection in subjects with and without respiratory symptoms. *J. Clin. Microbiol.* 31, S. 111-117. (1993)
34. J.A. Kasel, Frank A.L., Keitel W.A. et al.: Acquisition of serum antibodies to specific viral glycoproteins of parainfluenza virus 3 in children. *J. Virol.* 52, S. 828-832. (1984)
35. J.A. Kellogg: Culture vs direct antigen assays for detection of microbial pathogens from lower respiratory tract specimens suspected of containing the respiratory syncytial virus. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 115, S. 451-458. (1991)
36. K.H. Kim, Willingmann P., Gong Z.X. et al.: A comparison of the anti-rhinoviral drug binding pocket in HRV14 and HRV1A. *J. Mol. Biol.* 230, S. 206-227. (1993)
37. S. Martin, Casasnovas J.M., Staunton D.E. et al.: Efficient neutralization and disruption of rhinovirus by chimeric ICAM-1/immunoglobulin molecules. *J. Virol.* 67, S. 3561-3568. (1993)
38. K. McIntosh, Chao R.K., Krause H.E. et al.: Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J. Infect. Dis.* 130, S. 502-507. (1974)
39. K. McIntosh, Kurachek S.C., Cairns L.M. et al.: Treatment of respiratory viral infection in an immunodeficient infant with ribavirin aerosol. *Am. J. Dis. Child.* 138, S. 305-308. (1984)
40. R.M. Naclerio, Proud D., Lichtenstein L.M. et al.: Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.* 157, S. 133-142. (1988)

41. Y. Ninomiya, Shimma N., Ishitsuka H.: Comparative studies on the antirhinovirus activity and the mode of action of the rhinovirus capsid binding agents, chalcone amides. *Antiviral Res.* 13, S. 61-74. (1990)
42. M.A. Oliveira, Zhao R., Lee W.M. et al.: The structure of human rhinovirus 16. *Structure.* 1, S. 51-68. (1993)
43. R. Ray, Compans R.W.: Glycoproteins of human parainfluenza virus type 3: affinity purification, antigenic characterization and reconstitution into lipid vesicles. *J. Gen. Virol.* 68, S. 409-418. (1987)
44. T.F. Schwarz: Coxsackie- und Echoviren. *Diagnostische Bibliothek* 24, S. 1-8. (1994)
45. D.A. Shepard, Heinz B.A., Rueckert R.R.: WIN 52035-2 inhibits both attachment and eclipse of human rhinovirus 14. *J. Virol.* 67, S. 2245-2254. (1993)
46. T.J. Smith, Kremer M.J., Luo M. et al.: The site of attachment in human rhinovirus 14 for antiviral agents that inhibit uncoating. *Science* 233, S. 1286-1293. (1986)
47. S.J. Sperber, Hendley J.O., Hayden F.G. et al.: Effects of naproxen on experimental rhinovirus colds. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 117, S. 37-41. (1992)
48. S.J. Sperber, Sorrentino J.V., Riker D.K. et al.: Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 65, S. 145-160. (1989)
49. M. Trudel, Nadon F., Seguin C. et al.: Protection of BALB/c mice from respiratory syncytial virus infection by immunization with a synthetic peptide derived from the G glycoprotein. *Virology* 185, S. 749-757. (1991)

50. R.B. Turner, Dutko F.J., Goldstein N.H. et al.: Efficacy of oral WIN 54954 for prophylaxis of experimental rhinovirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, S. 297-300. (1993)
51. J.L. Waner, Whitehurst N.J., Downs T. et al.: Production of monoclonal antibodies against parainfluenza 3 virus and their use in diagnosis by immunofluorescence. *J. Clin. Microbiol.* 22, S. 535-538. (1985)
52. M.W. Wathen, Brideau R.J., Thomsen D.R.: Immunization of cotton rats with the human respiratory syncytial virus F glycoprotein produced using a baculovirus vector. *J. Infect. Dis.* 159, S. 255-264. (1989)
53. G.W. Wertz, Sullender W.M.: Approaches to immunization against respiratory syncytial virus. *Biotechnology* 20, S. 151-176. (1992)
54. B. Winther, Gwaltney J.M., Jr., Mygind N. et al.: Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA.* 256, S. 1763-1767. (1986)
55. C.L. Yeager, Ashmun R.A., Williams R.K. et al.: Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 357, S. 420-422. (1992)