



Gelbfieber-Virus

Siehe auch

Tabelle Virales hämorrhagisches Fieber

Pathophysiologie

Das Gelbfieber-Virus, ein behülltes Virus mit einem positiv-orientierten einzelsträngigen RNA-Genom von 10.862 bp gehört zur Familie der Flaviviridae, Genus Flavivirus. Es existiert nur ein Serotyp des Gelbfieber-Virus, molekulargenetisch lassen sich jedoch drei Genotypen, der Ost-Afrikanische, West-Afrikanische und der Neuwelt-Genotyp unterscheiden. Die enge Verwandtschaft der beiden letzteren deutet auf den afrikanischen Ursprung des Gelbfieber-Virus und dessen Einschleppung in die neue Welt durch den Sklavenhandel im 17. Jahrhundert hin. Das Gelbfieber-Virus gehört zu der heterogenen Gruppe der ARBO-Viren, deren Transmission auf den Menschen durch Arthropoden erfolgt. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt nicht.

Epidemiologie

Das Gelbfieber-Virus kommt in den tropischen Regionen Südamerikas und in feuchten Sub-Saharagebieten, nicht jedoch in Ostasien vor. Der Grund für die ausbleibenden Gelbfieber-Virus-Infektionen in Ostasien trotz geeigneter Temperaturen und entsprechender Vektoren, wird auf eine Kreuzimmunität der im hohen Maße mit Dengue-Virus durchseuchten Bevölkerung zurückgeführt. Gelbfieber-Epidemien treten hauptsächlich in Afrika, in Gebieten mit großer Bevölkerungs- und Vektorendichte (*Aedes aegypti*), besonders bei ungenügendem Immunschutz auf. In Südamerika mit einer höheren Impfschutzrate der Bevölkerung ist Gelbfieber selten, meist handelt es sich um jungle yellow fever-Fälle, bei denen infizierte Waldaffen und der in Baumhöhlen brütende Moskito *Haemagogus* spp. in den Transmissionszyklus Affe - Moskito - Mensch involviert sind. Betroffen sind meist Waldarbeiter, Soldaten und Trekking-Touristen. Das urbane Gelbfieber wird hauptsächlich durch die in Wasserbehältern dicht besiedelter Wohngewässern brütende *Aedes aegypti* übertragen.

Pathogenese

Während des Blutsaugens injizieren weibliche *Aedes aegypti* oder *Haemagogus* spp.-Moskitos etwa 1.000 Viruspartikel in die Bissstelle. Die Viren lassen sich in Monozyten und Makrophagen in der Bissstelle nachweisen, wo sie auch replizieren. Mit der Lymphe gelangen sie in die viscerale Organe, insbesondere in Leber und Milz, und breiten sich danach hämatogen aus. Die hämatogene Phase beginnt am 3. bis 6. Tag nach Inokulation der Viren. Die Parenchymschäden beruhen wahrscheinlich auf einem direkten zytopathischen Effekt der Viren. Histologisch finden sich in Leber eosinophile Degenerationen (Apoptose) der Hepatozyten (in fatalen Fällen sterben über 80 % der Hepatozyten ab). Entzündliche Reaktionen sind spärlich. Das retikuläre Gerüst der Leber bleibt erhalten, sodass bei Viruselimination die Leber ohne postnekrotische Narbenbildung regeneriert. In den Nieren findet sich eine eosinophile und fettige Degeneration der Tubulusepithelien. Auch im Myokard bestehen fettige Degenerationen der Kardiozyten. Ursachen der hämorrhagischen Diathese sind in der mangelnden Synthese Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren, einer Störung der Thrombozytenfunktion und einer disseminierten intravasalen Gerinnung zu suchen. Der für die Spätphase charakteristische Kreislaufchock wird wahrscheinlich durch eine Dysregulation von Zytokinen und eine Aktivierung von Mediatorsystemen (Gerinnung- und Komplementsystem) hervorgerufen. Nach Applikation von Lebendimpfstoff kann es vom 2. bis 7. Tag nach der Vakzination zu einem signifikanten Anstieg des Tumornekrosefaktors α kommen. Die zerebrale Symptomatik ist wahrscheinlich die Folge des multiplen Organversagens und nicht durch das Virus selbst verursacht.

Klinik

Die Krankheit beginnt abrupt drei bis sechs Tage nach der Infektion mit Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen, letztere bevorzugt in den Knien. Die unspezifischen Symptome der initialen virämischen Phase gleichen denen bei anderen akuten febrilen Infektionen. Häufig besteht zusätzlich eine Hepatomegalie und eine epigastrische Druckempfindlichkeit. Die Pulsfrequenz ist bezogen auf das relativ hohe Fieber zwischen 39 und 40 °C langsam (Faget'sches Zeichen).

Das Blutbild zeigt eine Leukopenie mit relativer Neutropenie. Nach zwei bis drei Tagen kommt es zum Anstieg der Transaminasen, wobei Werte über 1.000 U/L für eine schlechte Prognose



Gelbfieber-Virus

sprechen. AST ist stärker erhöht als ALT, bedingt durch die direkte zytotoxische Wirkung des Virus auf das Myokard und die Skelettmuskulatur, was die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Virushepatitiden erleichtert. Die alkalische Phosphatase ist meist im Normbereich oder nur gering erhöht.

In der zweiten Woche entscheidet sich der weitere Verlauf der Erkrankung. Innerhalb von zwei Tagen kann es zu einer Viruselimination mit schnellem Fieberabfall kommen. Bei 15 % der Patienten entwickelt sich jedoch ein Multiorganversagen mit Leber-, Nieren- und Herzmuskelnkrosen, Hyperbilirubinämie, Hämorrhagien und disseminierter intravasaler Gerinnung. Die Beteiligung der Nieren äußert sich in einer massiven Proteinurie, Oligurie, bis hin zur präletalen Anurie. In dieser Intoxikationsphase sind Gelbfieber-Viren im Blut nicht mehr nachweisbar.

Diagnostik

In der ersten febrilen Phase der Erkrankung sind febrile Infekte wie Borreliose und Influenza abzugrenzen. Im fortgeschrittenen Stadium sind Virushepatitiden, Leptospirose, Flecktyphus, Q-Fieber und Malaria auszuschließen. Differentialdiagnostisch müssen in Abhängigkeit vom Aufenthaltsort der Patienten andere Ursachen eines hämorrhagischen Fiebers, wie Dengue hämorrhagisches Fieber, Lassa-, Marburg- und Ebola- sowie Kongo/Krim-Virusinfektionen ausgeschlossen werden.

molekulargenetisch: In der diagnostisch relevanten Phase der Virämie ist der direkte molekulargenetische Erregernachweis im Blut mittels NAT die derzeit einzig verlässliche Untersuchungsmethode.

serologisch: Antikörper gegen das Gelbfieber-Virus lassen sich erst am Ende der hämatogenen Phase nachweisen. Kreuzreaktionen mit anderen Flavivirus-Antigenen erschweren die Diagnose.

E. Müller, H.-P. Seelig