

M. Höhne · E. Schreier
Robert Koch-Institut, Berlin

Lebensmittelassoziierte Virusinfektionen

Zusammenfassung

Bis in die 70er Jahre war die Diagnostik von infektiösen Diarrhöen auf den Nachweis von Bakterien und Parasiten beschränkt, und auslösende Erreger konnten nur in einigen Fällen ermittelt werden. Verbesserte Nachweismethoden zeigten, dass Lebensmittelinfektionen neben Bakterien und Parasiten zu einem großen Teil durch virale Erreger hervorgerufen werden können. Im Gegensatz zu den Bakterien können sich Viren nicht außerhalb eines lebenden Wirtes vermehren, bleiben aber besonders unter gekühlter Lagerhaltung lange Zeit infektiös. Zu den Lebensmittel-übertragbaren Viren gehören das Hepatitis A- und E-Virus, Gastroenteritisviren wie die Norwalk/Norwalk-like, Rota- und Astroviren, aber auch Adenoviren sowie einige Enteroviren. Ihre Verbreitung erfolgt auf fäkal-oralem bzw. aerogen-oralem Weg. Aufgrund ihrer hohen Infektiosität kann es besonders in Gemeinschaftseinrichtungen wie Schulen, Kindertagesstätten, in Alten- und Pflegeheimen sowie in Krankenhäusern zu Massenausbrüchen kommen. Um eine fäkale Verunreinigung von Lebensmitteln zu vermeiden, ist die exakte Einhaltung von Hygienevorschriften und der Ausschluss von erkrankten Personen von der Lebensmittelbereitung besonders wichtig.

Schlüsselwörter

Gastroenteritisviren · Hepatitis A-Virus · Hepatitis E-Virus · infektiöse Diarrhö · lebensmittelübertragbare Viren · Norwalk/Norwalk-like Viren · Rotavirus · Virusübertragung

Grundsätzlich stellen Lebensmittel (tierische wie pflanzliche) keine Gefahr für die Gesundheit dar, wenn bei ihrer Produktion, Verarbeitung und Vermarktung auf die Einhaltung der Hygienevorschriften geachtet wird. Veränderte Produktionsbedingungen und ein weltweiter Warenverkehr begünstigen jedoch die Ausbreitung von Krankheitserregern in Gebiete, in denen sie bisher nicht nachweisbar waren. Ein weiterer Faktor für die Zunahme von Lebensmittelinfektionen sind Änderungen der Ernährungsgewohnheiten. Unbehandelte, roh verzehrte Lebensmittel werden als "gesund", vorbehandelte Lebensmittel als "risikobehaftet" eingestuft, und häufig wird auf einfachste Hygienemaßnahmen verzichtet. Hinzu kommt, dass das heutige Warenangebot auch Waren aus Ländern umfasst, in denen nicht immer die europäischen Hygienevorschriften eingehalten werden. Lebensmittelbedingte Infektionen stellen aufgrund ihrer hohen Morbidität und den damit verbundenen hohen Kosten für das Gesundheitswesen ein wichtiges Problem dar. Schätzungen gehen davon aus, dass jedes Jahr mehr als eine Million Menschen in der Bundesrepublik an einer "infektiösen Enteritis" erkranken, was Kosten von mindestens 1 Milliarde Mark verursacht. Lebensmittelinfektionen können neben Bakterien und Parasiten auch durch virale Erreger hervorgerufen werden. Anders als Bakterien, können sich Viren nicht außerhalb eines spezifischen Wirtes vermehren. Viren in Lebensmitteln sind jedoch außerordentlich stabil und bleiben infektiös, besonders unter Bedingungen wie

Kühlung und Tiefgefrieren, die üblicherweise als gute Lagerbedingungen von Speisen gelten.

"Lebensmittelassoziierte Viren werden mit der Nahrung aufgenommen, gelangen über den Darm in den Körper und werden nach ihrer Vermehrung wieder mit dem Stuhl ausgeschieden."

Lebensmittelassoziierte Viren werden peroral (mit der Nahrung) aufgenommen, überstehen das saure Magenmilieu, gelangen über den Darm in den Körper bzw. infizieren die Enterozyten im Dünndarm und werden nach ihrer Vermehrung wieder mit dem Stuhl ausgeschieden. Auf diese Weise können durch mangelnde Hygiene weitere Lebensmittel und Trinkwasser kontaminiert werden, bzw. eine Verbreitung kann durch Mensch-zu-Mensch-Kontakt erfolgen (fäkal-orale Transmission). Geht die Erkrankung mit Erbrechen einher, können sich die Erreger in Form virushaltiger Aerosole verbreiten und so z. B. über Klimaanlage weitflächig umliegende Gegenstände oder Lebensmittel kontaminieren (aerogen-orale Transmission). Zu den Viren, die prinzipiell über Lebensmittel übertragbar sind, ge-

Dr. Martina Höhne
Robert Koch-Institut, Postfach 650280,
13302 Berlin

M. Höhne · E. Schreier

Foodborne virus infections

Abstract

Until the 1970s, diagnostic methods for infectious diarrhoea were limited to bacteria and parasites, and the causative agent could be identified only in a few cases. But the causes of major foodborne diseases include bacteria, parasites and viruses as well. Unlike bacteria, viruses cannot multiply outside of their specific host. They remain infectious especially in conditions, such as refrigeration, designed to maintain good food quality. Viruses transmitted via food include the hepatitis-inducing viruses A and E, the gastroenteritis viruses e. g. Norwalk and Norwalk-like viruses, Rota- and Astrovirus, Adenovirus and some of the Enteroviruses. Foodborne viruses are transmitted enterically. They are shed by faeces or during vomiting and infect by being ingested (faecal-oral, aerogene-oral). Due to the very high infectivity most of the outbreaks were reported for institutional settings like schools, children's day-care and geriatric facilities and hospitals. Proper conditions of hygiene, and exclusion of sick persons from handling food are important preventive measures to avoid faecal contamination of food.

Keywords

Gastroenteritis viruses · Hepatitis A virus · Hepatitis E virus · Infectious diarrhoea · Foodborne viruses · Norwalk/Norwalk-like viruses · Rotavirus · Virus transmission

Leitthema: Lebensmittelsicherheit

Tabelle 1

Epidemiologische Studie von 1999 über das Auftreten von Krankheitserregern in den USA, die über Lebensmittel übertragen werden (nach [5])

Krankheitserreger	geschätzte Erkrankungen (gesamt)	davon lebensmittelassoziiert (%)
Bakterien		
<i>Campylobacter</i> spp.	2 453 926	80
<i>Salmonella</i> nontyphoidal	1 412 498	95
<i>Shigella</i> spp.	448 240	20
Sonstige	890 270	
Teilsumme	5 204 934	
Parasiten		
<i>Cryptosporidium parvum</i>	300 000	10
<i>Giardia lamblia</i>	2 000 000	10
Sonstige	241 316	
Teilsumme	2 541 316	
Viren		
Norwalk-like-Viren	23 000 000	40
Rotaviren	3 900 000	1
Astroviren	3 900 000	1
Hepatitis A Viren	83 391	5
Teilsumme	30 883 391	
Gesamtsumme	38 629 641	

hören die Hepatitis-Viren A und E, Gastroenteritisviren wie die Norwalk/Norwalk-like-, Rota- und Astroviren, Adenoviren sowie einige Enteroviren (zur Übersicht siehe [1, 2, 3, 4]). Lebensmittelassoziierte Virusinfektionen können sporadisch in einzelnen Personen oder einer kleineren Gruppe auftreten. Aufgrund der hohen Infektiosität der enteralen Viren kommt es jedoch auch in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindertagesstätten, Schulen, Alten- und Pflegeheimen, Krankenhäusern oder auf Kreuzfahrtschiffen zu größeren explosionsartigen oder auch diffusen (durch sekundäre Ausbreitung) Massenausbrüchen. Zur Verhinderung bzw. Eindämmung ist die exakte Einhaltung der Hygienevorschriften gerade in Gemeinschaftseinrichtungen besonders wichtig.

“Epidemiologische Studien aus den USA legen nahe, dass etwa 80% aller lebensmittelassoziierten Gastroenteritis-erkrankungen durch Viren hervorgerufen werden.”

In einer 1999 veröffentlichten Studie aus den USA wurden erstmals epide-

miologische Daten aller lebensmittelassoziierten Gastroenteritis-erkrankungen vorgestellt (Tabelle 1). Von den etwa 38 Mio. Gastroenteritis-erkrankungen mit diagnostizierten Erregern wurden 13% durch Bakterien, 7% durch Parasiten und 80% durch Viren hervorgerufen. Unter den Viren wurde der größte Anteil an Erkrankungen von Norwalk/Norwalk-like-Viren verursacht.

Charakteristik spezifischer lebensmittelassoziiierter Viren

Hepatitis-Viren

Von den bisher bekannten Hepatitis-Viren werden nur das Hepatitis A- und das Hepatitis E-Virus fäkal-oral übertragen [6]. Das Hepatitis A-Virus (HAV), das zur Familie der *Picornaviridae* gehört, ist ein nichtumhülltes, 28–30 nm icosaedrisches Virion, das ein einzelsträngiges RNA-Genom positiver Polarität besitzt. Das Hepatitis E-Virus ist ca. 32–34 nm im Durchmesser und wurde bisher formal zur Familie der *Caliciviridae* gezählt, obwohl sich die Genomorganisation seines einzelsträngigen RNA-Genoms erheblich von dem anderer Caliciviren unterscheidet. Beide Viren können durch Fä-

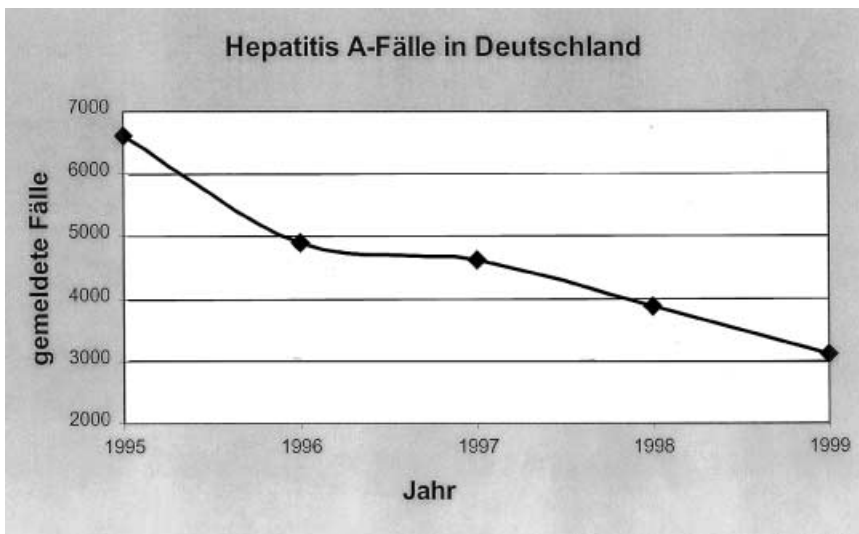


Abb. 1 ▲ **Gemeldete Hepatitis A-Fälle der letzten fünf Jahre in Deutschland**

kalienverunreinigtes Trinkwasser oder kontaminierte, meistens ungekochte Lebensmittel übertragen werden, wobei für HAV der häufigste Übertragungsweg jedoch der enge persönliche Kontakt ist. Hepatitis A-Viren können im Wasser bis zu zehn Monaten infektiös bleiben und so durch den Verzehr von Muscheln und anderen Schalentieren, die in durch Abwasser verunreinigten Gewässern gezüchtet bzw. geerntet werden, aufgenommen werden. HAV-Ausbrüche werden in den USA auch nach dem Schwimmen in Seen oder ungechlorten Swimmingpools beschrieben. In Deutschland nimmt die Häufigkeit der Hepatitis A-Erkrankungen aufgrund verbesserter hygienischer Bedingungen in Familien und Kindertagesstätten sowie bei der Lebensmittel- und Wasserversorgung seit dem 2. Weltkrieg ständig ab (siehe Abb. 1).

Während unmittelbar nach dem 2. Weltkrieg noch 80 bis 90% der Kinder und Jugendlichen (überwiegend asymptomatisch) durchseucht waren, ist jetzt von einer Durchseuchung von nur noch 5% auszugehen (vgl. Epid Bull des RKI 13/98).

Die Hepatitis A gehört in Deutschland zu den wichtigsten importierten Viruserkrankungen, da schätzungsweise mehr als die Hälfte aller gemeldeten Erkrankungen in Ländern mit hoher Hepatitis A-Gefährdung erworben werden (Südeuropa, Afrika, Mittel- und Südamerika, Asien). Die höchste Inzidenzrate ist bei den Fünf- bis 14-Jährigen zu verzeichnen. Bei Kindern verlaufen die Infektionen im Gegensatz zu Jugendlichen und

Erwachsenen überwiegend asymptomatisch. Die HAV-Infektion kann in seltenen Fällen auch auf parenteralem Weg, z. B. bei gemeinsamer Nadelbenutzung bei i. v. Drogenabhängigen oder durch Faktor VIII-Präparate [7], erfolgen.

“Die Hepatitis A gehört in Deutschland zu den wichtigsten importierten Viruserkrankungen.”

Obwohl das Hepatitis E-Virus weltweit betrachtet die häufigste Ursache akuter viraler Hepatitiden ist, spielt es sowohl in den USA als auch in Deutschland nur eine sehr untergeordnete Rolle. HEV wird lediglich in einigen wenigen Fällen bei Urlaubern, die aus Endemiegebieten zurückkehren, oder bei Immigranten [8] diagnostiziert. Es ist besonders in Entwicklungsländern endemisch und ist für Epidemien mit Tausenden von Fällen in verschiedenen Gebieten Asiens, Afrikas und Lateinamerikas verantwortlich [9].

Die Inkubationszeit bei Hepatitis A kann zwischen 15 und 50 Tagen (durchschnittlich 28 bis 30 Tage) und bei Hepatitis E 22 bis 60 Tage (durchschnittlich 40 Tage) betragen. Das HAV wird bereits zehn bis 14 Tage vor Krankheitsausbruch mit dem Stuhl ausgeschieden, so dass es in dieser Zeit bereits durch infizierte Händler o. ä. zu Lebensmittelkontaminationen kommen kann. Die HAV-Ausscheidung hält in der Regel ein bis

zwei Wochen nach Beginn der Erkrankung an. Mit dem Stuhl HAV-Infizierter können bis zu 10^8 infektiöse Virionen pro ml ausgeschieden werden. Beim HEV ist die Dauer der Infektiosität nach einer akuten Infektion bisher unbekannt, die HEV-Ausscheidung wird jedoch bis zu 14 Tage nach Krankheitsbeginn beobachtet. Beide Hepatitisformen haben einen selbstlimitierenden akuten Verlauf mit geringer Letalität. Schwerere Verläufe wurden bei HEV-infizierten schwangeren Frauen berichtet (17 bis 33% Mortalität).

Zur weiteren Zurückdrängung der Hepatitis A wird vor der ersten Reise in Gebiete mit hoher Hepatitis A-Prävalenz eine Schutzimpfung und im Umkreis von HA-Erkrankungen eine Riegelungsimpfung empfohlen (Empfehlungen der STIKO, Epid Bull des RKI 2/2000). Zur Prävention einer Hepatitis E-Infektion steht kein Impfstoff zur Verfügung. Hier kann nur durch Einhaltung aller Hygienemaßnahmen und das Vermeiden von Leitungswasser (auch Eiswürfel), ungekochten Schalentieren, Obst und Gemüse (ungeschält) einer Infektion vorgebeugt werden.

Gastroenteritis-Viren

Durchfallerkrankungen stellen weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar und sind eine der häufigsten Ursachen kindlichen Sterbens in den Entwicklungsländern. Gastroenteritiden werden durch Bakterien, Parasiten oder Viren ausgelöst. Ca. 40% werden allein durch virale Erreger wie Rota-, Calici- und Adenoviren ausgelöst.

“Im Laufe der 70er Jahre wurden mehrere Viren als Auslöser von Gastroenteritiden identifiziert.”

Bis Anfang der 70er Jahre waren die diagnostischen Möglichkeiten auf den Nachweis von Bakterien und Protozoen beschränkt, und der auslösende Erreger konnte nur in einer sehr begrenzten Zahl von Fällen ermittelt werden. Erst 1972 wurde mittels Elektronenmikroskopie erstmals bei der Untersuchung von Stuhlproben eines Gastroenteritisausbruchs aus Norwalk, Ohio, USA ein Virus (Norwalk-Virus) entdeckt. 1976

wurde ein den tierischen Caliciviren ähnliches Virus in Stuhlproben aus Manchester elektronenmikroskopisch dargestellt. 1973 konnte ein weiteres Virus identifiziert werden, das inzwischen weltweit als der bedeutendste Urheber schwerer Durchfallerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern bekannt ist – das Rotavirus. 1975 berichteten zwei voneinander unabhängige Arbeitsgruppen über neuartige Erreger im Stuhl durchfallkranker Säuglinge, die sich morphologisch deutlich von den Rota- und Norwalk-like-Viren unterschieden. Diese Partikel wiesen im elektronenmikroskopischen Bild eine eigentümliche sternförmige Oberflächenstruktur auf und wurden deshalb als Astroviren bezeichnet.

Small Round Structured Viruses

1982 wurde erstmals basierend auf ihrer elektronenmikroskopischen Morphologie, ihrer Größe und ihrer Schwimmdichte die Gruppe der Small Round Structured Viruses (SRSVs) definiert. Diese kleinen RNA-Viren haben einen Durchmesser von 30 bis 35 nm, im Elektronenmikroskop eine erkennbare Kapsidstruktur und eine Schwimmdichte von 1,36 bis 1,41 g/cm³ im CsCl-Gradienten. Über viele Jahre stellte die Elektronenmikroskopie von Stuhlproben die einzige Möglichkeit zur Diagnostik dieser Viren dar. Erst in den 80er Jahren konnten Radio-Immunoassays (RIA) und Enzym-Immunoassays (EIA) etabliert und mit ihrer Hilfe erste epidemiologische Daten und der Verlauf der Antikörperbildung bei den Gastroenteritisgeschehen in Norwalk, Hawaii und Sapporo erfasst werden. Ein entscheidender Durchbruch wurde auch hier mit der Entwicklung der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) erzielt. 1990 wurde erstmals ein Sequenzabschnitt des in Norwalk isolierten Virus veröffentlicht, dem bald weitere Teil- und Totalsequenzen anderer Virusisolate wie z. B. Hawaii, Camberwell, Lordsdale, Southampton, Snow Mountain oder Manchester folgten und so den Grundstein für den molekularbiologischen Nachweis von Gastroenteritisviren legten. Mit Hilfe der molekularbiologischen Methoden wurde festgestellt, dass sich die SRSVs in zwei Genogruppen (Genogruppe I: z. B. Norwalk, Southampton, Genogruppe II: z. B. Hawaii, Lordsdale, Snow Mountain)

unterteilen lassen (zur Übersicht siehe [10, 11]). Aufgrund der ausgeprägten Variabilität der Virusisolate wird derzeit eine weitere Unterteilung in Genotypen und Subtypen vorgenommen [12]. Der Genomaufbau zeigte die Zugehörigkeit zur Familie der Caliciviridae, wobei es jedoch deutliche Sequenzunterschiede sowohl auf Nukleotid- als auch auf Aminosäureebene, aber auch in der Morphologie zu den klassischen humanen Caliciviren (huCV, z. B. Manchester) gibt.

“Epidemiologische Studien zeigten, dass mehr als die Hälfte der huCV- und SRSV-bedingten Gastroenteritiden wasser- oder nahrungsmittelassoziiert sind.”

Epidemiologische Studien zeigten, dass mehr als die Hälfte der huCV- und SRSV-bedingten Gastroenteritiden wasser- oder nahrungsmittelassoziiert sind, und 4% der Fälle werden bisher als sporadisch eingestuft [13]. Der Virusnachweis in Nahrungsmitteln oder Wasser gelingt durch die geringe Virusmenge jedoch sehr selten. Andererseits sind die Viren hoch infektiös, bereits 10 bis 100 Viruspartikel werden als ausreichend für eine Infektion betrachtet. In einigen epidemiologischen Studien konnten Eis, grüner Salat, Obst- und Kartoffelsalat, Bäckereiprodukte, Melonen, gekochter Schinken sowie Austern und Krebse als kontaminierte Quellen nachgewiesen werden. Wasserassoziierte Gastroenteritisausbrüche wurden im Zusammenhang mit fehlender Chlorierung in Schwimmbädern, verunreinigten Seen, Grundwasser- und Trinkwasseranlagen berichtet. Eine englische Studie zur altersabhängigen Verbreitung von SRSV-spezifischen Antikörpern (IgG) zeigte, dass die Antikörperprävalenz mit dem Alter zunimmt. Nach dem Abfall der maternalen Antikörper bis zum elften Lebensmonat steigt die Prävalenzrate bis zum fünften Lebensjahr auf 55% an. Jeweils mit dem Schulbeginn (fünftes bis neuntes Lebensjahr: 69%) und dem Beginn des Erwachsenenalters (ab 20. Lebensjahr: 79%) kommt es zu einem signifikanten Anstieg der SRSV-AK-Prävalenz, die ab dem 40. Lebensjahr bei über 90% liegt [14]. Die Bildung von SRSV-

spezifischen Antikörpern führt jedoch nicht zur Immunität, d. h. durch die hohe Variabilität der Virusgenome (möglicherweise escape Mutanten) kann es trotz hoher Antikörpertiter zur Reinfektion kommen. SRSV-Infektionen werden häufiger bei Jugendlichen und Erwachsenen diagnostiziert, während huCV-Infektionen vor allem bei Kleinkindern beobachtet werden.

SRSV-assoziierte Gastroenteritisausbrüche kommen in Alten- und Pflegeheimen, Krankenhäusern, Schulen, Universitäten, auf Kreuzfahrtschiffen sowie bei größeren privaten Feierlichkeiten (z. B. Banketts, Hochzeitsfeiern o. ä.) vor. Die Inkubationszeit liegt im Mittel bei 24 bis 48 Stunden (minimal 15 h, maximal 72 h), und Durchfälle und Erbrechen können bis zu vier Tage andauern. Die huCV und SRSVs vermehren sich nach der Magenpassage im oberen Dünndarm und verursachen so intestinale Mikroläsionen. Diese führen zu heftigen Wasser- und Elektrolytverlusten und können besonders bei älteren Personen und Säuglingen zu einer starken Exsikkose und metabolischer Alkalose führen. Kreislaufstörungen bis hin zum Schock sowie Entgleisungen von Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) führen häufig bei älteren Patienten zu einer stationären Aufnahme in ein Krankenhaus und können in seltenen Fällen bis zum Tode führen. Nach Abklingen der gastrointestinalen Beschwerden werden Caliciviren zwei bis acht Tage lang mit dem Stuhl ausgeschieden, in klinischen Studien konnte bei 90% der Erkrankten sogar eine Ausscheidung bis zu 21 Tagen nachgewiesen werden. In Deutschland wurde die Bedeutung der Calicivirusinfektionen aus Mangel an diagnostischen Verfahren (klassische Diagnostik war bis jetzt die Elektronenmikroskopie) offensichtlich unterschätzt. Im Robert Koch-Institut wurde vor ca. zwei Jahren eine PCR zum Nachweis von Caliciviren etabliert und inzwischen von einigen wenigen Laboratorien bzw. Landesuntersuchungsämtern übernommen. Es zeigte sich, dass bei den meisten Enteritiden, bei denen als Ursache bakterielle oder Rota-/Adenovirusinfektionen auszuschließen waren, SRSVs nachgewiesen wurden. Allein 1999 wurden im Robert Koch-Institut 127 und im Landesuntersuchungsamt Sachsen (Standort Chemnitz) 72 Norwalk-assoziierte Enteritisgeschehen in verschiedenen Ge-

meinschaftseinrichtungen epidemiologisch analysiert und molekularbiologisch charakterisiert.

“Es ist unklar, worauf die scheinbare Zunahme der SRSV-Infektionen zurückzuführen ist.”

Ob die scheinbare Zunahme der SRSV-Infektionen auf die verbesserte Diagnostik oder eine tatsächliche Zunahme durch einen weltweiten Handel mit möglicherweise kontaminierten Lebensmitteln zurückzuführen ist, ist unklar. Nach einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung aus den Niederlanden [15], wurden nahe Verwandte der Norwalk-like-Viren in Kälbern und Schweinen entdeckt. Ob eine zoonotische Transmission (Tier-Mensch) tatsächlich stattfindet, muss durch weitere Untersuchungen noch geklärt werden. Die tatsächliche Anzahl der durch Norwalk-/Norwalk-like-Viren verursachten Gastroenteritiden in Deutschland ist aufgrund unzureichender diagnostischer Möglichkeiten und nicht differenzierter Meldungen nicht bekannt. Nach § 3 des Bundes-Seuchengesetzes besteht z.Z. nur eine allgemeine Meldepflicht für alle Formen von Enteritis infectiosa bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod und besonders bei Ausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen. Alle Norwalk-/Norwalk-like-Infektionen u.ä. werden z. Z. unter “sonstige Infektionen” gemeldet (Abb. 2).

Der zunehmenden Bedeutung viraler Gastroenteritiden wird im Entwurf des IfSG Rechnung getragen, indem im § 7, Abs. 1 dann namentlich Norwalk-/Norwalk-like-Viren als meldepflichtige Erreger aufgeführt werden. Vor diesem Hintergrund erscheint es jetzt vordringlich, eine landesweite, flächendeckende Diagnostik (etwa wie für bakterielle Krankheitserreger) zu etablieren sowie verbesserte Methoden zur Untersuchung der als Infektionsquellen in Frage kommenden Lebensmittel zu entwickeln. In Kürze werden auch kommerzielle SRSV-Antigen-Nachweis-Assays (SRSV-Enzyme-Immuno-Assay, EIA) erwartet, deren Eignung als Routinenachweis bei Masenausbrüchen zu testen sein wird.

Astroviren

Als humane Astroviren werden kleine nichtumhüllte Gastroenteritisviren bezeichnet, die im Elektronenmikroskop eine sternenförmige (aus fünf oder sechs Punkten bestehende) Oberfläche aufweisen. Sie gehören zur Gruppe der einzelsträngigen Plusstrang-RNA-Viren und haben eine Dichte von 1,35–1,37 g/ml im Cäsiumchlorid-Gradienten. Die 6,8 Kilobasen lange RNA enthält drei überlappende offene Leserahmen, die als ORF 1a, ORF 1b und ORF 3 bezeichnet werden. Astroviren sind säurestabil (pH 3), überleben einige Minuten bei 60°C und sind gegen Alkoholesinfektion resistent. Im Gegensatz zu den SRSVs lassen sich Astroviren in Kulturzellen (z. B.

primäre humane embryonale Nierenzellen, primäre und permanente Affennierenzellen, Kolonkarzinomzellen) unter bestimmten Bedingungen, wie z. B. unter Trypsinanwesenheit [16], kultivieren. Lange Zeit war die Elektronenmikroskopie von Stuhlproben die einzige Möglichkeit zur Astrovirusdiagnostik, was dazu führte, dass sie in ihrer Bedeutung als Gastroenteritisauslöser erheblich unterschätzt wurden (weniger als 1% der untersuchten Proben).

Erst durch die Entwicklung von Antigen-Enzym-Immunoassays konnte gezeigt werden, dass Astrovirusinfektionen für 2,5% bis 16,5% der kindlichen Durchfallerkrankungen verantwortlich sind. Am häufigsten sind Kinder in den ersten eineinhalb Lebensjahren betroffen. Astrovirusausbrüche treten aber auch bei älteren Menschen und Immunsupprimierten auf. Bis heute lassen sich acht humane Astrovirus-Serotypen unterscheiden [17]. Der Serotyp 1 ist weltweit in 58% bis 92% aller Astrovirusinfektionen vorherrschend. Das Auftreten der restlichen Serotypen zeigt eine geographische Verteilung, wobei die Serotypen 5, 6 und 7 nur sehr selten nachgewiesen werden. Hohe Antikörper-Seroprävalenzen werden bereits im frühen Kindesalter gefunden (87% bis zum zehnten Lebensjahr). Als Nachweismethoden stehen heute kommerzielle Astrovirus Enzyme-Immunoassays (EIAs) sowie in einigen Speziallabors Nukleinsäure-Amplifikationsmethoden zur Verfügung.

“Astrovirusinfektionen sind für 2,5% bis 16,5% der kindlichen Durchfallerkrankungen verantwortlich.”

Der Krankheitsverlauf ähnelt dem der Rotavirus-assoziierten Gastroenteritiden, ist in der Regel jedoch milder. Nach einer Inkubationszeit von drei bis vier Tagen kommt es im Durchschnitt zu einer zwei bis drei Tage anhaltenden Diarrhoe, die mit leichtem Fieber, Erbrechen und abdominalen Schmerzen einhergehen kann. Bei immunsupprimierten Patienten werden auch verlängerte Verläufe (bis zu sechs Wochen) und eine verlängerte Ausscheidung im Stuhl beobachtet. Die Übertragung erfolgt auf fäkal-oralem Wege durch Mensch-zu-

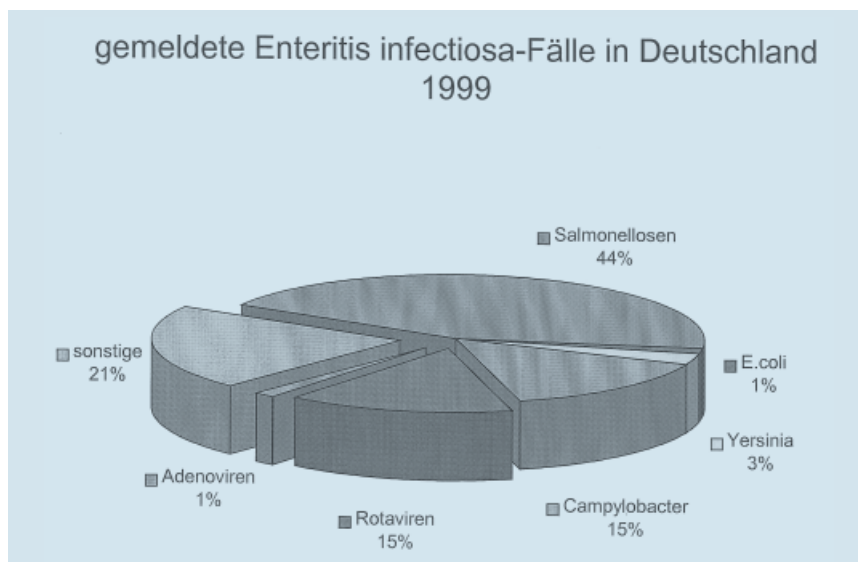


Abb. 2 ▲ **Jahresstatistik gemeldeter Enteritis-infectiosa-Fälle für Deutschland 1999**

Mensch-Kontakt, vermutlich auch über Aerosolbildung. Kontaminierte Lebensmittel und Wasser sind als Infektionsquellen bekannt. Ein Impfstoff oder andere antivirale Therapien stehen nicht zur Verfügung. Bei Kleinstkindern ist bei schweren Verläufen eine orale oder intravenöse Rehydratation angezeigt.

Rotaviren

Rotavirusinfektionen sind weltweit die Hauptursache von Gastroenteritiden, die mit beträchtlicher Morbidität und Mortalität überwiegend bei Kindern unter zwei Jahren einhergehen. Jedes Jahr treten weltweit schätzungsweise 140 Millionen Rotavirus-assoziierte Gastroenteritisfälle auf. Annähernd alle Kinder haben bis zu einem Alter von vier Jahren eine Rotavirusinfektion durchgemacht. Durch schwere Dehydratation und Elektrolytverluste verlaufen besonders in den Entwicklungsländern bis zu 1 Mio. dieser Infektionen tödlich. In Deutschland werden bei 25% der wegen Gastroenteritiserkrankung hospitalisierten Patienten Rotaviren mit einer Mortalitätsrate von 0,1% gefunden [18].

Rotaviren gehören zur Familie der Rheoviridae, die zu den nichtumhüllten doppelsträngigen RNA-Viren zählen. Ähnlich wie die Influenzaviren besitzen sie ein segmentiertes Genom, wobei jedes der elf Segmente für ein virales Proteinkodiert. Miteinem Durchmesser von 70 nm gehören die Rotaviren zu den relativ großen enterischen Viren, und ihre Erscheinung im Elektronenmikroskop als Rad mit Nabe und Speichen (lat.: Rota) ist unverwechselbar. Die genomische RNA ist von drei Proteinschalen umgeben: ein äußeres Kapsid, ein inneres Kapsid und das Core. Die äußere Kapsidschale wird aus zwei Virusproteinen, die durch das Segment 4 und 7 (VP4, VP7) kodiert werden. Das innere Kapsidprotein (VP6) und das Coreprotein (VP2) werden auf den Segmenten 6 und 2 kodiert. VP4 und VP7 sind die Neutralisierungsantigene, d. h. Antikörper gegen eines dieser beiden Antigene reichen für die Virusneutralisation aus. VP6 ist das hauptsächliche gruppenspezifische Antigen, das als primäres Antigen in den kommerziellen Rotavirus-Nachweisassays nachgewiesen wird. Rotaviren werden in die Antigengruppen A bis G eingeteilt, die durch gruppenspe-

zifische Reaktionen in serologischen Assays unterschieden werden können. Die Gruppen A, B und C werden beim Menschen gefunden, während D bis G für Erkrankungen in verschiedenen Tieren (Schweine, Schafe, Kühe, Ratten, Hühner u. a.) verantwortlich sind. Dabei stellt die Rotavirusgruppe A weltweit die häufigste Ursache für Erkrankungen bei Kindern dar. Viren der Gruppe B sind seit 1982 bekannt. Bei Infektionen der Gruppe B und C handelt es sich möglicherweise um epizootische Einführungen durch Haustiere. Ähnlich wie beim Influenzavirus können auch beim Rotavirus die Gensegmente bei Koinfektionen eines Wirtes mit genetisch verschiedenen Virustypen reassortieren, d. h. es entstehen neue Reassortanten, die Gensegmente von verschiedenen Virustypen besitzen können.

Rotaviren sind hoch kontagiös und können für mehrere Stunden an Händen oder anderen kontaminierten Oberflächen (z. B. Spielzeug) überleben. In einer Studie konnten infektiöse Rotaviren auch nach mehreren Tagen Lagerung selbst bei 20°C an Gemüse nachgewiesen werden. Obwohl die Mehrzahl der Krankheitsfälle Kinder betrifft, sind lebensmittel- oder wasserassoziierte Ausbrüche auch bei anderen Altersgruppen bekannt. Infektionen treten ähnlich wie bei den anderen Gastroenteritisviren über das ganze Jahr mit einem deutli-

chen Gipfel in den Wintermonaten auf (siehe Abb. 3).

“Obwohl die Mehrzahl der Krankheitsfälle durch Rotaviren Kinder betrifft, sind lebensmittel- oder wasserassoziierte Ausbrüche bei allen Altersgruppen bekannt.”

Nach einer Inkubationszeit von etwa zwei Tagen treten Erbrechen für drei bis acht Tage und wässrige Durchfälle für drei bis acht Tage auf. Die Infektiosität ist dabei nicht nur auf die Zeit der klinischen Symptome beschränkt. Bei der Hälfte der Kinder wurden in einer Studie Rotaviren bereits einen Tag vor dem Beginn der Durchfälle und bei einem Drittel noch eine Woche nach Abklingen der Symptome mit dem Stuhl ausgeschieden. Nach einer Rotavirusinfektion besteht in der Regel langanhaltende Immunität, obwohl leichtere Reinfektionen während der gesamten Lebenszeit möglich sind. Nachlassende Immunität bei älteren Personen können zur Reinfektion mit z. T. schweren Erkrankungen führen. Die hohen Morbiditäts- und Hospitalisierungsraten waren Anlass zur Entwicklung einer Rotavirus-Vakzine in den USA [19]. Dieser Impfstoff wurde 1998 in den USA und 1999 EU-weit zu-

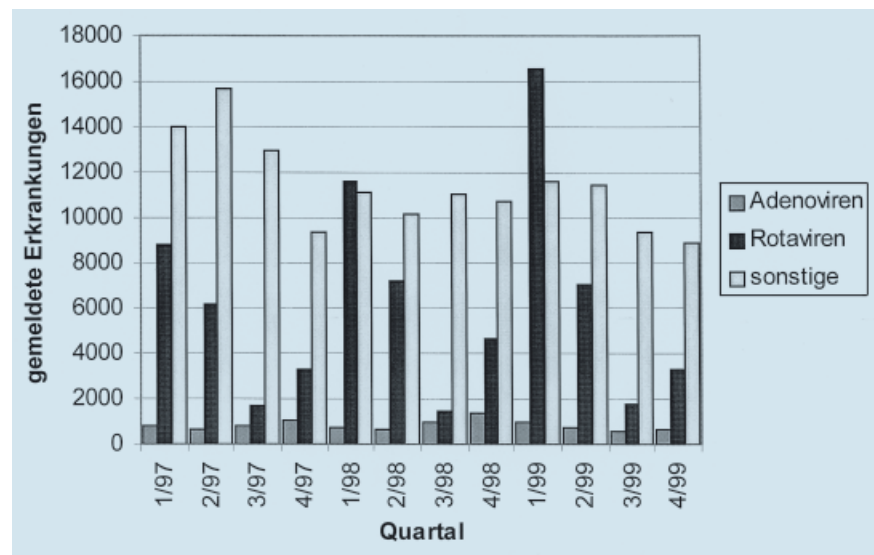


Abb. 3 ▲ Gemeldete Erkrankungen viraler Gastroenteritiden in Deutschland. Unter “sonstige” dürfte ein Großteil auf Norwalk-/Norwalk-like bedingte Erkrankungen nach Ausschluss von bakteriellen und anderen viralen Erregern entfallen. In Meldungen einiger Bundesländer werden jedoch nach Ausschluss von Salmonellosen keine weiteren Erregerdifferenzierungen vorgenommen und alle diese Fälle unter “sonstiges” gemeldet.

gelassen, jedoch im Oktober 1999 wegen erhöhter Nebenwirkungen vom Hersteller wieder vom Markt genommen.

Adenoviren

Adenoviren [20] sind hauptsächlich als Verursacher von respiratorischen Erkrankungen bekannt (von einer allgemeinen Erkältung bis zu Bronchitis, Krupp und Pneumonie), können aber auch Ursache von Konjunktivitis, Zystitis sowie Hautausschlag sein. Von den 49 immunologisch unterscheidbaren Typen (sechs Subgenera: A bis F) zählen die Serotypen 40 und 41 zu den enterischen Adenoviren, die zu Magen-/Darminfektionen überwiegend bei Kindern führen. Am häufigsten betroffen sind Kinder unter zwei Jahren, aber auch ältere Kinder und Erwachsene können sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch infiziert sein. Infektionen kommen über das ganze Jahr verteilt ohne ausgeprägte saisonale Häufung vor (Abb. 3). Adenoviren gehören zu den nichtumhüllten, doppelsträngigen DNA-Viren, haben einen Durchmesser von 70–100 nm, und die Serotypen 40 und 41 haben eine Dichte von 1,345 g/ml im CsCl-Gradienten. Sie sind ungewöhnlich stabil gegenüber chemisch/physikalischen Einflüssen, wodurch sie relativ lange außerhalb des Körpers infektiös bleiben können. Alle Adenoviren werden hauptsächlich über direkten Mensch-zu-Mensch-Kontakt, aber auch auf fäkal-oralem Wege und teilweise über kontaminiertes Wasser übertragen. Ausbrüche wurden in Krankenhäusern und Kindertagesstätten beobachtet. Die Inkubationszeit beträgt zwischen drei und zehn Tagen. Anders als bei den bisher genannten enterischen Viren, hält die Krankheit eine Woche oder länger an. Durchfälle sind häufiger zu beobachten als Erbrechen und Fieber, oft begleitet von respiratorischen Symptomen. Viren können über einen längeren Zeitraum mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Enterische Adenovirusinfektionen in der Kindheit bewirken in der Regel eine Langzeitimmunität.

Die Diagnostik erfolgt über den Antigennachweis oder die Polymerase-Ketten-Reaktion. Zur Typisierung wird der Hämagglutinations-Hemmungstest mit typspezifischen Antiseren eingesetzt. Ein Impfstoff wurde bisher nur für die Serotypen 4 und 7 entwickelt, wird aber

ausschließlich in den USA zur Prävention der akuten respiratorischen Erkrankung bei Militärrekruten eingesetzt.

Schlussfolgerungen

Die Bedeutung von lebensmittelassozierten Infektionen, die durch Viren verursacht werden, wurde aus Mangel an entsprechenden diagnostischen Methoden lange Zeit unterschätzt. Erst durch den Einsatz der Elektronenmikroskopie (EM), gekoppelt mit immunologischen Techniken (Immun-EM), Entwicklung von Enzym-Immuno-Assays (EIA) und vor allem der Entwicklung molekularbiologischer Methoden wie der In-vitro-Amplifizierung viraler Nukleinsäuren (z.B. Polymerase-Ketten-Reaktion, PCR) wurde die Aufmerksamkeit verstärkt auf Viren als häufige Ursache von Gastroenteritiden gelenkt.

“Trotz der Weiterentwicklung der Nachweismethoden ist die routinemäßige Untersuchung von Lebensmitteln oder Wasser auf Viren bisher nicht möglich.”

Der Nachweis von Viren in Lebensmitteln bleibt aber nach wie vor schwierig. Die Testung auf Abwesenheit bakterieller Kontaminationen lässt nicht auf Virusfreiheit schließen. Trotz der Weiterentwicklung der Nachweismethoden ist die routinemäßige Untersuchung von Lebensmitteln oder Wasser auf Viren durch ihre darin enthaltene geringe Menge bisher nicht möglich. Die Kontamination von Lebensmitteln erfolgt entweder direkt während der Anbauphase z. B. durch Fäkalien verunreinigte Muschelbänke oder Gemüsefelder oder während der Ernte und/oder Vorbereitung zum Verzehr durch Schmierinfektion. Da es für die meisten dieser Viren (Ausnahme HAV) bis jetzt keine Impfprophylaxe gibt, stellen die Bereitstellung sanitärer Einrichtungen während der Ernte, des Handels und der Weiterverarbeitung sowie die Einhaltung guter Hygieneregeln die wichtigsten präventiven Maßnahmen dar. Bedeutendste Aufgaben für die Zukunft werden die Entwicklung noch sensitiverer Nachweismethoden für Viruskontaminationen in Lebensmitteln und Wasser sowie die Entwicklung von Impfstoffen sein.

Literatur

1. Cliver DO (1995) Detection and control of food-borne viruses. Trends Food Sci Technol 6:353–358
2. Cliver DO (1997) Virus transmission via food. Food Technol 51:71–77
3. Cliver DO (1997) Foodborne viruses in food microbiology: fundamentals and frontiers; (ed. by) M. P. Doyle, L. R. American Society for Microbiology, Washington, DC, Beuchat, T. J. Montville: 437–446
4. LeBaron CW, Furutan NP, Lew JF, Allen JR, Gouvea V, Moe C, Monroe SS (1990) Viral agents of gastroenteritis. MMWR 39:1–24
5. Mead PL, Slutsker L, Dietz V et al. (1999) Food-related illness and death in the United States. Emerging Infect Dis 5:607–625
6. Winn WC jr (1999) Enterically transmitted hepatitis. Hepatitis A and E viruses. Clin Lab Med 19:661–673
7. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B et al. (1999) A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. J Med Virol 57:91–99
8. Trautwein C, Kiral G, Tillmann HL, Witteler H, Michel G, Manns MP (1995) Risk factors and prevalence of hepatitis E in German immigrants from the former Soviet Union. J Med Virol 45:429–434
9. Harrison TJ (1999) Hepatitis E virus – an update. Liver 19:171–176
10. Hardy ME (1999) Norwalk and “Norwalk-like viruses” in epidemic gastroenteritis. Clin Lab Med 19:675–690
11. Thiel HJ, König M (1999) Caliciviruses: an overview. Vet Microbiol 69:55–62
12. Schreier E, Döring F, Künkel U (2000) Molecular epidemiology of outbreaks of gastroenteritis associated with small round structured viruses in Germany. Arch Virol 145:443–453
13. Hedberg CW, Osterholm MT (1993) Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis. Clin Microbiol Rev 6:199–210
14. Gray JJ, Jiang X, Morgan-Capner P, Desselberger U, Estes MK (1993) Prevalence of antibodies to Norwalk virus in England: detection by enzyme-linked immunosorbent assay using Baculovirus-expressed Norwalk virus capsid antigen. Clin Microbiol 31:1022–1025
15. van der Poel WHM, Vinje J, van der Heide R, Herrera MI, Vivo A, Koopmans MPG (2000) Norwalk-like calicivirus genes in farm animals. Emerging Infect Dis 6:36–41
16. Kurtz JB, Lee TW (1981) Serial propagation of astrovirus in tissue culture with the aid of trypsin. J Gen Virol 57:421–424
17. Carter MJ, Wilcocks MM (1996) The molecular biology of astroviruses. Arch Virol [Suppl] 12:277–285
18. Berner R, Schumacher RF, Hameister S, Forster J (1999) Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections – a hospital-based study over 10 y. Acta Paediatr [Suppl] 88:48–52
19. Oransky I (1998) Emerging rotavirus vaccines. Infect Med 15:373–376
20. CDC, National Centre for Infectious Diseases (1999) National respiratory and enteric virus surveillance system. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/nrevss/eadfeat.htm>