

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. S.K.W. Wiersbitzky)
der Medizinischen Fakultät
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

THEMA:

**HHV 7-INFEKTIONEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN:
HHV 7-SEROPRÄVALENZ UND KLINISCHE ERSCHEINUNGSBILDER
HHV 7-ASSOZIIERTER ERKRANKUNGEN**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr.med.)

der Medizinischen Fakultät

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2003

vorgelegt von:

Mechthild Wegner

geb. am 2.04.1974

in: Greifswald

Dekan: Prof. Dr. med. dent. R. Biffar

1. Gutachter:

2. Gutachter:

(3. Gutachter):

Raum:

Tag der Disputation: 22. April 2004

Im Text verwendete Abkürzungen:

Abb.	: Abbildung
Ak	: Antikörper
bzw.	: beziehungsweise
ca.	: circa
CMV	: Cytomegalievirus
CrP	: C-reaktives Protein
EBV	: Epstein-Barr-Virus
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ES	: Exanthema subitum
GN	: Glomerulonephritis
HHV 6	: humanes Herpesvirus 6
HHV 7	: humanes Herpesvirus 7
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
MN	: Mononukleose
n	: Anzahl
Pat.	: Patient
PCR	: Polymerasekettenreaktion
RA	: Rachenabstrich
SK	: Stuhlkultur
Tab.	: Tabelle
z.B.	: zum Beispiel
ZNS	: zentrales Nervensystem

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
1. Einleitung	6
2. Aufgabenstellung/Arbeitshypothese	11
3. Material und Methoden	13
3.1. Patienten, Patientendaten, Untersuchungsmaterial	13
3.2. Untersuchungsmethoden	13
3.2.1 Polymerasekettenreaktion	15
3.2.2 Antikörperuntersuchungen	16
3.3. Statistik	17
4. Ergebnisse	18
4.1. HHV 7-Untersuchungsbefunde	18
4.1.1 HHV 7-Antikörper-Prävalenz im untersuchten Patientenkollektiv	18
4.1.2 Prävalenz der HHV 7- DNA im untersuchten Patientenkollektiv	19
4.2. Aktive HHV 7-Infektion	20
4.2.1. Nachweis der aktiven HHV 7-Infektion	20
4.2.2 Primoinfektion und Reaktivierung	22
4.3. Weitere mikrobiologische Diagnostik	24
4.3.1. Mehrfachinfektionen	24
4.3.2. HHV 6-Immunitätsstatus bei den Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion	26
4.4. Klinische Erscheinungsbilder der aktiven HHV 7-Infektion – Kasuistiken	28
4.5. Krankheitssymptome bei der aktiven HHV 7-Infektion	38
4.5.1 Fieber	40
4.5.2 Hautveränderungen	40
4.5.3 Lymphatische Organe	41
4.5.4 Respirationstraktkrankung	42
4.5.6 Neurologische Symptomatik	43
4.6. Beschreibung verschiedener Verlaufsformen einer HHV 7-Erkrankung	44
4.6.1 Exanthema subitum	44
4.6.2 Mononukleosis-like-Syndrom	46

4.6.3 Neurologische Manifestationen	47
4.6.4 Verlaufsform mit ausschließlich katarrhalischer Symptomatik	47
4.6.5 Zusammenfassung	48
4.7. Paraklinische Veränderungen	50
5. Diskussion	57
6. Zusammenfassung	76
7. Anhang	79
8. Literatur	82
Eidesstattliche Erklärung	
Lebenslauf	
Danksagung	

1. EINLEITUNG

Die Entdeckung des humanen Herpesvirus 7 (HHV 7) liegt nun bereits mehr als 10 Jahre zurück. Frenkel et al. beschrieben 1990 als erste die Isolierung eines neuen, damit siebenten humanen Herpesvirus (HHV 7) aus den aktivierten T-Helferzellen eines gesunden Erwachsenen [43]. Es gehört - wie auch das Zytomegalievirus und das 4 Jahre zuvor entdeckte humane Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) - zur Gattung Roseolovirus innerhalb der Subfamilie der β -Herpesviren (? Tab.1.1.) [12]. Unter den Mitgliedern der β -Herpesviren zeigen HHV 7 und die beiden HHV 6-Varianten (HHV 6A, HHV 6B) den größten Grad an genetischer Übereinstimmung. Dieses spiegelt sich in einer Übereinstimmung von durchschnittlich 60 % in den Nukleinsäuresequenzen und 53 % der korrespondierenden Aminosäuresequenzen wieder [12].

Nr.	Herpesvirus-Typ	Abkürzung	häufige Krankheitsbilder
HHV 1	Herpes-simplex-Virus Typ 1	HSV 1	Stomatitis aphthosa et ulcerosa, Herpes labialis, nasalis etc.; Encephalitis necroticans
HHV 2	Herpes-simplex-Virus Typ 2	HSV 2	Herpes genitalis, Meningitis
HHV 3	Varizella-Zoster-Virus	VZV	Varizellen, Herpes zoster, prä- und perinatale Infektionen
HHV 4	Cytomegalie -Virus	CMV	Hepatitis, pränatale Erkrankungen mit ZNS-Defekten, seltener mononukleose-ähnliche Krankheitsbilder, schwere Krankheitsverläufe bei Immunsupprimierten
HHV 5	Epstein-Barr-Virus	EBV	infektiöse Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber), Hepatitis, Assoziation zu Nasopharynx-Ca und Burkitt-Lymphom
HHV 6	Humanes Herpesvirus 6	HHV-6	Exanthema subitum, Mononukleose-ähnliche Krankheitsbilder
HHV 7	Humanes Herpesvirus 7	HHV-7	klinisches Krankheitsbild noch nicht sicher bekannt, möglicherweise Exanthema subitum
HHV 8	Humanes Herpesvirus 8	HHV-8	assoziiert mit dem Kaposi-Sarkom

Tab.1: Zusammenstellung der derzeit bekannten humanpathogenen Herpesviren und deren charakteristische klinische Krankheitsbilder (nach Wiersbitzky et.al, 1995)

Das enge Verwandtschaftsverhältnis zwischen HHV 7 und HHV 6 lässt Parallelen in ihrem biologischen Verhalten und damit auch ein ähnliches Krankheitsspektrum erwarten.

Das ubiquitäre Vorkommen dieser beiden Herpesviren spiegelt sich in den weltweit hohen Seroprävalenzraten wieder. Von den Erwachsenen besitzen je nach Region 60 %, häufiger 80-96 %, spezifische Antikörper gegen das HHV 7 [52, 89, 105, 109]. Der Anteil der Bevölkerung mit spezifischen HHV 6-Antikörpern liegt nach dem 2. Lebensjahr in allen Altersklassen über 90 % [52]. Ergebnisse einer Studie über die Seroprävalenz der HHV 6- bzw. HHV 7- Antikörper in der Region Vorpommern stimmen mit den vorher genannten Daten in etwa überein [101, 103].

Der Zeitpunkt der HHV 7- und HHV 6- Primoinfektionen liegt meist im frühen Kindesalter. In der Regel geht die HHV 6- Durchseuchung zeitlich der HHV 7-Infektion voraus. In der Studie von Torigoe et al. (1995) (n=22) betrug das durchschnittliche Alter bei Auftreten der Primoinfektion für HHV-6 11,5 Monate und für HHV-7 17,1 Monate [95].

Die meisten Neugeborenen besitzen maternale HHV 7- und HHV 6-Antikörper [69,112]. Nach dem Verlust der schützenden Leihimmunität im Alter von etwa 3 - 6 Monaten kommt es sehr schnell zu einer Auseinandersetzung mit dem HHV 6, so dass bereits 50 - 60 % der Kinder im Alter von 12 Monaten HHV 6-Antikörper erworben haben. Bis zum 3. Lebensjahr haben dann fast alle Kinder eine HHV 6-Infektion durchgemacht [52].

Das Ansteigen der HHV 7-Seroprävalenz erfolgt typischerweise etwas später. Jenseits des 5. Lebensjahres sind erst 2/3 der Kinder immun gegen das HHV 7 [52, 89]. Damit kann sich noch knapp ein Drittel aller Menschen als Schulkind oder bis ins Erwachsenenalter hinein mit dem HHV 7 infizieren.

Weil sowohl HHV 7 als auch HHV 6 regelmäßig im Speichel von seropositiven Individuen nachgewiesen werden, wird der Speichel als Hauptinfektionsquelle angesehen [45, 49]. Bei der Untersuchung von 6 japanischen Großfamilien stimmten die HHV 7-Restriktionsprofile bei Kindern und Müttern zu 48%, bei Kindern und Vätern zu 28 % überein; damit ist die horizontale Transmission als häufigster Übertragungsweg anzunehmen [88].

Nach der Primoinfektion, die oft klinisch inapparent und selbstlimitierend verläuft, kommt es wie bei allen Herpesviren zu einer lebenslangen Persistenz. Als Ort für die latente HHV 7-Infektion waren zunächst nur die T-Lymphozyten des peripheren Blutes bekannt. Unlängst wurde das HHV 7-Antigen auch in Organen wie ZNS, Lunge, Haut, Leber, Nieren und Tonsillen nachgewiesen. In den Epithelzellen der Speicheldrüsen handelt es sich in der Regel

um eine produktive Infektion verbunden mit einer Virusausscheidung [13, 24, 43, 49, 56, 60, 72, 104, 111].

Verschiedenste Stimuli, wie z.B. eine andere Virusinfektion oder eine immunsuppressive Behandlung, können zu einer Reaktivierung und damit zu einem Übergang der latenten Infektion in eine aktive Infektion mit klinischer Symptomatik (= Erkrankung) führen. Die Tatsache, dass die HHV 7-DNA mittels PCR regelmäßig im Blut gesunder Personen nachweisbar ist, und dass das HHV 7 auch bei Menschen ohne neurologische Erkrankungen im ZNS vorhanden ist, erschwert die Klärung von Krankheitsassoziationen. HHV 7-Krankheitsmanifestationen sind jedoch nur bei Vorliegen einer aktiven Infektion zu erwarten. Diese diagnostischen Schwierigkeiten sind wahrscheinlich ein Grund dafür, dass bisher nur wenige Krankheitsmanifestationen für die HHV 7-Erkrankung bekannt sind. Als gesichert gilt bisher nur, daß das HHV 7 neben dem HHV 6 einen zweiten bekannten Auslöser für das Exanthema subitum darstellt. Für diese klinische Diagnose müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 3 (-5) Tage hohes Fieber mit kritischer Entfieberung innerhalb weniger Stunden, während der Fieberphase Zeichen einer erhöhten zentralnervösen Irritabilität und Auftreten eines stammbetonten Exanthems **nach** der Entfieberung. Es gibt jedoch auch atypische Verläufe, wo das Exanthem nach der Entfieberung fehlt (Exanthema subitum sine exanthemate) [83]. Eine häufig auftretende Komplikation sind Fieberkrämpfe [5, 20, 90, 95].

Die Studien zu den klinischen Manifestationen einer HHV 7-Erkrankung bei immunkompetenten Kindern beinhalten bis zu 22 Patienten mit HHV 7-Primoinfektion und sind in der Regel durch eine Altersgrenze bis zum 3. Lebensjahr eingeschränkt [20, 30, 84, 95]. Die Schilderung von Assoziationen zu anderen Krankheitsbildern basiert auf Fallberichten.

Beobachtet wurden jeweils Einzelfälle von HHV 7-Erkrankungen: mit Hepatitis, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Hypogammaglobinämie [48], ein Mononukleose-ähnlicher Krankheitsverlauf [19], das klinische Bild einer chronischen EBV-Infektion mit Hepatosplenomegalie und Panzytopenie [55], 2 Fälle einer akuten infantilen Hemiplegie [94] und eine schwere Enzephalitis [11]. Die Assoziation zu einigen Erkrankungen, die mit der HHV 7-Infektion in Verbindung gebracht wurden, ist noch nicht abschließend geklärt. Dazu zählen die Pityriasis rosea und die Multiple Sklerose [36, 37, 38, 58, 63, 93, 108]. HHV 7-Reaktivierungen bei Immunkompetenten wurden serologisch in einigen Fällen nachgewiesen, ohne dass bisher gleichzeitig klinische Manifestationen beobachtet wurden [52].

Bei einigen durch Herpesviren hervorgerufenen Erkrankungen nimmt der Schweregrad klinischer Pathologie mit dem Alter des Patienten bei der Primoinfektion zu. Es gibt Hinweise dafür, dass auch die klinische Präsentation der HHV 7-Primoinfektionen mit dem Alter variiert. Dabei scheint die Erkrankung, bei Säuglingen und Kleinkindern ähnlich dem Exanthema subitum, bei Schulkindern ähnlich einer Mononukleose zu verlaufen. Weiterhin steht das HHV-7 wie auch das HHV 6 in der Diskussion, bei chronischen Erkrankungen zur Auslösung eines Schubes bzw. zur Verschlechterung der Grundkrankheit zu führen [19, 102].

Das Krankheitsbild einer Herpesvirus-Primoinfektion, z.B. Varizellen, kann sich deutlich von der Symptomatik einer Virusreaktivierung, z.B. Herpes zoster, unterscheiden. Die Frage, ob sich auch die Symptomatik der HHV 7-Primoinfektion von der HHV 7-Reaktivierung unterscheidet, ist noch nicht beantwortet.

Die Rolle des HHV 7 bei immundefizienten Patienten war bereits der Gegenstand intensiverer Forschung, da hier anders als bei Gesunden, schwerere Krankheitsverläufe zu befürchten sind. Dabei kann das HHV 7 direkt als Pathogen wirken oder indirekte Effekte als Kofaktor bei der Reaktivierung von Mitgliedern der Herpesvirusfamilie ausüben.

Die Häufigkeit von HHV 7-Infektionen bei Transplantatempfängern wird in den verschiedenen Studien mit 53 % bis 57 % für Knochenmarkstransplantierte und mit 0 % bis 46 % für Nierentransplantierte angegeben [41]. Bei der hohen Anzahl der Seropositiven vor der Transplantation handelt es sich dabei wohl überwiegend um HHV 7-Reaktivierungen. Als direkte klinische Manifestationen wurden bisher einige Fälle von HHV 7-assoziiierter Hepatitis nach Lebertransplantation [47], 2 Patienten mit einem febrilen Syndrom nach Nierentransplantation [26], ein Fall einer fatal verlaufenden Enzephalitis bei einem stammzelltransplantierten Mädchen [22] berichtet. Die Datenlage über eine mögliche Korrelation zwischen Organabstoßung, Graft versus Host Disease oder einem verzögerten Engraftment nach Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation und der HHV 7-Infektion ist noch widersprüchlich [15, 25, 47, 97, 110].

Durch Interaktionen mit den anderen β -Herpesviren kann das HHV 7 indirekt zu Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten führen. So war die Detektion von HHV 7-DNA in einer Kohorte von 56 Nierentransplantatempfängern mit einem erhöhten relativen Risiko für eine CMV-Erkrankung verbunden [41]. Patienten (n=49) mit kombinierter latenter HHV 7- und CMV-Infektion hatten im Vergleich zu Patienten mit alleiniger CMV-Infektion vor einer Nierentransplantation ein 12-mal höheres Risiko für eine CMV-Erkrankung nach

der Transplantation. Dabei ging die HHV 7-Reaktivierung in 77 % der Fälle einer CMV-Reaktivierung voraus [26]. Bei 37 Empfängern eines Knochenmarkstransplantates ging die Detektion der HHV 7- oder der HHV 6-DNA zeitlich dem Nachweis der CMV-DNA voraus [97]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das HHV 7 eine HHV 6-Reaktivierung induzieren kann [54, 91]. Die genannten Studien unterstreichen einen engen Zusammenhang zwischen den 3 β -Herpesviren und die Fähigkeit zu gegenseitigen Reaktivierung. Ob die Ursache in einer bereits durch die Reaktivierung eines dieser Viren weiter verstärkten Immunsuppression liegt oder andere Mechanismen eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt [41]. Diese immunmodulatorischen Fähigkeiten des HHV 7 lassen auch einen Einfluss auf andere erregerbedingte oder autoimmunologische Erkrankungen erwarten. Das CD4- Molekül wurde als eine entscheidende Komponente des zellulären Rezeptors für das humanen Herpesvirus 7 identifiziert [65]. Da es sich dabei um den gleichen zellulären Membranrezeptor handelt, den auch das HIV zum Eindringen in die Wirtszellen benötigt, liegt hier ein bedeutsames Feld für weitere Forschungen. In vitro-Untersuchungen wiesen eine selektive Downregulierung der CD4-Expression auf der T-Zelloberfläche in Folge der HHV 7-Infektion nach. Dabei konnte eine HIV-Infektion von T4-Zellen durch die vorherige HHV 7-Infektion verhindert werden. Umgekehrt machte auch eine persistierende Infektion mit HIV-1 T4-Zellen resistent für eine HHV 7-Infektion [65]. Diese Interferenz zwischen HIV und HHV 7 bei der Infektion von T-Helferzellen und Makrophagen wurde auch von Crowley et al. (1996) beobachtet [31]. Aus dem antagonistischen Effekt könnten sich neue Therapieansätze für die Verhinderung oder Behandlung von AIDS ergeben. Allerdings gibt es Hinweise, daß diese negative Interaktion in vivo nicht in gleichem Maße besteht [59].

2. ARBEITSHYPOTHESE / AUFGABENSTELLUNG

Aus dem gegenwärtigen Stand des Fachgebietes formulieren wir folgende Arbeitshypothese: Alle bekannten humanen Herpesviren neigen zu einer Primoinfektion mit folgender Latenz/Persistenz in einem Gewebe des Organismus und Reaktivierung im höheren Lebensalter. Wir postulieren, dass das neuentdeckte HHV 7 von dieser Regel nicht abweicht und es bei einer HHV 7-Infektion analog zu den Verläufen mit den anderen Herpesviren neben der wahrscheinlich häufigsten Form einer asymptomatischen Infektion (= stille Feiung) auch eine Unterscheidung zwischen Primoinfektion mit „typischer“ Krankheit einerseits und Reaktivierung mit mehr oder weniger charakteristischen Krankheitssymptomen andererseits möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit sollen zunächst die virologischen Befunde von Patienten mit akuter meist fieberhafter Erkrankung, welche eine stationäre Diagnostik und Behandlung erforderlich machte, hinsichtlich des HHV 7-Immunitätsstatus und des Vorliegens einer aktiven HHV 7-Erkrankung gesichtet werden.

- 1.** Die serologischen Daten der Kinder und Jugendlichen aus dem Einzugsgebiet der Klinik im nordöstlichen Teil von Mecklenburg und aus ganz Vorpommern sollen genutzt werden, um die HHV 7-Seroprävalenzraten in den einzelnen Altersstufen für die oben genannte Region zu bestimmen
- 2.** Danach werden die klinischen und paraklinischen Daten der Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion mit dem Ziel retrospektiv analysiert, Krankheitsmanifestationen der aktiven HHV 7-Infektion bei immunkompetenten Kindern und Jugendlichen zu beschreiben, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen.
- 3.** Die aktiven HHV 7-Infektionen (= Erkrankungen) sollen weiter in HHV 7-Primoinfektionen und HHV 7-Reaktivierungen unterteilt und bei der Auswertung getrennt betrachtet werden, um mögliche Unterschiede in der Symptomatik herauszuarbeiten.

Im Gegensatz zu anderen Studien wird bewusst keine Altersgrenze festgelegt, um auch die in den höheren Altersstufen möglicherweise differierenden Krankheitsmanifestationen zu erfassen. Bei der Ätiologie jedes Krankheitsbildes muss darüber hinaus noch zwischen dem

Vorliegen einer alleinigen HHV 7-Infektion bzw. einer Mehrfachinfektion differenziert werden.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, das noch limitierte Wissen über das Spektrum der HHV 7-Erkrankungen zu erweitern. Bei den beschriebenen Krankheitsverläufen handelt es sich um die mittelschweren bis schweren Manifestationen einer HHV 7-Infektion; die häufigeren klinisch inapparenten und milden Verläufe werden nicht erfasst. Auf der Basis einer umfassenderen Kenntnis der durch HHV 7 hervorgerufenen Erkrankungen können dann Rückschlüsse für die Notwendigkeit einer Suche nach eventuellen Behandlungsmöglichkeiten gezogen werden. Ein Hauptaugenmerk sollte somit auf die Schwere und Häufigkeit verschiedener Krankheitsmanifestationen und auf das Auftreten von möglichen Langzeitschädigungen gelegt werden.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. PATIENTEN, PATIENTENDATEN, UNTERSUCHUNGSMATERIAL

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 551 Patienten (Alter 0-22 Jahre), die im Zeitraum vom Oktober 1996 – bis zum Oktober 2002 in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Greifswald auf das Vorliegen einer HHV 7-Infektion untersucht wurden, retrospektiv analysiert. Es handelt sich dabei um Kinder aus dem Einzugsgebiet der Klinik im Nordöstlichen Teil von Mecklenburg und aus ganz Vorpommern, die mit einer Reihe von akuten, meist fieberhaften Erkrankungen: Atemwegsinfektionen, Pneumonie, Gastroenteritis, Stomatitis, Lymphadenitis, Fieberkrampf etc. bzw. wegen der Exazerbation einer chronischen Erkrankung (wie z.B. zystische Fibrose, Glomerulonephritis, Asthma bronchiale) stationär diagnostiziert und therapiert wurden.

Die Blutentnahme erfolgte jeweils als Teil der normalen Routine im Rahmen der Erregerdiagnostik bei der Suche nach dem verursachenden Krankheitserreger. Die schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten für die Blutentnahme lag uns für alle Patienten vor.

Die Untersuchung auf das Vorliegen einer akuten HHV 7-Infektion erfolgte in der Regel zu Beginn der Krankheitssymptomatik durch die Detektion der Virus-DNA und/oder durch die Bestimmung spezifischer Antikörper. In 134 Fällen lagen uns sowohl die HHV 7-Antikörperbefunde zu Beginn der Erkrankung und als auch die Bestimmung der HHV 7-DNA im Serum vor. 89 Patienten wurden zusätzlich nach Verschwinden der klinischen Symptomatik (ideal im Abstand von 6-14 Tagen) auf eine Serokonversion hin untersucht. Die Kombination der Untersuchungsergebnisse führte zu den folgenden Konstellationen (? Tab. 2).

Erkrankungsbeginn				Erkrankungsverlauf		Wertung
IgM	IgG	DNA (Serum)	DNA (EDTA)	IgM	IgG	
negativ	positiv	negativ	negativ	-	-	Leihtiter (<6 Monate)
-	-	positiv	-	-	-	Aktive Infektion
negativ	negativ	-	-	(positiv)	positiv	Primoinfektion
negativ	negativ	positiv	(positiv)	(positiv)	positiv	Primoinfektion
negativ	positiv	negativ	(positiv)	-	-	Latente Infektion
negativ	positiv	positiv	(positiv)	(positiv)	positiv	Reaktivierung

Tab. 2: HHV 7- Befundkonstellationen der Patienten und ihre Wertung
(Befunde in Klammern sind fakultativ)

Abhängig von dem jeweiligen Krankheitsbild wurde nach zusätzlichen Krankheitserregern (HHV 6, CMV, EBV, HSV 1/2, Grippeserologie: Adenoviren, RSV, Parainfluenzavirus 1-3, Influenzavirus A und B, Mykoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae etc.) gesucht. Je nach Symptomatik wurde die Diagnostik komplettiert (Urinstatus, Stuhlkultur, Rachenabstrich, Liquoruntersuchung).

Für die Wertung als aktive HHV 7 –Infektion war mindestens eines der folgenden Kriterien erforderlich:

- Nachweis der HHV 7-DNA im Serum
- Nachweis von HHV 7-IgM-Antikörpern im Serum
- Serokonversion (IgG) im Abstand von maximal 4 Wochen vom akuten Krankheitsgeschehen .

Der Nachweis von HHV 7-DNA in Leukozyten bei gleichzeitig negativem HHV 7-Antikörperstatus wurde nicht als genügend sicherer Nachweis für eine frische Infektion gewertet.

Bei Vorliegen einer aktiven HHV 7-Infektion erfolgte die weitere Differenzierung zwischen Primoinfektion bzw. Reaktivierung; dazu wurde der Antikörperstatus zu Erkrankungsbeginn (bis max. 7 Tage danach) bzw. der Nachweis von HHV 7-IgM-Antikörpern herangezogen. Die HHV 7- Primoinfektion und Reaktivierung wurden wie folgt definiert:

Primoinfektion: - HHV 7-IgM-Antikörpernachweis

- negativer HHV 7-Antikörperstatus zu Beginn der Erkrankung und HHV 7-DNA-Nachweis im Serum

- HHV 7-Serokonversion (IgG) ab dem 7. Krankheitstag

Reaktivierung: - HHV 7-DNA-Nachweis im Serum und Nachweis von HHV 7-IgG-

- Antikörpern zu Erkrankungsbeginn, negative HHV 7-IgM-Antikörper.

Die Krankenblätter der Patienten mit nachgewiesener aktiver HHV 7- Infektion wurden im Hinblick auf die Symptomatik, Paraklinik (CrP, Leukozytenzahl, Leukozytendifferenzierung, Thrombozytenzahl, ASAT, ALAT) und der weiteren mikrobiologischen Daten ausgewertet. Es erfolgte dabei ein Vergleich der paraklinischen Parameter mit den altersabhängigen Normalwerten und die Suche nach einer krankheitsspezifischen Konstellation. Die klinischen Daten wurden dem durch verschiedene Ärzte der Universitätskinderklinik erhobenen Aufnahmestatus und den weiteren klinischen Verlaufsuntersuchungen entnommen.

3.2. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

3.2.1 Polymerasekettenreaktion

Die Untersuchung auf das Vorhandensein von HHV 7-DNA in Leukozyten bzw. im Serum wurde mittels nested PCR mit Primerpaaren aus verschiedenen Bereichen des Genoms 1. nach Tanaka-Taya et al. (1996) [89] 2. nach Wilborn et al. (1995) [104] durchgeführt. Jede Probe wurde nach diesen beiden Verfahren untersucht. Die Freisetzung der Virus-DNA erfolgt durch die Aufarbeitung der Probe mittels alkalischer Lyse wie folgt: 10 µl Serum bzw. Zellsuspension, Zugabe von 50 µl 50 mM NaOH, Hitzedenaturierung (10 min bei 95°C), Abkühlung (5 min auf Eis), Zentrifugation, pH-Justierung durch Zugabe von 8 µl 1 mol/l Tris/HCl (pH 7,0). 25 µl des PCR-Ansatzes enthalten: 0,2 mM dNTP's, 50 mM Tris-HCl (pH 8,8), 16 mM (NH₄)₂SO₄, 1,5 mM MgCl₂, 0,1 % Tween 20, 0,75 uTaq- Polymerase (InVitek). PCR (äußere Primer): Je 0,3 µM der äußeren Primer, 2,5 µl der alkalischen Lyse

der jeweiligen Probe, initiale Denaturierung bei 94 ° C für 3 min, 30 Zyklen (TRIO/Biomera) mit: je 1 min Annealing bei 55 °C, Amplifikation bei 72 °C, Denaturierung bei 94 °C. PCR (innere Primer): je 0,6 µM der inneren Primer, 1 µl Reaktionsprodukt der 1. PCR, initiale Denaturierung bei 94 ° C für 3 min, Zyklusprogramm: 30 Zyklen (TRIO/Biomera) mit je 30 s Denaturierung bei 94 °C, 45 s Annealing bei 62 °C, 30 s Amplifikation bei 72 °C. Der Amplifikatnachweis erfolgte durch Agarose-Gel-Elektrophorese nach Ethidiumbromid-Anfärbung des Gels unter UV-Licht. Bei der Auswertung wurden die Ergebnisse jeweils mit Positivkontrollen und DNA-Standards unter UV-Licht (312 nm) verglichen. Um falsch positive Reaktionen durch eine Kontamination auszuschließen, wurden jeweils mehrere Negativkontrollen mitgeführt. Nur wenn auch das Ergebnis der zweiten PCR mit den inneren Primern positiv war, wurde auch das Gesamtergebnis, gleichbedeutend mit dem Nachweis von HHV 7-DNA, als positiv gewertet.

Die Untersuchung wurde jeweils nach der oben aufgeführten Methode bis zum Januar 2000 ausschließlich im Forschungslabor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. S.K.W. Wiersbitzky) der Universität Greifswald, in der Folgezeit wahlweise auch im Friedrich-Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie (Direktor: Prof. Dr. med. L. Gürtler) der Universität Greifswald durchgeführt.

3.2.2 Antikörperuntersuchungen

Die HHV 7-Antikörperbestimmungen (IgM und IgG) werden seit Januar 1999 im Friedrich-Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie (Direktor: Prof. Dr. med. L. Gürtler) der Universität Greifswald durchgeführt. Vor diesem Zeitpunkt erfolgte die Untersuchung im Institut für Virologie (Direktor: Prof. Dr. med. B. Fleckenstein) des Universitätsklinikums Erlangen.

Für die Bestimmung der HHV 7-spezifischen IgG bzw.-IgM-Antikörper wurde der kommerziell erhältliche, indirekte Immunfluoreszenztest der Firma Viramed (Planegg/Steinkirchen, Deutschland) verwendet. Dabei werden auf einen mit HHV 7-infizierten und nicht infizierten SupT1-Zellen beschichteten Objektträger 20 µl verdünntes Patientenserum gegeben. Nach anschließender Inkubation in der Feuchtkammer bei 37°C für 30 (IgG) bzw. 60 (IgM) min, zweimaliger Spülung mit PBS (Phosphatpuffersalz), Zugabe von 15 µl IgG – bzw. IgG- spezifischem FITC-Konjugat (Fluoresceinisothiocyanat). Nach der

erneuten Inkubation in der Feuchtkammer bei 37°C für 30 min und nach zweimaligem Waschen mit PBS erfolgte die Auswertung unter dem Fluoreszenzmikroskop. Bei jedem Ansatz wurden sowohl eine Negativ- als auch eine Positivkontrolle mitgeführt.

Als positiv gelten HHV 7-Antikörpertiter ab einer Titerstufe von 1:20. Ein initial negativer HHV 7-IgG-Befund und ein positiver HHV 7-IgG-Befund im Krankheitsverlauf (ab 7.Tag) wurden als Serokonversion gewertet. Die Austitrierung der Proben zur Bestimmung der Höhe der jeweiligen Antikörpertiter ist nicht erfolgt. Damit ist eine quantitative Aussage nicht möglich.

3.3. STATISTIK

Die statistischen Berechnungen erfolgten unter Verwendung des SPSS 11.0 für Windows.

Für den Vergleich der Symptommhäufigkeiten in den einzelnen Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen in zwei Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben. Die Entwicklung der hämatologischen Parameter im Krankheitsverlauf wurde unter Verwendung des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben erfasst. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

4. ERGEBNISSE

4.1. HHV 7-UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

4.1.1 HHV 7-Antikörper-Prävalenz im untersuchten Patientenkollekt

Bei der Auswertung wurden zunächst die Daten der 551 auf eine HHV 7-Infektion untersuchten Patienten auf das Vorliegen einer aktiven HHV 7-Infektion hin analysiert. Diese 551 Kinder und Jugendlichen (medianes Alter 2,5 Jahre) wurden im Zeitraum von September 1997 bis zum Oktober 2002 wegen einer akuten, meist fieberhaften Erkrankung beziehungsweise der akuten Exazerbation einer chronischen Erkrankung im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald behandelt.

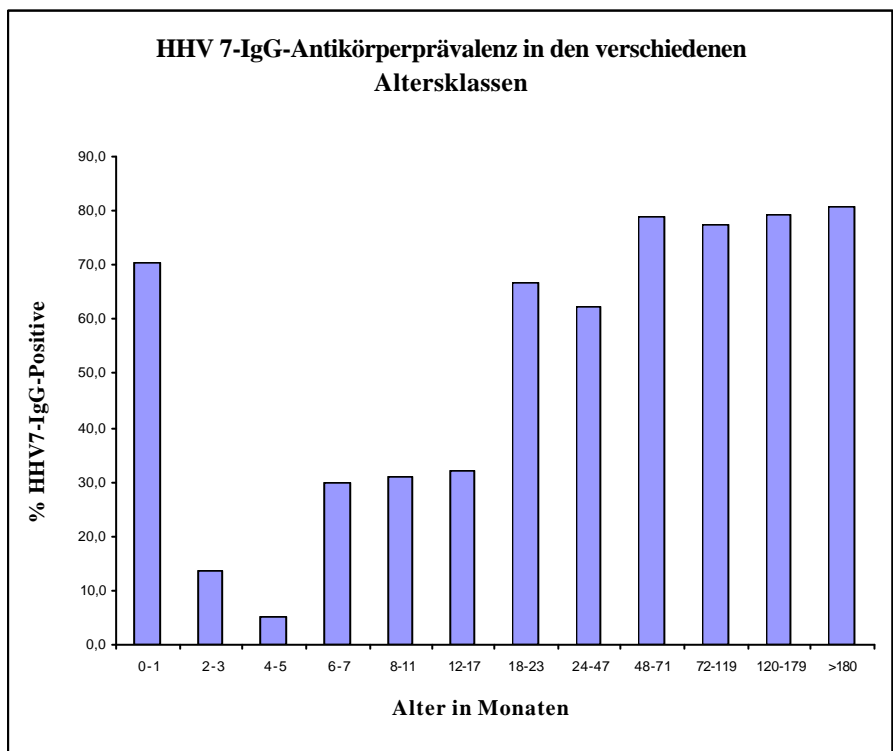


Abb.1:
Seroprävalenz der
Anti-HHV 7-
Antikörper bei
Kindern und
Jugendlichen in der
Region
Nordostdeutschlands
(n= 547)

Die von 547 Patienten vorliegenden serologischen HHV 7-Daten wurden genutzt, um die Antikörperprävalenz innerhalb der verschiedenen Altersklassen für das untersuchte Patientenkollekt darzustellen (siehe Abb.1). Dabei interessierte besonders das durchschnittliche Alter bei Verschwinden der maternalen Leihimmunität und das Alter mit der höchsten kumulativen Infektionsrate (= Zeit mit dem höchsten Infektionsrisiko), da Abweichungen von den für andere Regionen vorliegenden Daten möglich sind. Die Kenntnis

dieser Zeiträume ist für die Wertung der Repräsentativität der hier gesammelten Krankheitsmanifestationen hilfreich.

Die Abbildung 1 zeigt die natürliche Durchseuchung der nordostdeutschen Bevölkerung (Region Vorpommern) für das humane Herpesvirus 7. Mehr als 2/3 aller Neugeborenen besitzen einen mütterlichen IgG- Leih-titer, welcher in den ersten Lebensmonaten schnell abfällt, so dass im 5. Lebensmonat nur noch bei 5 % der Säuglinge schützende HHV 7-IgG-Antikörper nachweisbar sind. Die erste Zunahme der HHV 7-Seroprävalenz beobachtet man ab dem 6. Lebensmonat. Bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres sind bereits 30 % der Kinder wieder immun. Zu dem größten Anstieg der HHV 7-IgG-Positivenrate kommt es zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr ; bis zu diesem Zeitpunkt haben mehr als 60 % eine HHV 7-Primoinfektion durchgemacht. Bis zum Kindergartenalter sind knapp 80 % aller Kinder immun („durchseucht“). Damit liegt ein hoher Durchseuchungsgrad vor, jedoch besteht auch im Erwachsenenalter für 20 % der Bevölkerung noch die Möglichkeit einer Ansteckung. Dieser suszeptible Teil der Bevölkerung ist für HHV 7 damit deutlich größer als für HHV 6.

4.1.2 Prävalenz der HHV 7- DNA im untersuchten Patientenkollektiv

195 der 551 Patienten wurden auf die Präsenz von HHV 7-DNA in Leukozyten untersucht (siehe Tabelle 3).

109 der 195 Patienten besaßen bereits zu Beginn der aktuellen Erkrankung HHV 7-IgG-Antikörper und hatten diese Infektion somit bereits durchgemacht. Bei 72 von diesen 109 Kindern (66 %) war HHV 7-DNA in den Leukozyten nachweisbar. Bei 61 dieser 72 Patienten wurde gleichzeitig Serum auf HHV 7-DNA untersucht: Das Ergebnis fiel in 4 der 61 Fälle positiv aus und ist somit Ausdruck einer aktiven Infektion. Bei den anderen 57 Patienten ist das ausschließliche Vorhandensein von HHV 7-DNA in den Leukozyten (nicht aber im Serum) Zeichen der latenten Infektion.

31 Mal wurde in den Leukozyten HHV 7-DNA nachgewiesen, ohne dass zum gleichen Zeitpunkt HHV 7-Antikörper vorlagen. Bei 8 Patienten fand sich die HHV 7-DNA auch im Serum, gleichbedeutend mit einer aktiven Infektion (kein HHV 7-DNA-Nachweis: 10, HHV 7-PCR im Serum nicht untersucht: 13). Durch eine 2. serologische Untersuchung konnte in 7 der 31 Fälle eine Serokonversion nachgewiesen werden (2. Antikörperbestimmung nicht erfolgt: 12, keine Serokonversion: 12). Zusammenfassend konnte bei 11 der 31 Patienten mit

HHV 7-DNA-Nachweis in den Leukozyten ohne bestehende HHV 7-Immunität eine aktive HHV 7-Infektion nachgewiesen werden. Bei 12 der 31 Patienten konnte auch im Verlauf keine Serokonversion nachgewiesen werden, was in einigen Fällen an einem zu frühen Zeitpunkt der 2. Blutentnahme liegen könnte. Bei negativer zellulärer HHV 7-PCR wurde in keinem Fall HHV 7-DNA im Serum gefunden.

HHV 7- PCR in Leukozyten	Patienten- anzahl	HHV 7- IgG	Patienten- anzahl
positiv	103	positiv	72
		negativ	31
negativ	92	positiv	37
		negativ	55

Tab.3: HHV 7-DNA-Prävalenz in Leukozyten bei den untersuchten Patienten und HHV 7-IgG-Antikörperstatus (n=195)

4.2. AKTIVE HHV 7-INFEKTION

4.2.1. Nachweis der aktiven HHV 7-Infektion

22 Patienten erfüllten die Kriterien für den Nachweis einer aktiven HHV 7-Infektion:

12 x Nachweis von HHV 7-DNA im Serum

3 x HHV 7 Serokonversion (HHV 7-IgG-Antikörper) ohne HHV 7-IgM-Antikörper

3 x HHV 7 Serokonversion (HHV 7-IgG-Antikörper) und HHV 7-IgM-Antikörper

2 x HHV 7 Serokonversion (HHV 7-IgG-Antikörper) und HHV 7- DNA im Serum

1 x HHV 7 Serokonversion (HHV 7-IgG-Antikörper) und HHV 7-IgM-Antikörper und
HHV 7- DNA im Serum

1 x HHV 7-IgM-Antikörper

(siehe auch Tabelle 4).

Nr.	Geschlecht	Alter in Monaten	Diagnosen der akuten Erkrankung	Chronische Erkrankung
1	?	8	Otitis media purulenta, Bronchitis simplex, Herpangina, Exanthem	-
2	?	9	Fieberkrampf	-
3	?	10	Gastroenteritis, Herpangina, Exanthem	-
4	?	11	Tonsillopharyngitis, Herpangina, Bronchitis, Exanthem	-
5	?	13	Tonsillopharyngitis, Otitis media catarrhalis, Konjunktivitis	-
6	?	14	Rhinopharyngitis, Herpangina	atopisches Ekzem
7	?	14	Fieberkrampf, Exanthem	-
8	?	14	Viruspneumonie mit expiratorischer Obstruktion, Enteritis, Herpangina	-
9	?	57	Akuter raumfordernder retrotonsillärer Entzündungsprozess bei A-Streptokokkentonsillitis, Pneumonie, Sinusitis	-
10	?	99	Bronchopneumonie, Sinusitis maxillaris, Gastroenteritis durch Adenoviren, Angina lacunaris	Epilepsie
11	?	117	Rezidiv eines nephrotischen Syndroms, Tonsillopharyngitis	minimal-change GN (histologisch), Psoriasis
12	?	125	Stomatitis aphthosa et ulcerosa, Tonsillopharyngitis	-
13	?	127	Asthmaanfall	Asthma bronchiale, atopisches Ekzem
14	?	252	Bronchopneumonie, Exanthem	Symptomatische Epilepsie bei juveniler Zeroidlipofuszinose (M.Batten)
15	?	14	Otitis media catarrhalis, Herpangina, Enteritis, Exanthem	-
16	?	15	Enzephalitis mit Krampfanfällen, Exanthem	-
17	?	21	Tonsillopharyngitis, Lymphadenitis colli, Konjunktivitis, Exanthem	chronisch obstruktive Bronchitis
18	?	22	Enzephalitis, Herpangina	-
19	?	22	Enteritis (Salmonella enteritidis, Rotavirus), Herpangina	-
20	?	30	Tonsillopharyngitis, Sinusitis maxillaris	chronisch obstruktive Bronchitis
21	?	23	Subakute Mastoiditis, Otitis media purulenta, Stomatitis aphthosa et ulcerosa, Tonsillopharyngitis, Bronchopneumonie, Fazialisparese rechts	-
22	?	27	Pityriasis rosea	-

Tab.4: Diagnosen der akuten und chronischen Erkrankungen der 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion

Das klinische Bild der Patienten, das zu einer stationären Aufnahme führte, war sehr unterschiedlich. Bei 7 Patienten lag zusätzlich eine chronische Erkrankung vor: 2 x chronisch obstruktive Bronchitis, 1 x Glomerulonephritis und Psoriasis, 1 x Epilepsie, 1 x atopisches Ekzem, 1 x Asthma bronchiale, 1 x neurodegenerative Erkrankung vor. Das mediane Alter der 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion betrug 1,8 Jahre (8 Monate bis 21 Jahre). In der Tabelle 4 sind alle Patienten mit Alter, Geschlecht, Aufnahmediagnosen und vorliegenden chronischen Erkrankungen aufgeführt.

4.2.2 Primoinfektion und Reaktivierung

Für die weitere Auswertung erfolgte die Differenzierung der aktiven HHV 7 –Infektionen in „Primoinfektion“ und „Reaktivierung“.

Als Primoinfektion wurden alle die aktiven HHV 7-Infektionen definiert, bei denen HHV 7-IgM-Antikörper nachgewiesen werden konnten *oder* bei denen zu Krankheitsbeginn (Auftreten der ersten Symptome bis maximal 6. Tag nach Erkrankung) keine HHV 7- IgG-Antikörper vorlagen. Im Unterschied dazu sind bei der Reaktivierung die HHV 7-IgG-Antikörper bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden (? Kapitel 3.1., S.9).

Bei den 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion handelte es sich in 14 Fällen um eine Primoinfektion und in 6 Fällen um eine Virusreaktivierung. 2 Kinder (Patient 21 und 22) konnten weder einer Primoinfektion noch einer Reaktivierung zugeordnet werden, da die stationäre Aufnahme erst 9 bzw. 42 Tage nach Beginn der Symptomatik erfolgte und somit keine serologischen Daten vom Beginn der Erkrankung vorlagen. Alle erhobenen HHV 7-Befunde sind in der Tabelle 5 zusammengestellt.

Bei 10 von 14 primärinfizierten Patienten erfolgte eine 2. serologische Untersuchung. Dabei konnte in 8 Fällen eine Serokonversion für spezifisches HHV 7-IgG nachgewiesen werden. Bei den anderen beiden Patienten lag der Zeitpunkt der 2. Blutentnahme sehr früh (6. bzw. 7. Tag nach Erkrankung).

Nur bei 4 von 14 HHV 7-Primoinfektionen war die Untersuchung auf HHV 7- IgM-Antikörper positiv. Bei Patientin 14 ist der Beginn der Erkrankung nicht mit Sicherheit bestimmbar. Zum Zeitpunkt des Auftretens des Exanthems sind sowohl Antikörper der Klasse IgM als auch IgG vorhanden. Wegen des unsicheren Zeitpunktes des Krankheitsbeginns

wurden die HHV 7-IgM-Antikörper als Hinweis auf eine HHV 7-Primoinfektion gewertet, obgleich diese in seltenen Fällen auch bei einer Reaktivierung nachgewiesen werden können. Bei 17 von 22 Patienten wurde die virale DNA im Serum, in 16 Fällen in den Leukozyten (EDTA-Blut) nachgewiesen. Bemerkenswert ist die lange Zeitspanne, über die bei Patient 9 HHV 7- DNA im Serum zu finden war.

Pat.Nr.	Krankheitsbeginn					Krankheitsverlauf					
	Tag	DNA Serum	DNA EDTA	IgM	IgG	Tag	DNA Serum	DNA EDTA	IgM	IgG	
1	4	+	+	-	-	10			+	+	Primoinfektion
2	1	+	+	-	-	53			-	+	Primoinfektion
3	2		+	-	-	8			+	+	Primoinfektion
4	4	+	+	-	-						Primoinfektion
5	2	+		-	-	7			-	-	Primoinfektion
6	1	+	+	-	-	6			-	-	Primoinfektion
7	5	+	+	-	-						Primoinfektion
8	2	+		-	-						Primoinfektion
9	3	+	+	-	-	21+35	+	+	-	+	Primoinfektion
10	2	-	+	-	-	13			-	+	Primoinfektion
11	1	-	+	-	-	12			+	+	Primoinfektion
12	6			-	-	12		+	-	+	Primoinfektion
13	7	+		-	-	11			-	+	Primoinfektion
14	(?)			+	+						Primoinfektion
15	4	+	+	-	+						Reaktivierung
16	1	+	+	-	+						Reaktivierung
17	1	+	+	-	+						Reaktivierung
18	2	+	+	-	+						Reaktivierung
19	6	+		-	+						Reaktivierung
20	6	+		-	+						Reaktivierung
21						9	+	+	-	+	?
22						42	+	+	-	+	?

Tab.5: Übersicht über die HHV 7-Befunde der 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion und daraus resultierende Unterscheidung zwischen Primoinfektion und Reaktivierung

Die Einteilung der Patienten erfolgte wie unten aufgeführt in eine Gruppe mit HHV 7-Primoinfektionen (Gruppe I) und eine zweite Gruppe mit HHV 7- Reaktivierungen (Gruppe

II) (siehe Tabelle 6). Das mediane Alter der Gruppe der HHV 7- Reaktivierungen liegt mit 1,8 Jahren nur gering über dem medianen Alter der Gruppe der HHV 7- Primoinfektionen.

Die Gruppe der HHV 7-Primoinfektionen enthält Patienten sehr unterschiedlichen Alters: So war der jüngste Patient 8 Monate und die älteste Patientin 21 Jahre alt. Um eine eventuelle Abhängigkeit der Symptomatik vom Erkrankungsalter zu erkennen, wurde die Gruppe I nach dem Alter (< 2 Jahre, > 2 Jahre) in die Gruppen I a und b weiter unterteilt. Damit beinhaltet die Gruppe I a 8 Patienten im frühen Kleinkindesalter (8-14 Monate) und die Gruppe I b 6 Patienten im Schulkind- bzw. jugendlichen Alter (5-21 Jahre). Die Altersgruppe, die nach unseren seroepidemiologischen Daten das höchste Risiko für eine Ansteckung mit dem HHV 7 hat, ist damit unterrepräsentiert.

Gruppe		Patienten	?	?	medianes Alter (in Jahren)
	Aktive Infektion	22	9	13	1,8
I	Primoinfektion	14	6	8	1,2
a	< 2 Jahre	8	4	4	1,0
b	> 2 Jahre	6	2	4	10,1
II	Reaktivierung	6	2	4	1,8

Tab.6: Gruppeneinteilung der 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion

4.3.WEITERE MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK

4.3.1.Mehrfachinfektionen

Die Suche nach weiteren Krankheitserregern zeigte, dass bei 9 Patienten eine Doppel- bzw. Mehrfachinfektion vorlag (siehe Tabelle 7). Dabei wurden in den nach Symptomatik verschiedenen Untersuchungsmaterialien (Rachenabstrich, Trachealsekret, Stuhl, Blutkultur, Serologie) bei 8 Patienten Bakterien, bzw. bei 5 Patienten Viren nachgewiesen. Bei den Enteritisserregern und bei dem bei Patientin 14 im Trachealsekret angezüchteten *Pseudomonas aeruginosa* bestand kein Anhalt für eine systemische Infektion. 1 Patient ohne Nachweis

einer bakteriellen Infektion wies zu Beginn seiner Erkrankung einen CrP-Wert > 50 mg/l auf. Dieses wurde von uns trotz des fehlenden Erregers als bakterielle Mitbeteiligung am Krankheitsbild gewertet.

Nr.	Virus- infektion	bakterielle Infektion	Erregernachweis	CrP > 50 mg/l
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	+	Mykoplasma pneumoniae (serologisch), Haemophilus influenzae (RA)	-
6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	+	A-Streptokokken (RA)	+
10	+	+	Adenovirus (SK), Staphylokokkus aureus (RA)	+
11	-	-	-	-
12	+	+	Adenovirus (serologisch), Staphylokokkus aureus (RA)	+
13	-	-	-	-
14	-	+	Pseudomonas aeruginosa (Trachealsekret)	-
15	-	-	-	-
16*	(+)	-	(Masern)	-
17	+	+	Parainfluenzavirus 3 (serologisch), A-Streptokokken, Haemophilus influenzae (RA)	+
18	-	+	-	+
19	+	+	EBV (serologisch), Salmonella enteritidis, Rotaviren (SK)	-
20	-	+	Staphylokokkus aureus (RA)	+
21	+	-	HSV (serologisch)	-
22	-	-	-	-

Tab.7: Ergebnisse der weiteren Erregerdiagnostik und paraklinische Parameter als Hinweis für das Vorliegen zusätzlicher Infektionen bei den 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion

RA-Rachenabstrich, SA- Stuhlkultur

* vor 10 Wochen Masern

(kein Anhalt für Rezidiv Masern-PCR im Liquor und Blut mehrfach negativ, Antikörperspiegel ohne Anstieg)

Insgesamt betrachtet setzten sich knapp die Hälfte der Patienten mit mehr als einem Krankheitserreger auseinander; damit ist auch die klinische Symptomatik als Produkt verschiedener Infektionen zu betrachten. Bei den Kindern mit HHV 7-Primoinfektion hatten 35,7 % (5/14) eine Zweitinfektion. In der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen liegt der

Prozentsatz der Mischinfektionen bei 66,7 % (4/6). Bezieht man in die weiteren Überlegungen die bei Patientin 16 nur 10 Wochen zurückliegende Masernerkrankung auf Grund der sehr wahrscheinlich noch bestehenden Alteration des Immunsystems mit ein, liegt der Anteil der durch mehr als einen Erreger beeinflussten Krankheitsbilder bei den HHV 7-Reaktivierungen mit 83,3 % noch höher. Dieser Unterschied im Vergleich der prozentualen Häufigkeiten erweist sich bei der statistischen Untersuchung als nicht signifikant.

4.3.2. HHV 6-Immunitätsstatus bei den Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion

Zum Zeitpunkt ihrer HHV 7-Primoinfektion lässt sich bei 6 der 14 Patienten (Gruppe I) eine Immunität gegen das HHV 6 nachweisen. Die serologische Untersuchung wurde bei Patient 3 erst am 8. Tag nach Erkrankung durchgeführt. 5 der 8 Kindern (62,5 %) mit HHV 7-Primoinfektionen unterhalb des 2. Lebensjahres (Gruppe I a) haben bereits eine HHV 6-Infektion durchgemacht. Von den Patienten mit HHV 7-Primoinfektion (Gruppe I b, n = 6) im Schulkind- und Jugendlichenalter wurden nur 4 auf das Vorliegen von HHV 6-Antikörpern untersucht. Überraschenderweise wurde nur in einem Fall eine HHV 6-Immunität nachgewiesen. Von den 6 Patienten aus der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen (II) wurden 2 Kinder nicht auf HHV 6 untersucht. Nur einer von den 4 verbleibenden Patienten mit HHV 7-Reaktivierung besaß Antikörper gegen HHV 6.

Die PCR auf HHV 6-DNA im Serum konnte in allen untersuchten Fällen (11) das Vorliegen einer aktiven HHV 7-Infektion ausschließen.

Zusammenfassend gesagt: Bei keinem der untersuchten Patienten fanden sich Hinweise für eine aktive HHV 6-Infektion. Allerdings wiesen die vorliegenden Daten deutliche Lücken auf. In den Fällen ohne HHV 6-IgG-Antikörpernachweis zu Beginn der Symptomatik besteht die Möglichkeit, dass eine Serokonversion im Verlauf übersehen wurde, da in der Regel eine 2. serologische Untersuchung im Abstand von 8-14 Tagen nicht erfolgt ist.

Pat. Nr.	HHV 6-Immunität	Befunde					
		zu Erkrankungsbeginn				im Krankheitsverlauf	
		HHV 6-PCR		HHV 6- Ak		HHV 6-PCR	HHV 6 -Ak
		Serum	Leuko	IgM	IgG	Serum	IgM
1	nein			-	-		
2	ja	-	+	-	+		
3	ja					-	+
4	nein		-	-	-		
5	ja			-	+	-	+
6	ja	-		-	+		
7	nein		-	-	-		
8	ja	-		-	+		
9	nein	-	-	-	-	-	-
10	nein	-	-	-	-		
11	?						
12	nein		-	-	-		
13	?						
14	ja	-	-	-	+		
15	ja	-		-	+		
16	ja		+	-	+	-	+
17	ja	-	+	-	+		
18	nein		-	-	-		
19	ja	-	+	-	+		
20	ja	-		-	+		
21	nein					-	-
22	ja		-	-	+		

Tab.7: HHV 6-Befunde der Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion (n=22)

4.4. KLINISCHE ERSCHEINUNGSBILDER DER AKTIVEN HHV 7-INFEKTION

– KASUISTIKEN

Patient 1: Ein 8 Monate alter Knabe mit katarrhalischen Symptomen einer akuten respiratorischen Erkrankung, wiederholtem Erbrechen und anhaltendem Fieber (um 39°C), wurde am 4. Krankheitstag wegen Verweigerung der Nahrungsaufnahme stationär aufgenommen. Bei der klinischen Untersuchung fielen vorgewölbte und gerötete Trommelfelle bds, ein geröteter Rachen mit einzelnen kleinen „Bläschen am weichen Gaumen“, wenige grobblasige Rasselgeräusche und ein dezenter Rash auf. Es wurde eine beidseitige Parazentese durchgeführt. Unter der Infusionstherapie, antibiotischer und antipyretischer Behandlung zunächst noch subfebrile Temperaturen, nach der Entfieberung am 7. Krankheitstag trat ein makulopapulöses mittelfleckiges Exanthem am Stamm auf, welches sich innerhalb eines Tages zurückbildete. Im Krankheitsverlauf zeigte sich eine relative und absolute Lymphozytose im Differentialblutbild. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten, HHV 7-IgM/IgG-Serokonversion. HHV 6, CMV, EBV, „Grippeserologie“ (= Influenzavirus A und B, Parainfluenzavirus 1-3, Adenovirus, RSV, Chlamydia pneumoniae, Mykoplasma pneumoniae) negativ.

Diagnose: Otitis media purulenta, Bronchitis simplex, Herpangina, Exanthem

Wertung: *Exanthema subitum-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit katarrhalischer respiratorischer Symptomatik*

Patient 2: Der 9 Monate alte Knabe fieberte seit dem Morgen, nachmittags Fieberanstieg bis 39,5 °C und tonisch-klonischer Krampfanfall über ca. 2min, der spontan sistierte. Bei der anschließenden stationären Aufnahme fanden sich keine Zeichen einer frischen Infektion mit typischer Organmanifestation. Die Liquoranalyse ergab eine normale Zellzahl und – differenzierung. Nach der antipyretischen Behandlung über 2 Tage war der Patient fieberfrei. Das Blutbild zeigte zu diesem Zeitpunkt eine milde Leukozytopenie mit relativer Lymphozytose. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten, HHV 7-IgG-Serokonversion. Bestehende HHV 6-Immunität. HSV, CMV, EBV, Enteroviren, Toxoplasmose, „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Fieberkrampf

Wertung: *Exanthema subitum sine exanthemate-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit einfachem Fieberkrampf*

Patient 3: Das 10 Monate alte Mädchen erkrankte mit Erbrechen, Durchfall, Fieber bis 40,0°C. Bei der stationären Aufnahme wegen unzureichender Nahrungsaufnahme fanden sich eine seröse Rhinitis, eine „Herpangina“ und ein Rash. Nach der Entfieberung am 4. Krankheitstag entwickelte die Patientin ein stammbetontes makulopapulöses Exanthem, das bis zum Folgetag fast vollständig abgeblasst war. Im Differentialblutbild zeigte sich dabei eine relative und absolute Lymphozytose. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten, HHV 7-IgM/IgG-Serokonversion. Bestehende HHV 6-Immunität. „Grippeserologie“ negativ. Kein Erregernachweis im Stuhl.

Diagnose: Gastroenteritis, Herpangina, Exanthem

Wertung: *Exanthema subitum-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit katarrhalischer gastrointestinaler Symptomatik*

Patient 4: Der 11 Monate alte Knabe fieberte bereits seit 4 Tagen bis auf 40,2 °C. Bei der Aufnahmeuntersuchung fielen hochrote und deutlich vergrößerte Tonsillen, „Bläschen am weichen Gaumen“, zervikale LKS, Milzvergrößerung, Husten, einzelne grobblasige RG und das seit wenigen Stunden bestehende stammbetonte mittelfleckige nicht konfluierende Exanthem am Stamm auf. Die Symptomatik war bei der Entlassung (gegen ärztliche Rat) am 2.stationären Tag unverändert, weiterhin Fieber. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten ohne HHV 7-Antikörpernachweis. HHV 6, CMV, EBV, „Grippeserologie“ negativ. Tonsillenabstrich ohne Erregeranzucht.

Diagnose: Tonsillopharyngitis, Herpangina, Bronchitis, Exanthem

Wertung: *Kombinierter Exanthema subitum- und Mononukleose-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit katarrhalischer respiratorischer Symptomatik*

Patient 5: Das 13 Monate alte Mädchen erkrankte 3 Tage vor der stationären Aufnahme mit Fieber bis 39,5 °C, Hals- und Ohrenscherzen. Die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme war deutlich reduziert. Die klinische Untersuchung zeigte gerötete und vergrößerte Tonsillen mit breitflächigen Eiterbelägen, bds. gerötete Trommelfelle, gerötete Konjunktiven, generalisierte Lymphkotschwellungen und eine Hepatosplenomegalie. Bis zum 3. stationären Tag subfebrile Temperaturen trotz Infusionstherapie, antipyretischer und antibiotischer Behandlung; bei der Entfieberung am 6.Krankheitstag trat ein grobfleckiges makulopapulöses Exanthem vorwiegend am Körperstamm auf, welches sich innerhalb von 2 Tagen zurückgebildete. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum, bis zum 7. Krankheitstag noch keine

HHV 7-IgG-Serokonversion. Serokonversion für Mykoplasma pneumoniae-IgG-Antikörper. Haemophilus influenzae-Anzüchtung aus dem Rachenabstrich. Bestehende HHV 6-Immunität. CMV, EBV, Toxoplasmose, Grippeserologie negativ.

Diagnose: Tonsillopharyngitis, Otitis media catarrhalis, Konjunktivitis

Wertung: *Kombinierte Mononukleose- und Exanthema subitum-ähnliche Erkrankung mit katarrhalischer respiratorischer Symptomatik*

Patient 6: Der 14 Monate alte Knabe fieberte 3 Tage über 39°C, die weiteren klinischen Symptome waren eine Rhinitis und „Herpangina“ bzw. Nagayama-Papeln, generalisierte derbe LKS. Am 4. Krankheitstag trat eine groblamelläre Schuppung an Handinnenflächen und Fußsohlen, ähnlich wie beim Scharlach oder Kawasaki-Syndrom, auf. Das Differentialblutbild zeigte eine relative Lymphozytose. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten, bis zum 6. Krankheitstag noch keine HHV 7-IgG-Serokonversion. HHV 6-Immunität. EBV, CMV, Enteroviren, Bartonellen, Toxoplasmose, „Grippeserologie“, Rachenabstrich auf bakterielle Erreger negativ.

Diagnose: Rhinopharyngitis, Herpangina

Wertung: *Exanthema subitum sine exanthemate-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit katarrhalischer respiratorischer Symptomatik*

Patient 7: Ein 14 Monate altes Mädchen entwickelte nach 2 Tagen mit hohem Fieber einen generalisierten Krampfanfall, der nach ca. 5 Minuten sistierte. Bei der stationären Aufnahme zeigten sich keine Krampfäquivalente, Körpertemperatur 40,4°C, geröteter Rachen mit „Bläschen am weichen Gaumen“ bzw. Nagayama-Papeln, Rhinitis, weiterer Befund inklusive neurologischer Status regelrecht. Das Fieber persistierte bis zum 4. Tag der Erkrankung; in der Folge subfebrile Temperaturen bis zum Auftreten eines stammbetonten makulopapulösen Exanthems am 5. Krankheitstag. Dabei fand sich eine relative und absolute Lymphozytose im Differentialblutbild. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten ohne HHV 7-Antikörpernachweis am Beginn der Erkrankung. HHV 6 und „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Herpangina, Fieberkrampf

Wertung: *Exanthema subitum-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit Fieberkrampf*

Patient 8: Das 14 Monate alte Mädchen hatte zu Beginn der Erkrankung vor 2 Tagen Durchfall, einen Tag später kamen leichtes Fieber, Schnupfen, Husten, ein pfeifendes Atemgeräusch und Nahrungsverweigerung hinzu. Bei der Aufnahmeuntersuchung fand sich zusätzlich eine „Herpangina“ und zervikale LKS. Röntgenologisch Zeichen einer Viruspneumonie. Entfieberung nach 2 Tagen, im Verlauf relative und absolute Lymphozytose im Differentialblutbild. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum ohne HHV 7-Antikörpernachweis am Beginn der Erkrankung. HHV 6-Immunität; „Grippeserologie“ negativ. Stuhluntersuchung ohne Nachweis pathologischer Erreger.

Diagnose: Viruspneumonie mit expiratorischer Obstruktion, Enteritis, Herpangina

Wertung: *HHV 7-Erkrankung mit katarrhalischer respiratorischer und gastrointestinaler Symptomatik.*

Patient 9: Der 5-jährige Knabe erkrankte 2 Tage vor der stationären Aufnahme mit Fieber, später kamen Schluckbeschwerden, Ohrenscherzen und eine zunehmende Einschränkung der Kopfbeweglichkeit hinzu. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich zervikale LKS, ein ca. 5 x 5 cm großes Lymphknotenpaket im linken Kieferwinkel, vergrößerte, hochrote, schmierig belegte Tonsillen mit Vorwölbung der linken Tonsille nach medial, eine Einengung des linken Gehörganges, ein inspiratorischer Stridor, ein pneumonischer Auskultationsbefund und eine Splenomegalie. Entzündungsparameter stark erhöht. Es erfolgte eine Punktion des retrotonsillär gelegenen Entzündungsprozesses (kein Eiter, keine Abszesshöhle) und danach eine beidseitige Tonsillektomie. Die antibiotische Behandlung führte zu einer langsamen Rückbildung der entzündlichen Veränderungen und einem Rückgang der Lymphknotenschwellungen sowohl klinisch als auch in der Bildgebung (Schnittbildverfahren). Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten über 4 Wochen und HHV 7-IgG-Serokonversion. Aus dem Tonsillenabstrich wurden hämolysierende Streptokokken der Gruppe A angezüchtet. EBV, CMV, HHV 6, Toxoplasmose, Bartonellen, Francisella, „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Akuter raumfordernder retrotonsillärer Entzündungsprozess bei A-Streptokokkentsillitis, Pneumonie, Sinusitis

Wertung: *Mononukleose-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit Komplikation durch bakterielle Infektion (hämolysierende Streptokokken Gr.A) und Pneumonie*

Patient 10: Der 8-jährige psychomotorisch retardierte Junge mit Reizhusten seit einigen Tagen, Erbrechen und wässrigen Durchfällen seit dem Vortag, wurde wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Hyperpyrexie und starken Kopfschmerzen unter dem Verdacht auf eine ZNS-Infektion stationär eingewiesen. Bei der Aufnahmeuntersuchung bestanden positive meningitische Zeichen, eine Angina lacunaris und zervikale LKS. Die Laboruntersuchungen zeigten ein erhöhtes CrP und ein granulozytäres Diff.BB mit Linksverschiebung. Die Liquoranalyse ergab eine normale Zellzahl mit lymphozytärem Reizzytogramm, kein Erregernachweis. Röntgenologisch: hilifugale Bronchopneumonie rechts, Sinusitis maxillaris. Innerhalb von 10 Tagen vollständige Rekonvaleszenz. Nachweis von HHV 7-DNA in Leukozyten und HHV 7-IgG-Serokonversion. Serokonversion für Adenovirus-Antikörper; weitere „Grippeserologie“, HSV, CMV, EBV, HHV 6, Enteroviren negativ. Aus dem Rachenabstrich wurde Staphylokokkus aureus angezüchtet. Nachweis von Adenoviren im Stuhl.

Diagnose: Bronchopneumonie, Sinusitis maxillaris, Angina lacunaris, Gastroenteritis durch Adenoviren

Wertung: *Mononukleose-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit Pneumonie und Sinusitis als Komplikation durch eine bakterielle (Super-)Infektion und meningealer Reizung; Adenovirus-Gastroenteritis*

Patient 11: Der 9 $\frac{3}{4}$ Jahre alte Junge wurde zur Behandlung des 7.Rezidives einer Glomerulonephritis (klinisch: nephrotisches Syndrom) stationär aufgenommen. Bei der Untersuchung fand sich ein geröteter Rachen, gerötete und vergrößerte Tonsillen ohne Beläge, zervikale LKS, Lidödeme, prätibiale Ödeme. Nachweis von HHV 7-DNA in Leukozyten und HHV 7-IgM/IgG-Serokonversion. „Grippeserologie negativ“.

Diagnose: Glomerulonephritisrezidiv, Tonsillopharyngitis

Wertung: *Mononukleose-ähnliche HHV 7-Erkrankung mit milden katarrhalischen respiratorischen Symptomen; Glomerulonephritisrezidiv*

Patient 12: Bei dem 10-jährigen Mädchen trat einige Tage vor der fieberhaften Erkrankung ein Herpes labialis auf. In der Folge entwickelten sich stark ausgeprägte aphthöse und ulceröse Schleimhautläsionen in der Mundhöhle, Fieberanstieg. Eine adäquate Nahrungsaufnahme war unmöglich. Neben der Stomatitis zeigte die klinische Untersuchung hochrote Tonsillen mit follikulären Belägen, zervikale LKS und eine Splenomegalie. Die

Laboruntersuchungen ergaben eine CrP-Erhöhung und ein granulozytäres Differentialblutbild mit Linksverschiebung. Unter antibiotischer und virustatischer (Acyclovir) Therapie Entfieberung und Normalisierung der Entzündungsparameter. Innerhalb einer Woche heilten die Schleimhautläsionen ab. Bestehende Immunität für HSV, EBV, Enteroviren. HSV (PCR), CMV, HHV 6, HIV negativ. Anzüchtung von Staphylokokkus aureus aus dem Rachenabstrich. Serokonversion für HHV 7-IgG- und Adenovirus-Antikörper.

Diagnose: Stomatitis aphthosa et ulcerosa, Tonsillopharyngitis

Wertung: *HHV 7-Erkrankung mit Mononukleose-ähnlichem Verlauf und Stomatitis aphthosa et ulcerosa*

Patient 13: Der 10-jährige Junge mit Husten und Schnupfen seit 3 Tagen wurde mit akuter Luftnot im Rahmen der Erstmanifestation eines Asthma bronchiale stationär aufgenommen. Bis auf eine Rhinopharyngitis fanden sich keine Zeichen einer frischen Infektion mit typischer Organmanifestation; ekzematöse Hautveränderungen in den Beugen mit Kratzeffekten. Behandlung der pulmonalen Obstruktion, Beginn der Asthmadauertherapie. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und HHV 7-IgG-Serokonversion. „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Akuter Asthmaanfall, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem

Wertung: *HHV 7-Erkrankung mit respiratorischer Symptomatik (akuter Asthmaanfall)*

Patient 14: Die schwerstgeschädigte 21-jährige Patientin mit juveniler Zeroidlipofuszinose wurde wegen der akuten Exazerbation einer chronischen Pneumonie (chronische Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa) stationär behandelt. Zu Beginn des Aufenthaltes Umstellung der antikonvulsiven Medikation. Im Behandlungsverlauf (nach 20 Tagen) trat ein mittelfleckiges makulopapulöses Exanthem auf, am Stamm beginnend, später mit Ausbreitung auf die Extremitäten. Im gleichen zeitlichen Zusammenhang kam es zu einer deutlich erhöhten Anfallsfrequenz (vorher 1 x täglich, auf bis zu 10 x täglich). Eine Arzneimittel-Allergie wurde in Erwägung gezogen und das Antiepileptikum sollte abgesetzt werden. Die antikonvulsive Behandlung der bisher fast therapierefraktären Epilepsie wurde aber dann bei Nachweis von HHV 7-IgM und -IgG doch mit der gleichen Medikamentenkombination fortgesetzt, da weitere Therapieoptionen nahezu ausgeschöpft waren. Im Falle einer Medikamentennebenwirkung wäre die sofortige Beendigung dieser Medikation erforderlich. Die Rückbildung des Exanthems innerhalb von 8 Tagen unterstützt

die ätiologische Zuordnung zu der aktiven HHV 7-Infektion. Bestehende Immunität für HHV 6, CMV, Masern, Röteln. EBV, ParvoB19 negativ.

Diagnose: Bronchopneumonie, Exanthem, symptomatische Epilepsie bei juveniler Zeroidlipofuszinose

Wertung: *HHV 7-Erkrankung mit Exanthem und erhöhter Anfallsfrequenz bei symptomatischer Epilepsie bei angeborener Stoffwechselerkrankung*

Patient 15: Ein 14 Monate alter Knabe hatte seit 4 Tagen anhaltendes Fieber bis 39,8° C, Symptome einer katarrhalischen Respirationstrakterkrankung und Durchfall. Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigten sich beidseits gerötete Trommelfelle, „ein geröteter Rachen mit Bläschen“, generalisierte LKS und eine Vergrößerung von Leber und Milz. Bis zum 3. stationären Tag subfebrile Temperaturen, danach trat ein flüchtiges kleinfleckiges makulopapulöses Exanthem am Stamm auf. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten bei bereits zu Erkrankungsbeginn vorliegenden HHV 7-IgG-Antikörpern. Immunität für HHV 6, CMV, EBV. „Grippeserologie“, Stuhluntersuchung negativ.

Diagnose: Otitis media catarrhalis, Herpangina, Enteritis, Exanthem

Wertung: *Kombinierter Mononukleose- und Exanthema subitum-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit katarrhalischer respiratorischer und gastrointestinaler Symptomatik*

Patient 16: Das 15 Monate alte Mädchen, welches vor 10 Wochen die Masern durchgemacht hatte, erkrankte akut am Tag der stationären Aufnahme: Erbrechen, plötzliche Bewusstlosigkeit mit Krampfäquivalenten. Der linksbetonte tonisch-klonischer Krampfanfall mit Blickdeviation nach links oben hielt bis zur stationären Aufnahme an. Beginn der antiepileptischen, antibiotischen und virustatischen (Acyclovir) Behandlung. Innerhalb der nächsten 48 h nahm die Krampfbereitschaft ab und es trat ein feinfleckiges makulopapulöses Exanthem am Körperstamm und im Gesicht auf, welches in wechselnder Ausprägung über 10 Tage bestehen blieb. Liquorbefund: normale Zellzahl, Zeichen einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese (Plasmazellen); in den mikrobiologischen Liquoruntersuchungen kein Erregernachweis. Immunität für Masern, Borrelien, Bartonellen, Toxoplasmose, Masern-RNA, Enteroviren, Herpesviren negativ. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und Leukozyten bei schon zu Erkrankungsbeginn erfolgtem HHV 7-IgG-Nachweis. EEG: Herdbefund rechts frontal, dazu korrelierender Entzündungsherd im MRT. Bei der Entlassungsuntersuchung bestanden zunächst keine neurologischen Defizite. Unter der

antiepileptischen Dauermedikation normales EEG. Im weiteren Verlauf zeigt sich eine deutliche psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Die symptomatische Epilepsie besteht weiter.

Diagnose: Enzephalitis mit Krampfanfällen, Exanthem

Wertung: *Enzephalitis und Exanthem im Rahmen einer HHV 7-Reaktivierung*

Patient 17: Der 1 ¾ Jahre alte, seit dem Aufnahmetag hochfiebernde Junge wurde wegen einer ausgeprägten schmerzhaften rechtszervikalen Lymphknotenschwellung (5 x 5 cm!) bei generalisierter LKS stationär aufgenommen. Sonographisch kein Anhalt für eine Abszedierung. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich zusätzlich ein hochroter Rachen, gerötete, deutlich vergrößerte Tonsillen ohne Eiterbeläge, eine Hepatosplenomegalie und eine beidseitige Konjunktivitis. Am Aufnahmetag trat ein flüchtiges feinfleckiges stammbetontes Exanthem auf. Die Labordiagnostik ergab stark erhöhte Entzündungsparameter (Leukozytose mit granulozytärer Differenzierung, CrP maximal 209 mg/l). Die hochfieberhaften Temperaturen bestanden über 4 Tage. Unter der Antibiotikatherapie normalisierten sich die Entzündungsparameter und die LKS bildeten sich zurück. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und Leukozyten, HHV 7-IgG-Nachweis bei Erkrankungsbeginn. Anzüchtung von A-Streptokokken aus dem Rachenabstrich. Serokonversion für Parainfluenzavirus Typ 3. Immunität für HHV 6, CMV, EBV. Bartonellen, Toxoplasmose, Francisella negativ.

Diagnose: Tonsillopharyngitis, Lymphadenitis colli, Konjunktivitis, Exanthem

Wertung: *Kombinierter Mononukleose- und Exanthema subitum ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit bakterieller (Super?-)Infektion durch hämolysierende Streptokokken der Gr.A*

Patient 18: Das 22 Monate alte Mädchen fieberte seit dem Morgen auf 40°C, in der Folge wiederholtes Erbrechen, keine Reaktion auf Ansprache. Bei der Aufnahmeuntersuchung somnolent, keine meningitischen Zeichen, weiterer neurologischer Untersuchungsbefund regelrecht, „Herpangina“ bzw. Nagayama-Papeln. Labordiagnostisch Zeichen einer bakteriellen Infektion: granulozytäres Differentialblutbild mit Linksverschiebung, CrP maximal 167 mg/l. EEG: Allgemeinveränderungen, dysrhythmisch, kein Herd. Der Liquorbefund sprach für eine virale Enzephalitis (7 Leukozyten/mm³, lymphozytäre Differenzierung, Plasmazellen), kein Erregernachweis. Intravenöse Behandlung mit Ceftazidim und Aciclovir bis zum Erhalt der negativen mikrobiologischen Befunde.

Normalisierung des Vigilanzzustandes innerhalb von 3 Tagen, nur langsame Besserung des Allgemeinzustandes. Entlassung ohne neurologische Defizite. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten, HHV 7-IgG-Nachweis bei Erkrankungsbeginn. Immunität für EBV, HSV, CMV, HHV 6, Borrelien, Toxoplasmose, „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Enzephalitis, Herpangina

Wertung: *Enzephalitis im Rahmen einer HHV 7-Reaktivierung*

Patient 19: Der 22-Monate alte Knabe wurde wegen seit 4 Tagen anhaltenden wässrigen Durchfällen mit Exsikkose und Nahrungsverweigerung stationär aufgenommen. Am 4. stationären Tag Fieberanstieg auf 40°C. Außer einer ausgeprägten „Herpangina“ fanden sich keine Zeichen einer frischen Infektion mit typischer Organmanifestation, dabei absolute und relative Lymphozytose im Differentialblutbild. Entfieberung nach 7 Tagen. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum, EBV-IgM/IgG-Serokonversion. Nachweis von Salmonella enteritidis und Rotaviren im Stuhl. Immunität für HHV 6, CMV, „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Enteritis (Salmonella enteritidis, Rotavirus), Herpangina

Wertung: *HHV-7 Reaktivierung mit katarrhalischen Symptomen bei Salmonellen-/Rotavirus-Enteritis und akuter EBV-Infektion*

Patient 20: Der 2 ½ Jahre alte stark beeinträchtigte Knabe wurde nach 6 Tagen mit persistierenden hochfieberhaften Temperaturen und Nahrungsverweigerung stationär aufgenommen. Die klinische Untersuchung zeigte einen hochroten Rachen, gerötete und vergrößerte Tonsillen mit schmierigen weißlichen Belägen und milde zervikale LKS. Röntgenologisch beidseitige Sinusitis maxillaris, paraklinisch Zeichen einer bakteriellen Infektion. Genesung unter antibiotischer Behandlung über 10 Tage. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum, HHV 7-IgG bereits bei Erkrankungsbeginn vorhanden. Anzucht von Staphylokokkus aureus aus dem Rachenabstrich. Immunität für HHV 6, CMV, EBV, Enteroviren, „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Tonsillopharyngitis, Sinusitis maxillaris bds.

Wertung: *Mononukleose-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit bakterieller (Super?-)Infektion*

Patient 21: Das knapp zweijährige, dystrophe, hochfiebernde Kleinkind wurde mit einer purulenten Otitis media und einer subakuten Mastoiditis bds. (röntgenologischer Nachweis), Bronchopneumonie und Tonsillopharyngitis zunächst in unserer HNO-Klinik stationär behandelt. Es wurde eine Adenotomie, eine Paracentese, eine Paukendrainage und eine Antrotomie bds. durchgeführt. Postoperativ bestand eine Fazialisparese rechts. Da differentialdiagnostisch auch an eine entzündliche Ursache der akuten Fazialisparese gedacht wurde, erfolgte die Behandlung mit Prednisolon. Im Krankheitsverlauf entwickelten sich eine Stomatitis aphthosa, pulmonale Obstruktion I°, generalisierte Lymphknotenschwellung und eine Hepatosplenomegalie. Verlegung in unsere Klinik am 4. Tag der Erkrankung. Fortführung der intravenösen antibiotischen Therapie. Normalisierung aller Befunde innerhalb von 14 Tagen, die Fazialisparese bildete sich nicht vollständig zurück. Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und Leukozyten, HHV 7-IgG-Antikörper nachweisbar. Die Differenzierung der akuten HHV 7-Infektion (Primoinfektion/Reaktivierung) war nicht möglich, da die Untersuchung erst am 9. Krankheitstag erfolgte. Nachweis von Herpes simplex Virus -IgM und -IgG. EBV, CMV, HHV 6, Enteroviren, Toxoplasmose, Grippeserologie negativ.

Diagnose: Subakute Mastoiditis bds. (Antrotomie bds.), Otitis media purulenta bds., Tonsillopharyngitis, Bronchopneumonie, Stomatitis aphthosa et ulcerosa, postoperative Fazialisparese rechts

Wertung: *Mononukleose-ähnlicher Verlauf einer HHV 7-Erkrankung mit respiratorischer Symptomatik, Doppelinfektion mit HSV*

Patient 22: Bei einem 2 ¼ Jahre alten Knaben, der vor 6 Wochen fieberhaft mit akuten respiratorischen Symptomen erkrankte, traten im gleichen Zeitraum erste kleine erythrosquamöse Herde am vorderen Thorax auf, welche sich 14 Tage vor der stationären Aufnahme über den gesamten Körperstamm ausdehnten. Hautärztliche Diagnose: Pityriasis rosea. Es erfolgte eine Hautbiopsie (Histologie: chronische Dermatitis, Bläschenbildung in der Epidermis, im oberen Korium perivaskulär lymphohistiozytäre Infiltrate). Nachweis von HHV 7-DNA im Serum und in Leukozyten (kein Nachweis in der Hautbiopsie), HHV 7-IgG-Antikörper nachweisbar. Immunität für HHV 6. EBV, CMV, ParvoB19, Bartonellen, Yersinien, Campylobakter, Hepatitis- und „Grippeserologie“ negativ.

Diagnose: Pityriasis rosea

Wertung: *Pityriasis rosea-(ähnliche) Hautveränderungen bei aktiver HHV 7-Infektion*

4.5. KRANKHEITSSYMPTOME BEI DER AKTIVEN HHV 7-INFektion

Die im Rahmen der aktiven HHV 7-Infektionen beobachteten Krankheitsbilder sind vielfältig. Häufig waren Fieber (81,2 %), Symptome einer akuten Erkrankung der oberen Atemwege (86,4 %), die Vergrößerung lymphatischer Organe (59,1 %), exanthematische Hauterscheinungen (45,5 %) und Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (30,0 %). Bei etwa einem Fünftel der Patienten traten gastrointestinale Störungen auf. Selten wurde eine Konjunktivitis oder Stomatitis beobachtet. Die klinischen Angaben wurden den Krankenblättern der Patienten entnommen. In der Tab.11 (? Anhang, S.74) sind die registrierten Symptome als Übersicht für jeden einzelnen Patienten dargestellt.

Bei den Patienten mit Mehrfachinfektionen lässt sich das beobachtete Krankheitsbild nicht allein auf das humane Herpesvirus 7 zurückführen. Es kann sich dabei um Simultan- oder Superinfektionen handeln. Die Symptome, die mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit allein durch den anderen Erreger ausgelöst wurden, sind in der Tabelle besonders gekennzeichnet.

In den beiden folgenden Diagrammen ist die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Krankheitssymptome im Vergleich von Erstinfektion und Reaktivierung (? Abb. 2) bzw. im Vergleich von Primoinfektionen in zwei verschiedenen Altersstufen (? Abb. 3) dargestellt.

Abb.2:

Klinische Erscheinungsbilder bei HHV 7- Primoinfektion und HHV 7-Reaktivierung

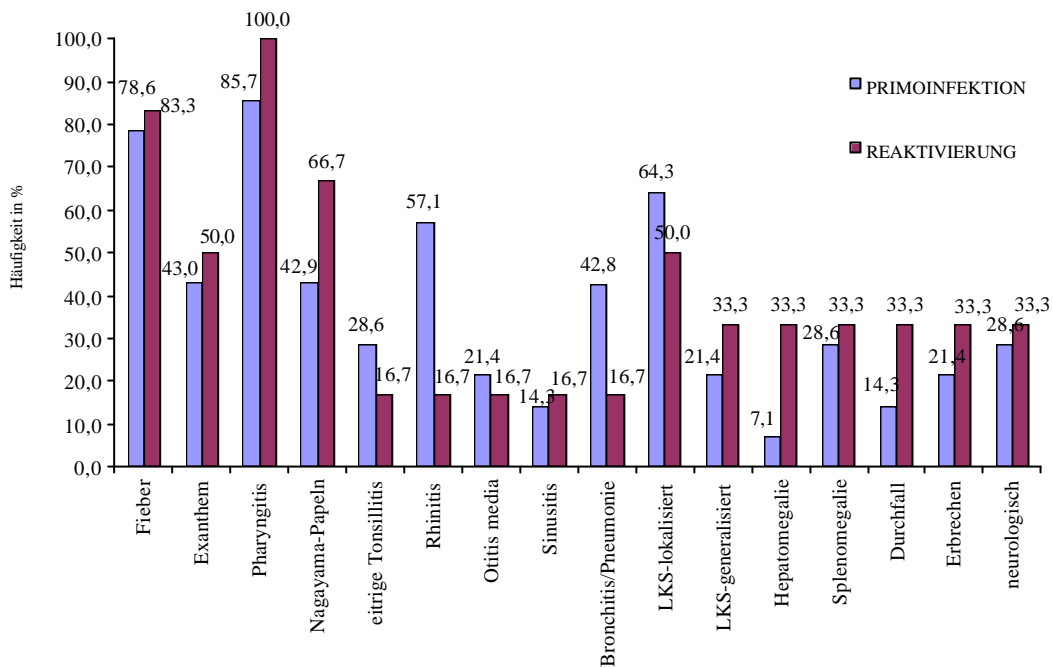
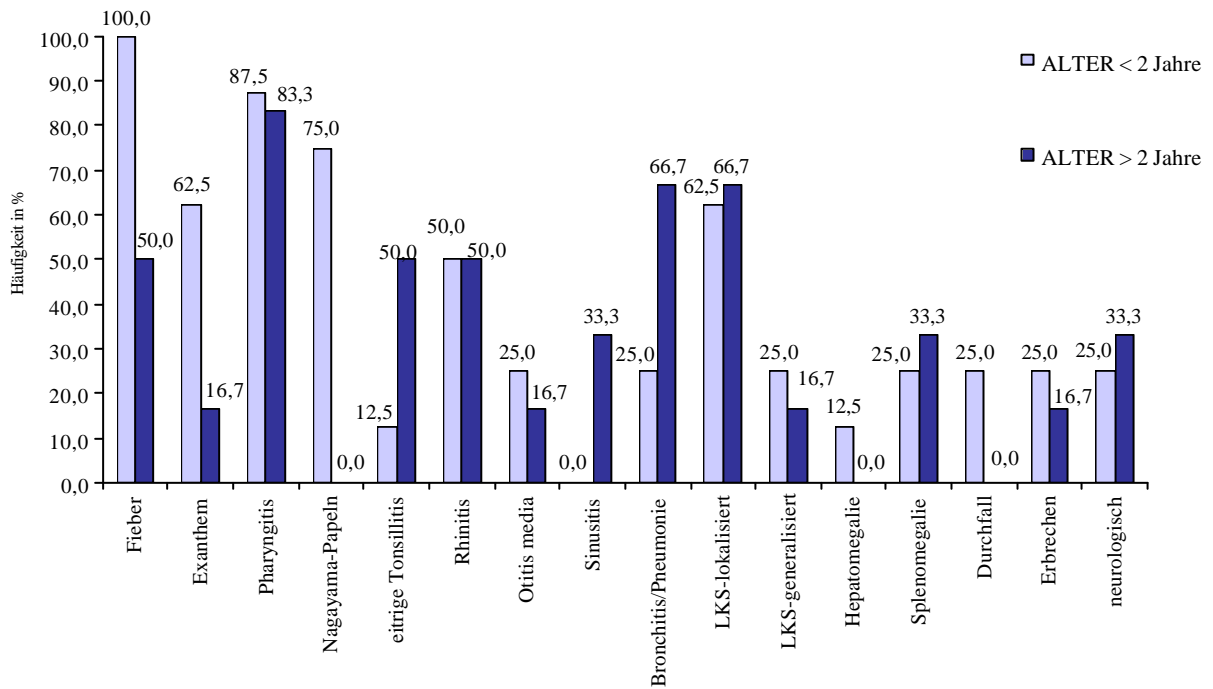


Abb.3:

Klinische Erscheinungsbilder bei HHV 7-Primoinfektion in 2 Alterstufen



4.5.1 Fieber

Der bei weitem überwiegende Teil der Patienten (18/22; 81,8 %) mit aktiver HHV 7-Infektion entwickelte zu Beginn der Erkrankung plötzlich und oft ohne weitere klinische Zeichen für eine akute Infektion hohes Fieber. Gelegentlich traten vorher katarrhalische Prodromi auf. Als Fieber wurde hier die Erhöhung der Körpertemperatur über 38,5° C bezeichnet. Die Fieberkurven sind in ihrem natürlichen Verlauf verändert, da sie in der Regel bereits von den Eltern/ dem Hausarzt durch den Einsatz fiebersenkender Maßnahmen beeinflusst wurden.

Die durchschnittliche maximale Körpertemperatur für alle Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion lag bei 39,2 ° C (Range 37,3-40,5 ° C) mit einer durchschnittlichen Fieberdauer von 3,1 Tagen (Range 0-7 Tage).

Der Vergleich der einzelnen Gruppen zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl der Fiebertage (Gruppe I 2,6 Tage/ Gruppe II 4,0 Tage; Gruppe I a 3,2 Tage/ Gruppe I b 1,8 Tage) und in der durchschnittlichen Fieberhöhe (Gruppe I 39,1° C/ Gruppe II 39,5°C; Gruppe I a 39,6°C/ Gruppe I b 38,5°C).

Zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten von Fieber bei der Erkrankung besteht eine negative Korrelation ($p= 0,024$). Diese spiegelt sich auch im Vergleich der beiden Untergruppen mit HHV 7-Primoinfektion wieder (siehe Abb.2). So haben alle Kleinkinder der Gruppe I a Fieber, hingegen nur die Hälfte der Kinder und Jugendlichen in Gruppe I b [nicht statistisch signifikant, $p=0,055$]. Bei dem Vergleich der Gruppe der HHV 7-Primoinfektionen mit der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Fieberhäufigkeit.

Die Patienten, bei denen zusätzlich eine virale oder bakterielle Infektion vorlag, unterschieden sich in Fieberhäufigkeit, Fieberhöhe und Fieberdauer nicht von denen ohne Mehrfachinfektionen.

4.5.2 Hautveränderungen siehe 4.6.2

4.5.3 Lymphatische Organe

Die Größenzunahme lymphatischer Gewebe als Zeichen für ihre Beteiligung im Rahmen einer HHV 7-Erkrankung überrascht, angesichts der Tatsache, dass Lymphozyten eine physiologische Zielzelle des humanen Herpesvirus 7 sind, nicht.

Die Vergrößerung von Lymphknoten trat sowohl generalisiert als auch lokal in teilweise erheblichem Ausmaß auf. Bei den beiden Patienten (10+16) mit massiver einseitiger Halslymphknotenschwellung lag jeweils eine Kombination einer HHV 7 –und einer A-Streptokokkeninfektion vor.

Im Bereich des lymphatischen Rachenrings äußerten sich die Entzündungsvorgänge als einfache Pharyngitis, als kleine aphthenähnliche Läsionen an den Gaumenbögen (Herpangina), als Rötung und Schwellung der Tonsillen ohne (Angina catarrhalis) oder mit Fibrinbelägen. Bei den 5 Patienten (5, 9, 10, 12, 20) mit eitriger Angina wurden in einem Fall β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A und in 3 Fällen Staphylokokkus aureus aus dem Tonsillenabstrich angezüchtet.

Bei 3 Patienten (6, 7, 18) traten während der Fieberphase einzelne in etwa hirsekorngroße Papeln an der Schleimhaut des weichen Gaumens auf.

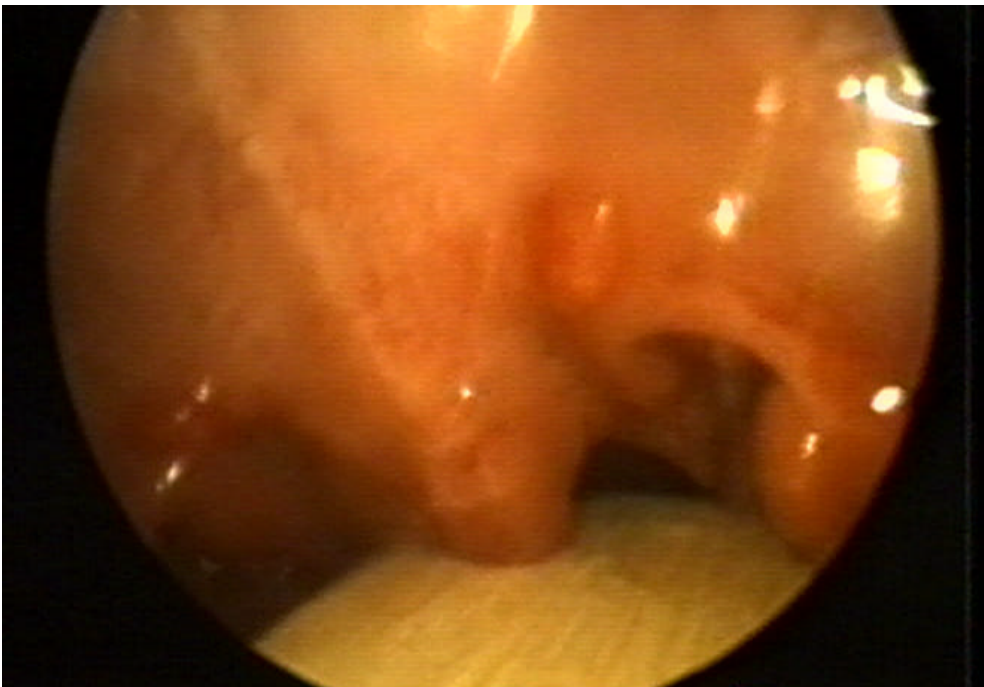


Abb.4: Rachenbefund mit Nagayama-Papel links der Uvula (laryngoskopisch) bei Patient mit HHV 7-Erkrankung

Diese nach ihrem Erstbeschreiber Nagayama benannten Veränderungen wurden bereits 1934 im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild Exanthema subitum beobachtet. Eine infektiöse Ätiologie dieser Erkrankung wurde schon damals vermutet, ohne dass zu diesem Zeitpunkt ein Erreger bekannt war [68]. Es ist zu vermuten, dass die Nagayama-Papeln in unseren Untersuchungsbefunden oft fälschlicherweise als „Herpangina“ (eigentlich eine durch Enteroviren hervorgerufene Erscheinung) bezeichnet wurden. Der Grund dafür ist der unter den Ärzten bisher geringe Bekanntheitsgrad der Nagayama-Papeln.

Zusätzlich zu den Lymphknotenschwellungen trat eine Vergrößerung der Milz bei 7, eine Vergrößerung der Leber bei 4 Kindern auf. Die Hepatosplenomegalie und die Lymphknotenschwellungen bildeten sich bei allen Kindern nach 2-4 Wochen zurück. Die paraklinischen Verlaufparameter gaben keinen Anhalt für eine Leberzellschädigung (ASAT, ALAT im Normbereich).

Im Vergleich der beiden Patientengruppen (Gruppe I und II) und der Untergruppen (I a und b) zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit der Lymphknotenschwellungen, der Hepatosplenomegalie und der Tonsillitis keine Unterschiede. Die „Herpangina“ kommt bei den jüngeren Patienten und damit in der Gruppe I a häufiger als in der Gruppe I b vor ($p < 0,05$).

4.5.4 Respirationstrakterkrankung

Während und auch schon wenige Tage vor der Fieberphase der HHV 7-Erkrankung wurden bei einer nicht geringen Anzahl von Kindern katarrhalische ARE-Symptome wie Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis simplex und seltener einmal eine Otitis media catarrhalis beobachtet.

Diese in aller Regel milden respiratorischen Erkrankungen, die gleichermaßen bei HHV 7-Primoinfektion und –Reaktivierung auftraten, wurden bei einzelnen Patienten durch bakterielle (Super-) Infektionen in Form von Pneumonie (3x), Sinusitis (3x) und Otitis media purulenta (2x) kompliziert.

Bei einem Patienten könnte die HHV 7-Infektion einen Auslöser des akuten Asthmaanfalls darstellen. Die 2 Kinder mit einer Stomatitis aphthosa et ulcerosa hatten beide eine aktive HSV- Infektion (1 x Primoinfektion, 1 x klinische Reaktivierung).

4.5.6 Neurologische Symptomatik

Neurologische Symptome traten bei ca. einem Drittel der Patienten mit HHV 7-Primoinfektion und HHV-7 Reaktivierung auf. Der Schweregrad der von uns registrierten neurologischen Symptome reichte von erhöhter Irritabilität während der Fieberphase bei den Exanthema subitum-ähnlich verlaufenden Erkrankungen, die bei 2 Patienten in unkomplizierte Fieberkrämpfe mündete- über Vigilanzveränderungen, Kopfschmerzen und Erbrechen als Hinweis für eine entzündliche ZNS-Manifestation- bis hin zu schweren wiederholten sekundär generalisierten Krampfanfällen im Rahmen einer Enzephalitis. Die Fieberkrämpfe wurden ausschließlich im Rahmen der HHV 7-Primoinfektion beobachtet und traten definitionsgemäß im Kleinkindesalter auf.

Nach den folgenden Kriterien wurde bei 2 Patienten mit einer HHV 7-Reaktivierung die Diagnose einer Enzephalitis gestellt: über 24 h anhaltende Bewusstseins- oder unklare Verhaltensänderung in Kombination mit mindestens 2 weiteren Befunden: Fieber, fokale neurologische Zeichen, Krampfanfälle, Liquorpleozytose oder auffälliges Zytogramm, EEG-Veränderungen oder Bildgebung (MRT, CT) vereinbar mit einer Enzephalitis. Bei einer Patientin (18) kam es zu einer vollständigen Heilung, die andere Patientin (16) behielt neurologische Folgeschäden zurück (Epilepsie, psychomotorische Entwicklungsverzögerung). In wieweit das humane Herpesvirus 7 selbst die ZNS-Entzündung verursachte oder HHV 7 nur als Schrittmacher für eine andere Infektion für diese ZNS-Manifestationen verantwortlich ist, lässt sich für diese Patienten nicht beantworten, da der Liquor nicht auf das Vorhandensein von HHV 7-DNA untersucht wurde.

Die Erhöhung der Anfallsfrequenz bei Patientin 14, die möglicherweise durch eine Senkung der Krampfschwelle durch die akute HHV 7-Infektion verursacht wurde, ist allerdings nur schwer von einer Verschlechterung im Rahmen der Grundkrankheit zu trennen.

4.6. BESCHREIBUNG VERSCHIEDENER VERLAUFSFORMEN EINER HHV 7-ERKRANKUNG

4.6.1 Exanthema subitum

Bei 11 Patienten traten während des Krankheitsverlaufes Hautveränderungen auf. In der Regel handelte es sich dabei um makulopapulöse stammbetonte Exantheme (Patient 1, 3, 4, 5, 7, 14,15,16, 17), wie sie unter anderem bei dem Exanthema subitum vorkommen. Für diese klinische Diagnose müssen folgende Kriterien erfüllt sein: 3 (5) Tage hohes Fieber mit kritischer Entfieberung innerhalb weniger Stunden, während der Fieberphase Zeichen einer erhöhten zentralnervösen Irritabilität (nicht selten Fieberkrämpfe) und Auftreten eines stammbetonten Exanthems **nach** der Entfieberung.



Abb.5: Kleinkind mit stammbetontem konfluierendem makulopapulösen Exanthem im Rahmen eines Exanthema subitum-ähnlichen Krankheitsverlaufes einer HHV 7-Erkrankung

Nur bei 3 Kleinkindern entsprach der Verlauf der Erkrankung einem klinisch typischen Exanthema subitum (Patient 1, 3, 7). Bei 4 Patienten war dieses Krankheitsbild kombiniert mit einer manchmal mehr im Vordergrund stehenden Mononukleose-ähnlichen Symptomatik: (eitrige) Angina, generalisierte Lymphknotenschwellungen, (Hepato-) Splenomegalie (Patient 4, 5, 15, 17). Der Zeitpunkt des Auftretens der Effloreszenzen (1. bis 7. Tag nach

Erkrankungsbeginn) variierte ebenso wie die Dauer der Hauterscheinungen (einige Stunden bis 10 Tage) erheblich. Nach unseren Beobachtungen bildeten sich die Exantheme bei der kombinierten Verlaufsform schneller zurück als bei dem „typischen“ Exanthema subitum.

Bei 2 Patienten (4, 17) persistierte das Fieber nach Beginn des Exanthems, was es definitionsgemäß bei dem Exanthema subitum eigentlich nicht gibt.

Der Exanthema subitum- ähnliche Krankheitsverlauf ist allein in der typischen ($p = 0,021$) und auch zusammen mit der kombinierten Form ($p = 0,002$) gegenläufig mit dem Erkrankungsalter assoziiert und tritt somit bei Kleinkindern häufiger als bei Jugendlichen auf (siehe auch Tab.8). Damit kommt diese Symptomatik in der Gruppe I a signifikant häufiger vor als in der Gruppe I b ($p = 0,031$). Zwischen Primoinfektion und Reaktivierung besteht kein Unterschied in der Exanthema subitum- Häufigkeit.

Es wurden zusätzlich zwei Krankheitsverläufe beobachtet, die nur die ersten beiden Kriterien der Definition des Exanthema subitum erfüllen, das Exanthem nach der Entfieberung fehlte jedoch (*Exanthema subitum sine exanthemate*). So traten bei Patient 6 nach der Entfieberung am 3. Krankheitstag palmare und plantare Desquamationen ähnlich wie beim Scharlach oder bei einem Kawasaki-Syndrom auf. Der andere Patient (2) hatte während der Fieberphase einen unkomplizierten Fieberkrampf, nach Entfieberung zeigten sich keine Hautveränderungen. Rechnet man diese „atypischen“ Verläufe ebenfalls zum Exanthema subitum, so ergibt sich eine noch deutlichere Korrelation zu einem Auftreten bei geringem Patientenalter ($p < 0,0001$).

Zwei HHV 7-Erkrankungen mit neurologischen Manifestationen (erhöhte Anfallsbereitschaft, Enzephalitis) und zeitgleichem Exanthem (Patient 14, 16) verliefen über die gesamte Dauer ohne Fieber. Die Effloreszenzen waren in wechselnder Lokalisation 8 bzw. 10 Tage sichtbar.

Wir beobachteten einen Fall einer Pityriasis rosea (Patient 22), bei dem sich außer einer aktiven HHV 7-Infektion keine anderen ätiologischen Faktoren eruieren ließen (andere Erreger, Medikamente etc.). Im Hautbiopsat eines befallenen Hautareals war jedoch keine HHV 7-DNA nachweisbar.



Abb.:6: Patient 22 mit numulären erythrosquamösen Hauteffloreszenzen am Körperstamm (Diagnose: Pityriasis rosea)

4.6.2 Mononukleosis-like-Syndrom

Die Erstinfektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), seltener auch HHV 6 und CMV, führt bei immunkompetenten älteren Kindern und Erwachsenen typischerweise zum Krankheitsbild einer akuten infektiösen Mononukleose, auch Pfeiffer'sches Drüsenfieber genannt, mit hohem Fieber, Lymphadenopathie, Angina, Pharyngitis und weiteren unterschiedlich häufigen Symptomen wie Splenomegalie, Hepatomegalie und Exanthem.

Bei 10 der 21 Patienten (4, 5, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 20, 21) mit HHV 7- Erkrankung wurde diese Kombination von Symptomen auch beobachtet, ohne dass einer der obengenannten Erreger nachgewiesen wurde. In 4 Fällen (Patient 4, 5, 15, 17) war diese Symptomatik kombiniert mit einem Exanthema subitum- ähnlichen Verlauf.

Das Auftreten der Mononukleose-ähnlichen Verlaufsform ist korreliert mit einem höheren Patientenalter ($p = 0,008$). Diese Tendenz spiegelt sich auch in dem häufigeren Vorkommen des Mononukleose-ähnlichen Krankheitsverlaufes in der Patientengruppe mit HHV 7- Primoinfektion mit einem Alter über 2 Jahre wieder ($p = 0,015$). Das kombinierte Krankheitsbild trat im Vergleich zu dem „einfachen“ Mononukleose-ähnlichen Erscheinungsbild häufiger bei etwas jüngeren Kindern auf ($p = 0,016$) (siehe auch Tab.8).

4.6.3 Neurologische Manifestationen

Das Auftreten neurologischer Symptome im Rahmen einer Infektionserkrankung ist nicht zwingend an die Nachweisbarkeit des Erregers im Liquor oder im Hirnparenchym gebunden. Bei 2 der 8 Patienten mit HHV 7-Primoinfektion im Kleinkindesalter (Gruppe I a) traten während der Fieberphase Krampfanfälle auf. Der weitere Krankheitsverlauf entsprach in einem Fall dem typischen Exanthema subitum und in dem anderen Fall einem Exanthema subitum sine exanthemate. Definitionsgemäß werden Fieberkrämpfe durch bestimmte begünstigende Situationen, am häufigsten von hohem Fieber, ausgelöst. Damit liegt die Ursache, jedenfalls nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand, nicht in einem entzündlichen ZNS-Prozess.

Die 2 Patienten mit Enzephalitis kommen aus der Gruppe mit HHV 7-Reaktivierung. Dabei handelte es sich in einem Fall um eine schwere Erkrankung, die sich klinisch mit rezidivierenden, sekundär-generalisierten Krampfanfällen manifestierte. Der Enzephalitisherd war im EEG und MRT nachweisbar. Im Langzeitverlauf zeigt sich neben dem Weiterbestehen der Epilepsie ein zunehmendes Entwicklungsdefizit. Der zweite Krankheitsverlauf war im Vergleich weniger schwerwiegend: Die neurologische Symptomatik (Vigilanzstörung, Erbrechen) bildete sich innerhalb von 3 Tagen zurück. Es traten keine Folgeschäden auf.

Bei einem dritten Patienten (10) mit klinisch „meningealer Reizung“ bestätigte sich der Verdacht auf eine ZNS-Infektion nicht.

Ein Unterschied in der Häufigkeit neurologischer Symptome bzw. Fieberkrämpfe, Enzephalitis lässt sich im Vergleich der Gruppen bzw. Untergruppen bei den geringen Patientenzahlen nicht zeigen.

4.6.4 Verlaufsform mit ausschließlich katarrhalischer Symptomatik

Ein Teil der Patienten mit aktiver HHV 7 –Infektion zeigte keine der obenaufgeführten Organmanifestationen. Die Erkrankung verlief ohne oder mit nur mildem Fieber und war von katarrhalischen respiratorischen Symptomen oder gastrointestinalen Störungen begleitet. Damit ergab sich durch den „unspezifischen“ klinischen Verlauf ätiologisch kein Hinweis auf einen Erreger aus der Gruppe der Herpesviren.

4.6.5 Zusammenfassung

Die aktive HHV 7-Infektion verläuft nur bei einigen Patienten ausschließlich in einer der 4 oben geschilderten Verlaufsformen, häufiger ist eine Kombination der beschriebenen Symptomkomplexe (? Tab. 8). Dabei ließen sich die Krankheitsverläufe einer HHV 7-Primoinfektion klinisch nicht von denen einer HHV 7-Reaktivierung trennen (? Tab. 9).

Im Kleinkindalter erlangt der überwiegende Teil aller Menschen seine HHV 7-Immunität, ohne dass es zu einer Erkrankung kommt (klinisch inapparente Infektion sive „stille Feiung“). Alternativ können katarrhalische respiratorische bzw. gastrointestinale Symptome die einzigen klinischen Zeichen einer mild verlaufenden HHV 7-Erkrankung sein. Sie treten aber häufig auch als Prodromi oder als Begleitsymptome eines Exanthema subitum- oder Mononukleose- ähnlichen Verlaufes einer HHV 7-Erkrankung auf. Patienten mit neurologischen Manifestationen im Rahmen einer HHV 7-Infektion hatten, abgesehen vom Auftreten eines Exanthems, vergleichsweise selten weitere Krankheitserscheinungen.

Verlaufsform	Patienten n =22	katarrhal. Prodromi	Komplikationen	medianes Alter (in Jahren)
Exanthema subitum- ähnlich	5	3	Fieberkrampf (n=2) purulente Otitis media (n=1) bakterielle (Super-)Infektion (n=5)	0,8
Mononukleose-ähnlich	6	1	z.B. Pneumonie, Sinusitis, Tonsillitis	6,5
Exanthema subitum- und Mononukleose-ähnlich	4	3	bakterielle (Super-)Infektion (n=1)	1,1
Neurologische Manifestation	2	0	bakterielle (Super-)Infektion (n=1)	1,5
Katarrhalischer Verlauf	3	-	(Viruspneumonie, n=1), (Asthmaanfall, n=1)	1,8
Sonstige	2	-	(erhöhte Anfallsfrequenz ?)	11,6

Tab.8: Übersicht über Anzahl, Alter und Komplikationen der Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion (n =22) in den verschiedenen Verlaufsformen

Das reine klinische Bild eines Exanthema subitums scheint nur einen kleinen Teil der HHV 7-Erkrankungen auszumachen. In knapp der Hälfte der Fälle trat das Exanthema subitum in Kombination mit Symptomen einer Mononukleose auf. Beide Formen kamen ausschließlich unterhalb einer Altersgrenze von ca. 2 Jahren vor. Das „reine“ klinische Bild einer Mononukleose beobachteten wir frühestens ab dem 3.Lebensjahr, in der Mehrzahl der Fälle erst im Grundschulalter.

	HHV 7- Primoinfektion			HHV 7- Reaktivierung	Sonstige
	(Gr. I)	< 2 Jahre (Gr. I a)	> 2 Jahre (Gr. I b)	(Gr. II)	
Exanthema subitum-ähnlich	5	5	-	-	-
Mononukleose-ähnlich	4	-	4	1	1
Exanthema subitum- und Mononukleose-ähnlich	2	2	-	2	-
Neurologische Manifestation	-	-	-	2	-
Katarrhalischer Verlauf	2	1	1	1	-
Sonstige	1	-	1	-	1

Tab.9: Übersicht über Vorkommen der verschiedenen HHV 7-Erkrankungsformen bei HHV 7-Primoinfektion (n=14) bzw. HHV 7-Reaktivierung (n=6)

4.7. PARAKLINISCHE VERÄNDERUNGEN

Neben der klinischen Beobachtung der Krankheitssymptome untersuchten wir verschiedene laborchemische Routineparameter (Blutbild mit Differenzierung, CrP, ASAT, ALAT) im Verlaufe der HHV 7-Erkrankung. Da die Blutentnahmen nicht zu festgelegten Zeitpunkten der Erkrankung, sondern nach Entscheidung des jeweiligen behandelnden Arztes erfolgten, existiert für die Patienten eine unterschiedliche Anzahl von laborchemischen Untersuchungen. Bei der statistischen Analyse wurden Leukozytenzahlen, Thrombozytenzahlen, relative und absolute Lymphozyten- und Granulozytenzahlen der akuten Krankheitsphase (1.-5. Krankheitstag) für jeden einzelnen Patienten mit den Werten im Krankheitsverlauf bzw. nach Rekonvaleszenz (6.-10. Krankheitstag) verglichen (? Tab.11). Bei Hämoglobin, Hämatokrit, Basophilen, Eosinophilen und Monozyten des Differentialblutbildes konnte keine krankheitstypische Veränderung im Krankheitsverlauf nachgewiesen werden.

Nur bei einzelnen Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion sahen wir zu Beginn der Erkrankung niedrig normale Thrombozytenzahlen, die dann im Verlauf anstiegen. Bei einem Patienten mit HHV 7-Primoinfektion trat kurzzeitig eine milde Thrombozytopenie (Patient 7) auf. Die statistische Analyse konnte diese Beobachtung nicht für die Gesamtheit der Patienten und auch für keine Untergruppe als krankheits-charakteristisch bestätigen.

Eine spezifische Veränderung der Leukozytenzahlen im Verlauf der HHV 7-Erkrankung konnte statistisch nicht nachgewiesen werden. Die Beteiligung einer bakteriellen Infektion am Krankheitsbild spiegelte sich in einem signifikanten Rückgang der Leukozytenzahlen nach der Rekonvaleszenz wieder ($p=0,04$).

Die differenziertere Betrachtung zeigte bei 9 von 14 Patienten mit mehr als 2 Blutbildbestimmungen zu Beginn der Erkrankung (1.-3. Krankheitstag) normale oder etwas erhöhte Leukozytenzahlen, in der Folge (3. - 7. Krankheitstag) kam es dann zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Abfall der Leukozytenzahlen, die sich im Rahmen der Rekonvaleszenz (6.-10. Krankheitstag) wieder erholten (? Tab.12). 2 Patienten (Patient 2 und 4) hatten im Verlauf ihrer HHV 7-Primoinfektion eine milde Leukozytopenie. Bei 5 der 14 Patienten zeigten die Leukozytenzahlen einen anderen als den oben geschilderten Verlauf. Dabei lag in 2 Fällen eine erhebliche Leukozytose im Rahmen einer bakteriellen Infektion vor, die sich unter der antibiotischen Behandlung normalisierte.

Abb.4 a:

Leukozytenzahlen im Verlauf bei HHV 7-Primoinfektion bzw. -Reaktivierung

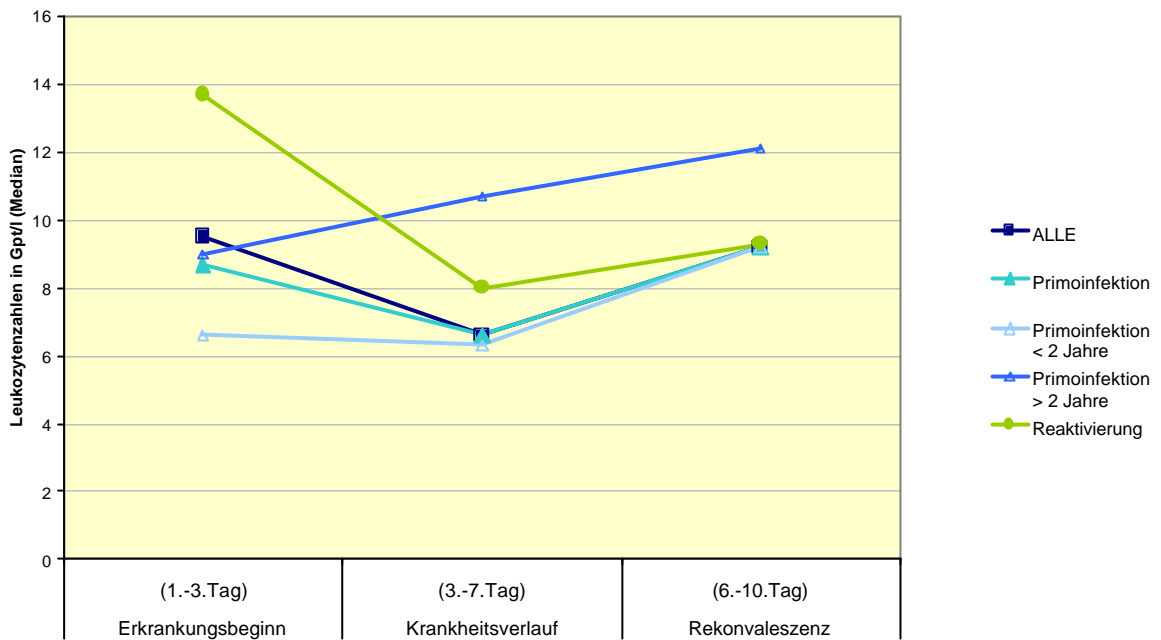
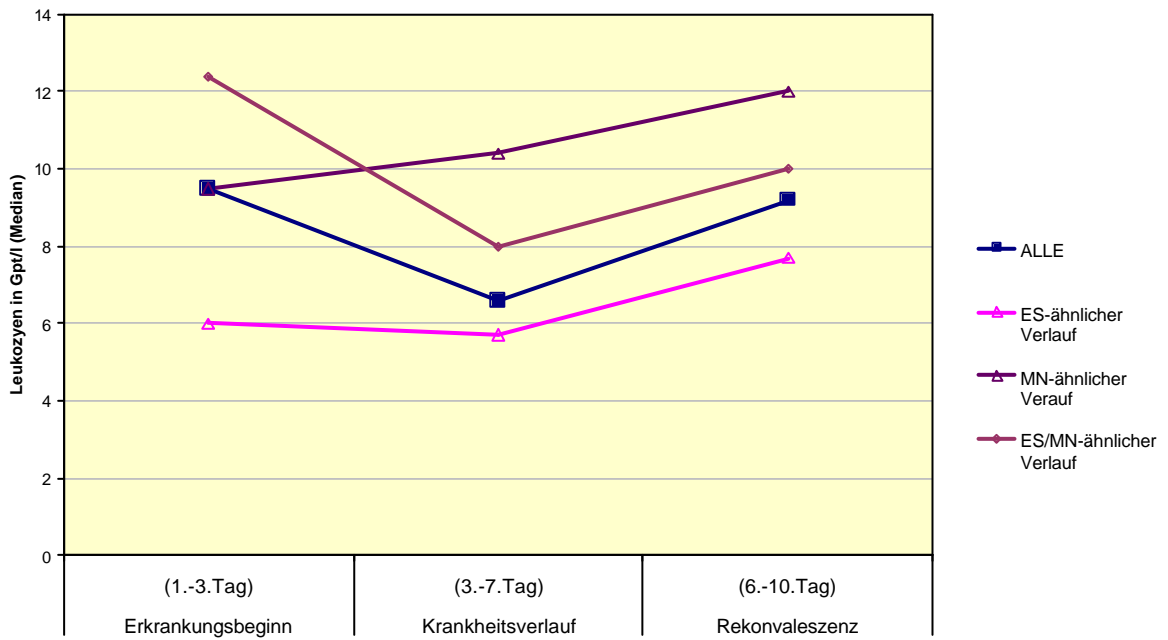


Abb.4 b:

Leukozytenzahl bei den verschiedenen Verlaufsformen einer HHV 7-Erkrankung



In Abbildung 4 a und 4 b ist die Veränderung der Leukozytenzahlen als Vergleich für die HHV 7-Primoinfektion und die HHV 7-Reaktivierung bzw. den Exanthema subitum- und den Mononukleose-ähnlichen Krankheitsverlauf dargestellt. Dabei fällt der etwas andere Verlauf der Leukozytenzahlen bei den Patienten mit Primoinfektion nach dem 2. Lebensjahr (Gruppe I b) bzw. mit Mononukleose-ähnlicher Krankheit auf. Dass beide Gruppen in gleicher Weise abweichen, erklärt sich dadurch, dass von den 6 Patienten mit Mononukleose-ähnlichem Verlauf 4 Patienten aus der Gruppe I b stammten (siehe auch Tabelle 9).

Im Verlauf der HHV 7-Erkrankung ließen sich bei der Gesamtheit aller Patienten Verschiebungen zwischen den Anteilen der Leukozytensubpopulationen nachweisen. Dabei war nach der ersten akuten Krankheitsphase ein signifikanter Anstieg der relativen Lymphozytenzahlen ($p < 0,001$) und absoluten Lymphozytenzahlen ($p = 0,003$) zu verzeichnen. Die relativen Granulozytenzahlen ($p < 0,001$) und absoluten Granulozytenzahlen ($p = 0,002$) zeigten ein gegenläufiges Verhalten. Kam es wie oben aufgeführt im Verlauf der HHV 7-Erkrankung zu einem Rückgang der Leukozytenzahl, resultierte dieser aus einer Absenkung der Granulozytenzahl.

Die niedrigsten absoluten Granulozytenzahlen beobachteten wir zwischen dem 3. und 6. Krankheitstag (siehe Tabelle 10), ohne dass dabei ein zeitlicher Zusammenhang mit dem Auftreten eines Exanthems hergestellt werden konnte. Auch bei HHV 7-Erkrankungen, die gänzlich ohne Hauterscheinungen verliefen, wurde ein Rückgang der Granulozytenzahlen verzeichnet. Eine Granulozytopenie ($< 1,4 \text{ Gpt/l}$) trat bei 6 Patienten auf.

Der Rückgang der relativen und absoluten Granulozytenzahlen war in der Gruppe der HHV 7-Primoinfektionen (I a) ($p=0,02$) und in der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen (II) ($p=0,03$) und damit bei allen Kleinkindern statistisch signifikant (? Abb.4 c). In der Gruppe I b konnte die Beobachtung statistisch nicht gesichert werden. Für 3 Verlaufsformen der HHV 7-Erkrankung ist die Entwicklung des relativen Granulozytenanteils am Differentialblutbild in Abbildung 4 d dargestellt.

Pat. Nr.	Alter in Monaten	K-tag bei BE	Exanthem-auftreten (K-tag)	Leukozyten in Gpt/l	Granulozyten in Gpt/l	Granulozyten in %	Lymphozyten in Gpt/l	Lymphozyten in %
1	8	5	7	6,3	1,3	20	4,2	67
2	9	3	-	3,3	0,6	19	2,2	68
3	10	3	4	5,0	0,9	19	3,6	72
5	13	3	6	4,2	1,2	29	2,5	60
6	14	6	-	5,4	1,8	33	3,4	64
7	14	5	5	8,0	1,7	21	5,7	71
8	14	6	-	9,5	1,4	15	7,8	82
9	62	10	-	11,6	6,1	53	4,5	39
10	99	4	-	6,3	4,2	66	1,6	25
11	117	1	-	7,6	6,1	80	1,5	20
12	125	5	-	6,6	3,4	50	1,7	26
13	127	9	-	8,8	4,0	46	3,9	44
14	252	5	1	7,1	3,2	45	2,9	41
15	14	5	7	4,7	1,9	41	2,3	48
16	15	10	2	7,7	2,6	34	4,6	60
17	21	9	1	9,7	4,9	51	3,8	39
18	22	5	-	4,4	0,8	19	3,2	74
19	22	6	-	10,6	2,6	39	5,9	54
20	30	8	-	5,3	2,6	49	2,3	43
21	23	6	-	6,1	2,2	29	4,0	65

Tab.10: Niedrigste absolute Granulozytenzahl bei den Patienten mit aktiver HHV 7- Infektion (n=20), im Krankheitsverlauf (K-Tag = Krankheitstag ist angegeben), mitaufgeführt sind Leukozyten- und Lymphozytenzahlen, Alter der Patienten (Pat.4 und Pat.22 sind wegen fehlender BB-Kontrollen im Verlauf nicht aufgeführt)

Abb.4 c:

Relativer Anteil der neutrophilen Granulozyten im Verlauf der HHV 7-Primoinfektion bzw. -Reaktivierung

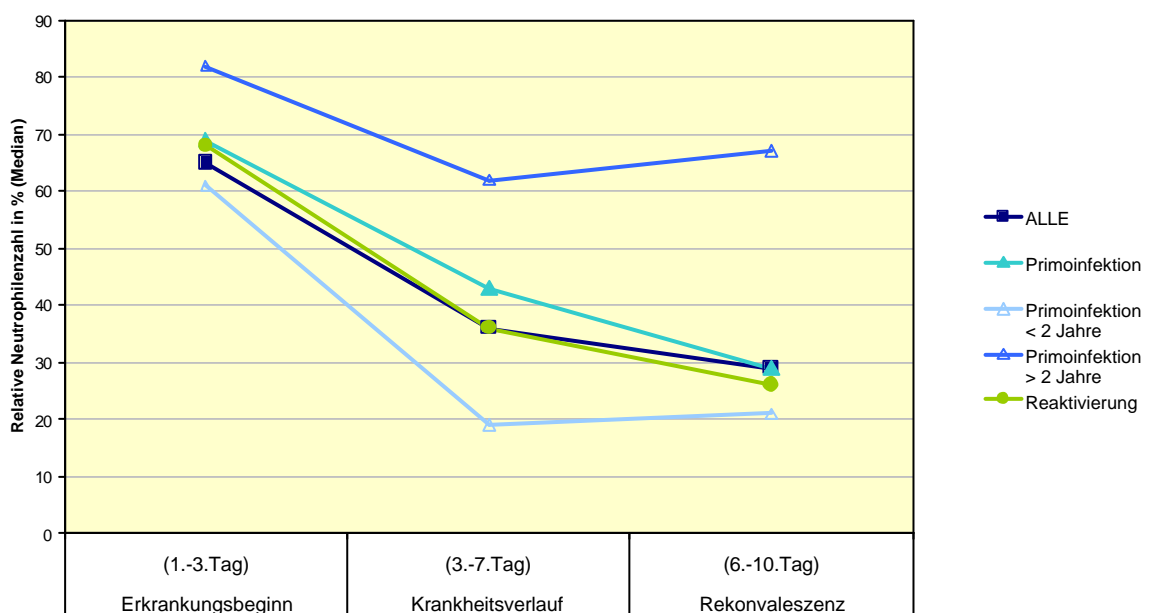


Abb.4 d:

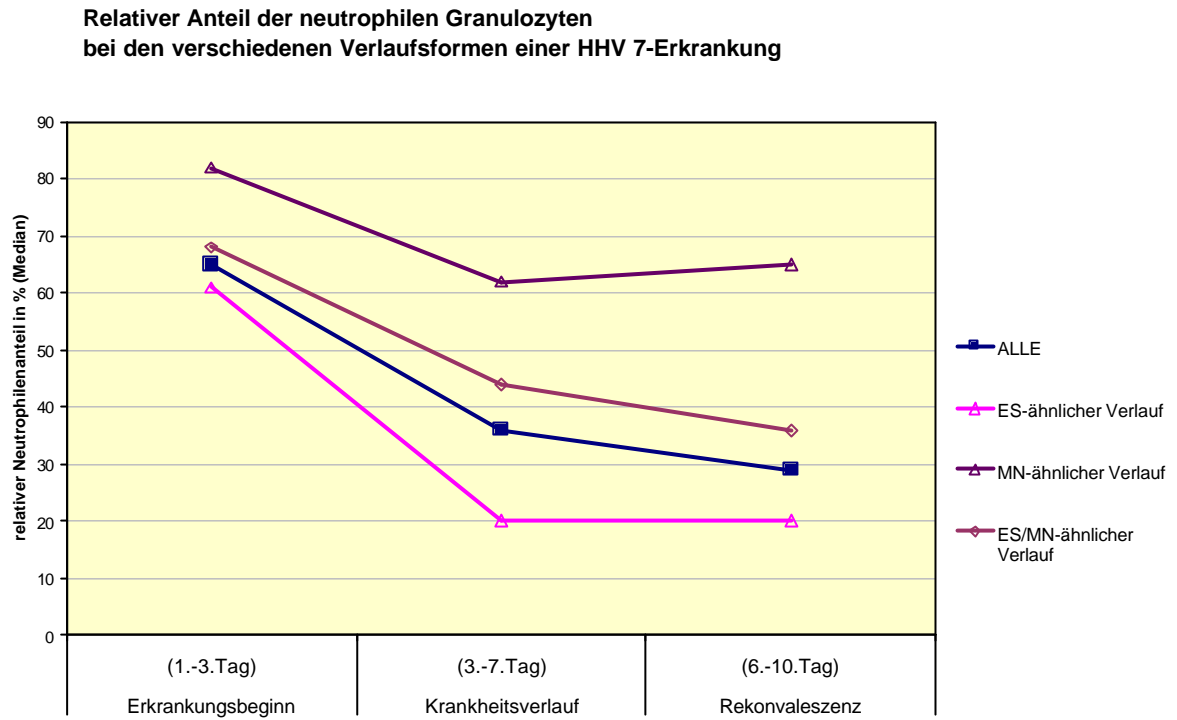
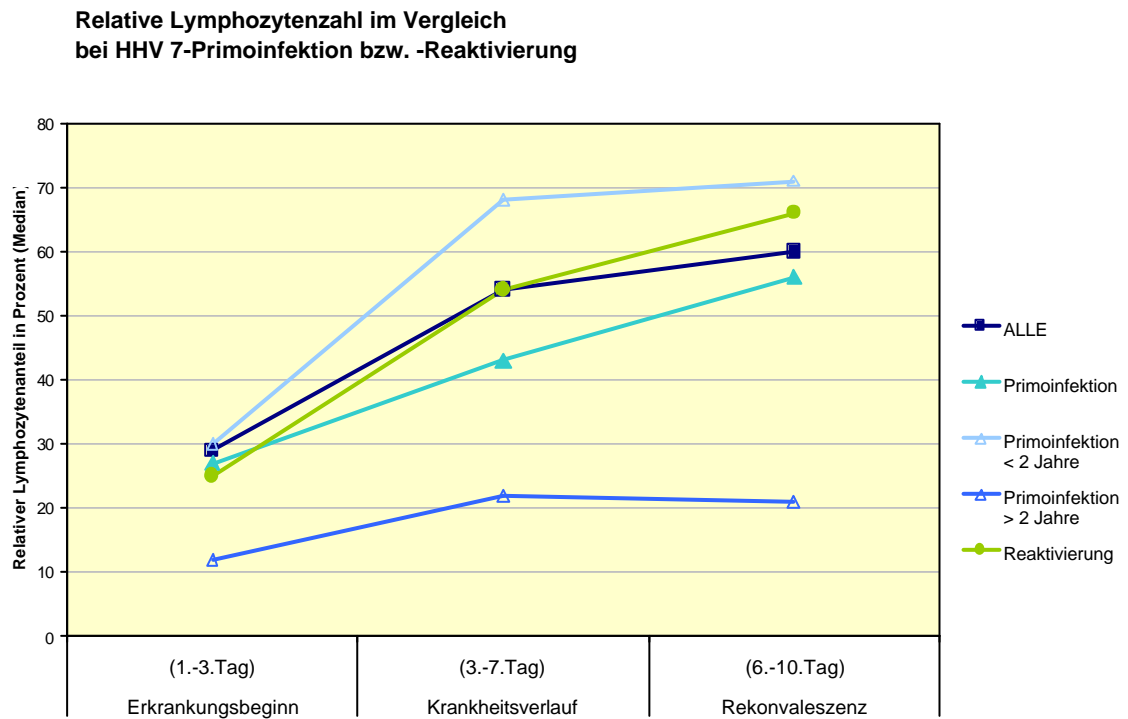


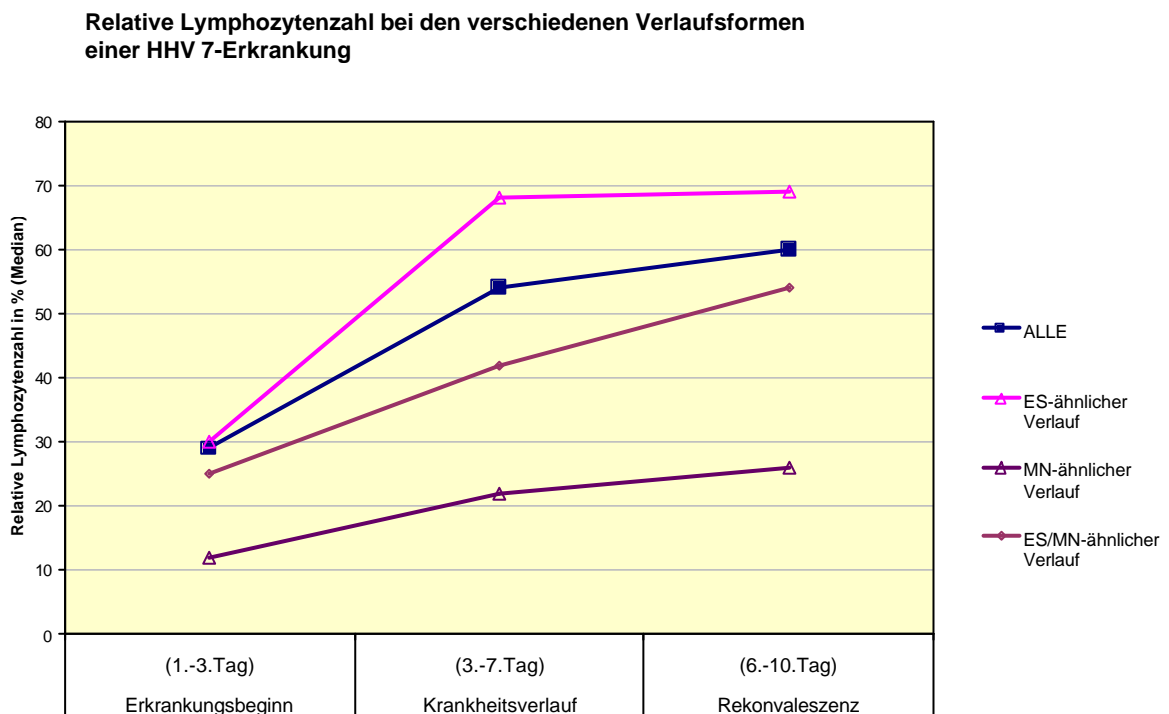
Abb.4 e:



Die Verschiebung der Leukozytensubpopulationen im Differentialblutbild zugunsten des Lymphozytenanteils ließ sich in der Gruppe (I a) der HHV 7-Primoinfektionen unterhalb des 2. Lebensjahres ($p=0,02$) und in der Gruppe (II) der HHV 7-Reaktivierungen ($p=0,03$) nachweisen (siehe Abb.4 e). In der Untergruppe I b erweist sich diese Beobachtung als nicht statistisch signifikant.

Auch bei 3 Verlaufsformen der HHV 7-Erkrankung findet sich ein Anstieg der relativen Lymphozytenzahlen (siehe Abb.4 f). Wobei auch hier die Patienten mit Mononukleose-ähnlichem Krankheitsverlauf in sofern eine Sonderrolle haben, als dass zwar ein geringer Anstieg des relativen Lymphozytenanteils zu beobachten ist, aber im Vergleich die Werte in einem deutlich niedrigeren Bereich liegen.

Abb. 4 f:



Wir beobachteten bei den Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion unterhalb des 2. Lebensjahres zwischen dem 3. und 6. Tag der Erkrankung eine relativ krankheitsspezifische Blutbildkonstellation: Granulozytopenie mit konsekutiver Lymphozytenvermehrung. Dieser Befund trat unabhängig davon auf, ob die Erkrankung mit oder ohne Exanthem verlief. Bei den Patienten jenseits des Kleinkindesalters blieben die Granulozytenzahlen im oberen Normalbereich, bei gleichzeitig nur geringem Anstieg der Lymphozyten, daraus resultierte kein charakteristischer Blutbildbefund.

Bei 9 der 22 Patienten lag zusätzlich zu der HHV 7-Erkrankung noch eine Infektion mit einem anderen Erreger vor. Die Beteiligung eines bakteriellen Erregers am Krankheitsbild spiegelte sich anhand der Erhöhung der für eine bakterielle Infektion typischen Entzündungsparameter (CrP, Leukozytenzahl) wieder. So wurde eine CrP-Erhöhung über 50 mg/l auch ohne Nachweis eines bakteriellen Erregers als bakterielle Zweitinfektion gewertet. Nicht zuletzt durch die Mehrfachinfektionen war die Interpretation einer möglicherweise charakteristischen Laborparameterkonstellation bei einer akuten HHV 7-Infektion erschwert. Die obenaufgeführten Veränderungen im Differentialblutbild im Verlauf einer HHV 7-Erkrankung fanden sich jedoch in gleichem Maße bei den Patienten, die sich mit mehr als einem Erreger auseinandersetzen. Bei den Kindern mit Hepatomegalie im Rahmen eines Mononukleose-ähnlichen Krankheitsverlaufes ergab sich anhand der Leberwerte (ASAT, ALAT) kein Anhalt für eine relevante Leberzellschädigung und damit keine Zeichen einer Hepatitis.

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden die virologischen Daten einer Gruppe von 551 wegen einer akuten meist fieberhaften Infektion oder der Exazerbation einer chronischen Krankheit stationär behandelten Kindern und Jugendlichen aus dem Einzugsgebiet der Klinik im nordöstlichen Teil von Mecklenburg und aus ganz Vorpommern retrospektiv ausgewertet. Dabei wurden anhand der HHV 7-Antikörperbefunde zunächst die HHV 7-Seroprävalenzraten in den einzelnen Altersstufen für die oben genannte Region dargestellt und für einen Vergleich mit bisher bekannten seroepidemiologischen Daten herangezogen, um selektionsbedingte oder regionale Unterschiede zu erkennen.

Im Anschluss wurden die HHV 7-Befunde hinsichtlich des Vorliegens von aktiven HHV 7-Infektionen analysiert, mit dem Ziel Krankheitsmanifestationen bzw. Krankheitsverläufe im Rahmen von HHV 7-Erkrankungen immunkompetenter Patienten zu beschreiben. Von den Daten der Patienten, die die Nachweiskriterien für eine aktive HHV 7-Infektion erfüllten, gingen die klinische Symptomatik, Krankheitsverlauf, Paraklinik und mikrobiologische Befunde in die weitere Untersuchung ein.

Hieraus erfolgte eine Sammlung der beobachteten Krankheitsmanifestationen mit kurzer Schilderung der einzelnen Krankheitsverläufe, ein Vergleich der HHV 7-Erkrankungen in der Gruppe der HHV 7-Primoinfektionen mit denen in der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen und abschließend der Versuch einer Einordnung der häufiger beobachteten klinischen Bilder in 4 Verlaufsformen.

Das humane Herpesvirus 7 ist ein ubiquitär vorkommendes Virus und der überwiegende Teil der Bevölkerung erlangt seine Immunität im Kleinkindesalter beginnend ca. mit dem 6. Lebensmonat nach dem Verlust der schützenden maternalen Antikörper. Der Zeitraum mit dem größten Risiko für eine Ansteckung mit dem HHV 7 liegt mit einigen regionalen Unterschieden meist zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr; danach sind 60-80 % der Kinder immun. Seroepidemiologische Untersuchungen zeigen weltweit Durchseuchungsraten im Erwachsenenalter von minimal 60, häufiger von 80-96 % [52, 88, 103, 105].

Die Ergebnisse der serologischen Daten von den Kindern und Jugendlichen aus der Region Nordostdeutschland stimmen im Wesentlichen mit den vorher zitierten überein. Bis zum 5. Lebensmonat reduziert sich der Prozentsatz der Säuglinge mit mütterlichen Antikörpern von 70 bis auf 5 %. Anders als in der Studie von Wyatt et al. (1991) wo die ersten HHV 7-

Primoinfektionen erst ab dem 15. Lebensmonat auftraten, beobachteten wir in Übereinstimmung mit Huang et al. (1997), dass bereits 30 % der Kinder bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres eine HHV 7-Infektion durchgemacht haben [52, 105]. Der stärkste Anstieg der Seroprävalenz und damit der Zeitraum mit dem größten Risiko für eine Ansteckung mit dem HHV 7 liegt, den oben zitierten Daten entsprechend, zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr, danach sind ca. 65 % der Kinder immun. In den folgenden Jahren sind die Kumulationsraten niedrig. Im Unterschied zu den aktuellen Daten wurde in der von Wiersbitzky et al. (1995) publizierte Untersuchung zur HHV 7-Seroprävalenz bei Kindern und Jugendlichen aus der Region Nordostdeutschland eine Durchseuchungsrate von mehr als 60 % erst in der Altersklasse ab 5 Jahren erreicht [103]. Im frühen Erwachsenenalter liegt die Durchseuchungsrate dann übereinstimmend knapp über 80 %, was im weltweiten Vergleich eher dem unteren Durchschnitt entspricht. Damit kann ca. 1/5 der Bevölkerung Nordostdeutschlands eine HHV 7-Primoinfektion auch noch im Erwachsenenalter durchmachen; das ist mehr, als bei HHV 6 [29, 52, 101, 103, 112].

Im Vergleich zu HHV 6 steigt damit auch das Risiko pränataler Infektionen durch eine HHV 7-Primoinfektion der Mutter während der Schwangerschaft. Intrauterine HHV 6-Transmissionen wurden mehrfach durch das Vorkommen von HHV 6-DNA im Nabelschnurblut von Neugeborenen oder in Geweben bei der Obduktion von Feten nachgewiesen, aber nur in Einzelfällen wurde gleichzeitig eine Schädigung oder Erkrankung des Kindes gefunden [1, 8, 100]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist das pathogene Potential der intrauterinen HHV 6 bzw. HHV 7-Infektion noch unbekannt. Dabei könnte es eine Rolle spielen, ob die intrauterine Infektion Folge einer Primoinfektion oder einer Reaktivierung bei der Mutter ist, außerdem hängt das Ausmaß der fetalen Schädigung vom Zeitpunkt der Infektion während der Schwangerschaft ab.

Neben dem hohen Maß an genetischer Übereinstimmung zwischen dem humanen Herpesvirus 6 und 7 scheinen auch die Erkrankungen gewisse Parallelitäten aufzuweisen [12, 43, 79]. Jedoch existieren auch Unterschiede, so findet die HHV 7-Infektion in der Regel etwas später und meist auch erst nach der HHV 6-Primoinfektion statt [20, 52, 105]. Die Ursache für das zeitigere Auftreten der HHV 6-Infektion ist nicht geklärt. Untersuchungen haben gezeigt, dass HHV 7 im Vergleich sogar deutlich häufiger als HHV 6 aus dem Speichel der Personen, die Antikörper gegen das jeweilige Virus besitzen, zu isolieren ist [45, 49]. Dieses regelmäßige Vorkommen der beiden humanen Herpesviren im Speichel Erwachsener macht

eine horizontale Transmission von den Eltern auf ihr Kind am wahrscheinlichsten. Der Vergleich der HHV 7-Restriktionsprofile von Mitgliedern 6 japanischer Familien mit bis zu 3 Generationen stützt diese These [88]. Als seltenere Infektionsquellen kommen Muttermilch bzw. Cervixsekret in Frage [44, 70]. HHV 6- und HHV 7-IgG werden bei positivem Antikörperstatus der Mutter in gleichem Maße transplazentar auf den Fetus übertragen [69]. Dass die HHV 6-Infektion bei den meisten Kindern vor der HHV 7-Infektion auftritt, kann auch nicht durch einen zeitlich versetzten Verlust der maternalen Leihimmunität erklärt werden, da sogar Hinweise vorliegen, dass HHV 6-Antikörper länger als HHV 7-Antikörper persistieren [52].

In unserer Untersuchung konnte die Analyse der HHV 7-Befunde bei 22 der 551 Patienten eine aktive HHV 7-Infektion verifizieren. In 20 Fällen konnten wir weiter zwischen HHV 7-Primoinfektion und HHV 7- Reaktivierung unterscheiden. Eine Altersgrenze wurde im Gegensatz zu den wenigen anderen Studien zum HHV 7-Krankheitsbild [20, 30, 84, 95] bewusst nicht festgelegt, um auch die selteneren späten HHV 7-Erkrankungen mit möglicherweise differentem Krankheitsbild zu erfassen.

In dieser Studie liegt das mediane Alter der Patienten mit HHV 7-Primoinfektion mit 14,4 Monaten etwas niedriger als das mediane Alter in einer japanischen (17,1 Monate) und deutlich unter dem medianen Erkrankungsalter einer amerikanischen Untersuchung (26 Monate) [20, 95]. Die alleinige Betrachtung des medianen Alters spiegelt nicht die großen Altersunterschiede wieder: so ist unser jüngster Patient mit HHV 7-Primoinfektion 8 Monate und unsere älteste Patientin mit HHV 7-Primoinfektion 21 Jahre alt. Insgesamt liegt das Alter von 6 Patienten mit HHV 7-Primoinfektion deutlich jenseits des bei HHV 7-Infektion normalerweise erwarteten Alters. Unter dem Verdacht, dass die HHV 7-Erkrankung nicht in jedem Alter gleich verläuft, wurden die Säuglinge und Kleinkinder mit HHV 7-Primoinfektion bei der Auswertung der Daten getrennt von den Jugendlichen mit HHV 7-Primoinfektion in 2 verschiedenen Untergruppen betrachtet:

Gruppe I a (Alter < 2 Jahre, n = 8) und Gruppe I b (Alter > 2 Jahre, n = 6).

5 der 8 Kleinkinder (62,5 %) mit HHV 7-Primoinfektion (Gruppe I a) hatten bereits eine HHV 6-Infektion durchgemacht. Die 3 Patienten ohne HHV 6-Immunität zeigten einen Exanthema subitum-ähnlichen Krankheitsverlauf. Dieses widerspricht der Vermutung einiger Autoren, dass eine HHV 7-Primoinfektion nur indirekt über die Reaktivierung der latenten HHV 6-Infektion dieses Krankheitsbild verursachen kann [54]. Überraschenderweise ließen

sich nur bei einem der 4 untersuchten Patienten aus der Gruppe I b HHV 6-IgG-Antikörper nachweisen. Der niedrige Anteil von Patienten mit HHV 6-Antikörpern ist einerseits durch die lückenhaften Daten bedingt (von 2 der insgesamt 6 Patienten liegen keine Daten vor) und andererseits bei der geringen Patientenzahl für diese Altersklasse auch nicht repräsentativ. Eine weitere Ursache könnte die im Gegensatz zur HHV 7-IgG-Seroprävalenz beschriebene Abnahme der HHV 6 – Antikörpertiter mit steigendem Lebensalter nach einem Maximum bei den 2-jährigen sein [18, 89].

Nach der Primoinfektion verbleibt das HHV 7 wie alle Herpesviren im Körper und führt zu einer latenten Infektion. Als Persistenzorte sind T-Lymphozyten des peripheren Blutes, das ZNS und die Speicheldrüsen bekannt. Letztere scheiden das infektiöse Virus aus [13, 24, 43, 49, 60, 72, 104, 111]. Unter bestimmten Konditionen, z.B. durch eine andere Virusinfektion oder unter einer immunsuppressiven Behandlung, kann es zu einer Virusreaktivierung kommen [26, 59, 41]. Die Häufigkeit einer HHV 7-Infektion bei knochenmarkstransplantierten Patienten rangiert danach zwischen 53 % - 57 %, nach Nierentransplantation zwischen 0 - 46 % [41]. Bei der resultierenden klinischen Symptomatik lassen sich direkte klinische Manifestationen wie Fieber, ein verzögertes Ansteigen der Neutrophilen, Hepatitis oder Enzephalitis von indirekten Effekten, die aus der Triggerung von immunologischen Phänomenen oder der Aktivierung anderer Herpesviren resultieren, unterscheiden [15, 22, 25, 26, 47].

Bei Immunkompetenten wurden nach unserer Kenntnis bisher nur serologisch HHV 7-Reaktivierungen nachgewiesen (4-facher Titeranstieg), ohne dass in diesem zeitlichen Rahmen Krankheitsmanifestationen beobachtet wurden [52]. Die bisher berichteten 5 Fälle traten zwischen dem 4. und 5. Lebensjahr auf. In unserer Studie wird somit erstmalig über 6 immunkompetente Kinder mit klinischer Symptomatik im Rahmen einer HHV 7-Reaktivierung berichtet. Das mediane Alter der Patienten mit einer HHV 7-Reaktivierung ist mit 1,8 Jahren geringer als bei den oben zitierten. Der zeitliche Abstand zu der HHV 7-Primoinfektion ist nicht bekannt. Eventuell gilt für das HHV 7 ähnliches wie für das Varizella-Zoster-Virus, wo eine besonders frühe Varizellenerkrankung zu einem frühzeitigen Auftreten eines Herpes zoster disponiert [73].

In Leukozyten und im Speichel lässt sich nach der Primoinfektion bei dem überwiegenden Teil der Bevölkerung HHV 7-DNA als Ausdruck der lebenslangen latenten Infektion nachweisen. Dabei existieren interindividuelle Unterschiede in der Viruslast („low producer“

und „high producer“), die für die jeweilige Person aber über die untersuchten Zeiträume konstant blieben [13, 43, 45, 49, 60, 89, 104]. Bei dem Teil der Patienten unserer Studie, der bereits zu Beginn der akuten Erkrankung HHV 7-IgG-Antikörper besaß, konnten wir in 66 % der Fälle HHV 7-DNA in den Leukozyten nachweisen.

Die Ursache für das seit der Entdeckung des HHV 7 vor 13 Jahren bis zum jetzigen Zeitpunkt zu einem großen Teil noch unbekanntes Spektrum der insbesondere bei HHV 7-Reaktivierungen möglichen klinischen Manifestationen liegt sicher in der anfangs noch aufwendigen und nicht einfach zu interpretierenden Diagnostik. Die Diagnose „aktive HHV 7-Infektion“ und die weitere Differenzierung zwischen „HHV 7-Primoinfektion“ bzw. „HHV 7-Reaktivierung“ ist meist nur durch die Kombination mehrerer Methoden möglich [52].

Schwierigkeiten ergeben sich im Wesentlichen daraus, dass die Virus-DNA auch bei einer latenten HHV 7-Infektion regelmäßig im Blut nachweisbar ist. Eine aktive Infektion gilt als gesichert, wenn HHV 7-DNA mittels PCR in einer zellfreien Körperflüssigkeit nachgewiesen wird (Serum, Plasma, Liquor). Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass der Nachweis der HHV 7-DNA im Serum nur in etwa der Hälfte aller Fälle gelingt; dieses bedeutet eine hohe Anzahl falsch negativer Befunde [30]. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der Tatsache begründet, dass die Freisetzung des Erregers aus den Leukozyten, wie für das HHV 6 bereits gezeigt werden konnte, nur in bestimmten Phasen der Infektion erfolgt [3, 81]. Die Isolierung des HHV 7 ist ebenfalls beweisend für eine aktive Infektion, ist aber technisch schwierig und zeitaufwendig [52, 64].

HHV 7-spezifische IgM- und IgG-Antikörper werden meist mit dem ELISA oder dem indirekten Immunfluoreszenztest nachgewiesen. Eine HHV 7-Primoinfektion lässt sich allein mit einer dieser Methoden durch den Nachweis einer Serokonversion dokumentieren. Die Diagnosestellung erfolgt somit retrospektiv und es ist häufig schwierig, die dafür notwendige 2.Probenentnahme in einem Abstand von 8-14 Tagen durchzuführen. Das Vorliegen von HHV 7-IgM-Antikörpern gilt als relativ sicherer Beweis für eine HHV 7-Primoinfektion. Allerdings können IgM-Antikörper selten auch bei HHV 7-Reaktivierungen nachgewiesen werden. Andererseits bilden manche Menschen bei einer Primoinfektion kein oder extrem wenig (d.h. niedrig-titriges) IgM, sodass es dem Labornachweis entgeht.

Zur Unterscheidung zwischen Primoinfektion und Reaktivierung bei Nachweis des HHV 7-Genoms im Serum ist der HHV 7-Antikörperstatus zu Beginn der Erkrankung heranzuziehen. Liegen zu diesem Zeitpunkt bereits Antikörper vor, handelt es sich um eine

Virusreaktivierung. Eine andere Möglichkeit ergibt sich aus der Tatsache, dass das HHV 7 erst mit der Latenzzeit von ca. 8 Tagen nach Beginn der Erkrankung mit dem Speichel ausgeschieden wird. So gilt das Vorhandensein von HHV 7-DNA im Serum oder in Leukozyten nicht aber im Speichel als Nachweis einer HHV 7-Primoinfektion [30]. Können die virologischen Untersuchungen erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung (nach 7.Krankheitstag) erfolgen, so ist eine sichere Differenzierung zwischen Primoinfektion und Reaktivierung nicht mehr möglich.

Wir beobachteten einige Patienten, bei denen ohne nachweisbare HHV 7-Immunität zu Beginn der Erkrankung HHV 7-DNA in den Leukozyten nachgewiesen wurde, ohne dass es im Verlauf zu einer Serokonversion kam. Ein Grund dafür ist sicher ein häufig zu früher Zeitpunkt der 2.Probenentnahme. Vor dem 7.Tag der Erkrankung ließ sich bei keinem Patienten eine Serokonversion nachweisen. Ob es andererseits Menschen gibt, die die Infektion ohne Ausbildung eines messbaren HHV 7-Antikörpertiters durchmachen, ist bisher nicht bekannt.

Neben der aktiven HHV 7-Infektion liegt bei knapp der Hälfte aller Patienten eine Doppel- bzw. Mehrfachinfektionen vor. Dabei handelt es sich in 9 Fällen um Bakterien und in 5 Fällen um Viren. Die Schwierigkeit, die sich aus dem Vorliegen von Zwei- bzw. Mehrfachinfektionen ergab, war die Zuordnung der Krankheitsmanifestationen zu einem der Erreger. Da ein Ausschließen dieser Patienten aus der Studie zu einem eingeschränkten Spektrum aller durch HHV 7 verursachten Effekte führen könnte, wurden alle Krankheitsmanifestationen bei aktiver HHV 7-Infektion betrachtet. Die Zuordnung der verschiedenen Symptome zu dem anderen Erreger erfolgte nur, wenn sie mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausschließlich allein durch jenen verursacht wurden, z.B. Gastroenteritis und Salmonella enteritidis. Bestand kein derart klarer Zusammenhang, wurde die Symptomatik als potentiell durch HHV 7 verursacht betrachtet.

Zudem ist das Vorliegen von Mischinfektionen im Kindesalter nicht ungewöhnlich; so werden beispielsweise bei Infektionen der oberen Atemwege (Pharyngitis, Bronchitis etc.) oder akuter Gastroenteritis regelmäßig mehr als ein Erreger gefunden. Häufig geht die virale Infektion einer bakteriellen (Super-) Infektion voraus. Durch virusbedingte Schleimhautaffektionen werden Eintrittspforten eröffnet, die den Bakterien ein Eindringen erleichtern.

In einer Reihe von in-vitro-Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass das HHV 7 wie auch die anderen β -Herpesviren vielfältige immunmodulatorische Eigenschaften besitzt und damit mit großer Wahrscheinlichkeit auch in der Lage ist, die Verlaufsform bzw. den Schweregrad anderer Infektionserkrankungen entscheidend zu beeinflussen [7, 27, 71, 76, 78]. Dabei lassen sich die in vitro beobachteten Effekte auf Grund der Komplexität des menschlichen Abwehrsystems nicht einfach auf die Verhältnisse in vivo übertragen. So führen z.B. die Interaktionen zwischen dem HHV 7 und dem HIV bei der Konkurrenz um den gemeinsamen zellulären CD 4-Rezeptor in vivo nicht wie in vitro zu einer Reduzierung der HIV-1- bzw. HHV 7-Viruslast [31, 42, 59, 65, 77].

Bei transplantierten Patienten wurde eine erhöhte Disposition zu Superinfektionen bei vorangehender Infektion mit Vertretern aus der Gruppe der β -Herpesviren gefunden. Eine CMV-Infektion bewirkt bei diesen Patienten eine weitere Verstärkung der Immunsuppression; daraus resultieren Superinfektionen durch Bakterien oder Pilze [41]. Für HHV 6-Infektionen differieren die Ergebnisse der vorliegenden Studien in Bezug auf eine Assoziation zu Pilzinfektionen [35, 40]. Andererseits stellte sich die HHV 6-Seronegativität vor einer Transplantation als Risikofaktor für invasive Pilzinfektionen heraus [40]. Im Kontrast dazu wurde bei der HHV 6-bedingten Immundysfunktion bisher keine Häufung bakterieller Superinfektionen gefunden [35]. Für das HHV 7 liegen zu diesem Aspekt noch keine Daten vor, jedoch sind auf Grund des engen Verwandtschaftsverhältnisses mit den anderen Mitgliedern der β -Herpesvirus-Subfamilie ähnliche Mechanismen anzunehmen. Inwieweit diese Erkenntnisse auf immunkompetente Patienten übertragbar sind, ist unklar.

Da das Immunsystem im Kleinkindesalter jedoch einem gewissen Lernprozess unterliegt und somit noch nicht voll ausgereift ist, könnte ein durch eine HHV 7-Infektion beeinträchtigtes Immunsystem durchaus anfälliger gegenüber anderen Erregern sein. Allerdings war die zeitliche Abfolge in der die unterschiedlichen Infektionen bei unseren Patienten auftraten und damit die Frage nach Simultan- oder Superinfektion nicht zu klären, da der Nachweis der Erreger zeitgleich zu Beginn der Erkrankung bzw. bei der stationären Aufnahme erfolgte.

Die Patienten mit einer HHV 7-Reaktivierung setzten sich im Vergleich zu den Patienten mit einer HHV 7-Primoinfektion prozentual häufiger mit mehr als einem Erreger auseinander (83,3% versus 35,7 %). Als Ursache dafür kommt sowohl das Vorangehen einer anderen Infektion mit der Folge einer kurzzeitigen Schwächung der allgemeinen Abwehrlage und Begünstigung einer Virusreaktivierung, als auch umgekehrt eine durch die HHV 7-

Reaktivierung bedingte Alteration des Immunsystems mit nachfolgender (Super-) Infektion in Frage.

Ein klassisches Beispiel für eine Infektion, die eine transitorische Schwächung des zellulären Abwehrsystems bewirkt und damit eine Gelegenheit zur Reaktivierung latenter Infektionen bietet, sind die Masern. Suga et al. (1992) fanden bei 18 von 50 Kindern (40 %) einige Wochen nach ihrer Masern-Primoinfektion mit einem signifikanten Anstieg der HHV 6-Antikörpertiter Zeichen für die Reaktivierung einer latenten HHV 6-Infektion [82]. In einigen Fällen gelang die Virusisolierung aus den Lymphozyten. Der HHV 7-Reaktivierung 10 Wochen nach einer Masernerkrankung (Patientin 16) liegt aller Wahrscheinlichkeit die gleiche Ätiologie zugrunde.

Eventuell treten einige Krankheitsbilder nur durch eine Kombination von Infektionen bestimmter Erreger auf [85]. So beobachteten wir 2 ähnliche Krankheitsverläufe einer ausgeprägten zervikalen Lymphadenitis mit beginnender Einschmelzung. In beiden Fällen lag eine Zweifachinfektion durch HHV 7- und β -hämolyzierende Streptokokken der Gruppe A vor.

Bei den 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion beobachteten wir kein einheitliches Krankheitsbild. Die Symptome betrafen den Respirationstrakt, lymphatische Organe, die Haut, das ZNS und den Gastrointestinaltrakt. Am Beginn der Erkrankung stand in der Regel ein rascher Fieberanstieg zunächst meist ohne weitere klinische Zeichen für eine akute Infektion oder mit katarrhalischen Prodromi. Sortiert in einer Reihe mit abnehmender Häufigkeit traten Pharyngitis, Fieber, Lymphknotenschwellungen, makulopapulöse Exantheme, Herpangina/Nagayama-Papeln, Rhinitis, Zeichen einer akuten respiratorischen Erkrankung, Splenomegalie, neurologische Symptome, eitrige Angina, Otitis media, Erbrechen, Hepatomegalie, Diarrhoe und Sinusitis auf. Als Komplikation kam es bei mehr als einem Fünftel der Patienten (22,7 %) zu bakteriellen (Super-) Infektionen in Form von Pneumonien, Sinusitis und purulenter Otitis.

Dabei unterschieden sich die Art und Häufigkeit der Krankheitsmanifestationen bei HHV 7-Primoinfektion (Gruppe I, n = 14) nicht signifikant von denjenigen bei HHV 7-Reaktivierung (Gruppe II, n = 6). Das Exanthema subitum mit 3 (-5) Tage hohem Fieber, kritischer Entfieberung innerhalb weniger Stunden, während der Fieberphase Zeichen einer erhöhten zentralnervösen Irritabilität (nicht selten Fieberkrämpfe) und Auftreten eines stammbetonten Exanthems nach der Entfieberung war zunächst ausschließlich als „typische“ Manifestation

einer HHV 6-Erkrankung bekannt. Aber bereits vor knapp 50 Jahren, ohne Kenntnis der Ätiologie dieses Krankheitsbildes, wurde von Möbus et al. (1959) beobachtet, dass einige Kinder mehr als einmal eine Exanthema subitum- Erkrankung durchmachen [67]. Nunmehr gilt auch als gesichert, dass auch das HHV 7 das klinische Bild eines Exanthema subitum hervorrufen kann, die bisher einzige bekannte Assoziation zu einem bestimmten Krankheitsbild [5, 90, 95].

Das Auftreten von unspezifischen katarrhalischen gastrointestinalen und Respirationstrakterkrankungen mit nur leichtem oder ganz ohne Fieber und ohne die Ausbildung eines Exanthems während einer HHV 7-Infektion wurde ebenfalls beschrieben [20]. Weiterhin beobachtet wurden Einzelfälle von Hepatitis [48], ein Mononukleosis-like-Syndrom [19], das klinische Bild einer chronischen EBV-Infektion mit hämatophagozytischem Syndrom [55], eine akute infantile Hemiplegie [94] und eine fatale Enzephalitis [11].

Weitgehend ähnelt das Krankheitsspektrum der für die HHV 7-Erkrankung beschriebenen Krankheitsmanifestationen dem für die HHV 6-Infektion bekannten. Das Exanthema subitum stellt die charakteristischste, aber wohl nicht die häufigste Manifestation einer HHV 6 Infektion dar [107]. Breese Hall et al. (1994) beobachteten in einer prospektiven Studie mit 160 HHV 6-primoinfizierten Patienten nur in 17 % der Fälle dieses Krankheitsbild. Deutlich häufiger waren Erkrankungen des oberen Respirationstraktes mit 41 % und gastrointestinale Symptome bei einem Drittel der Patienten [17]. Die meisten initialen HHV 6-Infektionen bei sonst gesunden Kindern verlaufen benigne. Komplikationen können verschiedene Organsysteme betreffen. Mit Abstand am häufigsten sind Fieberkrämpfe, aber auch andere Störungen des zentralen Nervensystems wie Meningitis [51], Enzephalitis [6, 21, 39, 53] oder „Enzephalopathie“ treten auf. In Einzelfällen wurden Manifestationen wie Arthritis [17], Hepatitis [4], Granulo- und Thrombozytopenie [17, 99] und ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild [2] beobachtet. Jedoch geht man sowohl bei HHV 6 als auch bei HHV 7 davon aus, dass die Mehrzahl der Kinder ihre Immunität subklinisch als sogenannte „stille Feiung“ erwirbt.

Fieber als eines der häufigsten klinischen Symptome trat bei 81,8 % aller unserer Patienten mit HHV 7-Erkrankung auf und hielt durchschnittlich 3,1 Tage (Range 0-7 Tage) an. Die durchschnittliche maximale Körpertemperatur lag bei 39,2 ° C (Range 37,3- 40,5°C). Diese Werte liegen in einem ähnlichen Bereich wie bei 22 japanischen Patienten mit HHV 7-

Primoinfektion, wo die durchschnittliche maximale Körpertemperatur 38,9 °C und die Fieberdauer im Mittel 2 Tage betrug [95]. Bei einer Untersuchung von 8 amerikanischen Patienten mit HHV 7-Primoinfektion lag die durchschnittliche maximale Körpertemperatur mit 39,8 °C etwas höher [20]. Die Fallzahlen in allen vorliegenden Studien sind klein, wodurch Unterschiede in der Patientenselektion besonders zum Tragen kommen.

Zwischen der Gruppe der HHV 7-Primoinfektionen und der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der Fiebertage (Gruppe I 2,6 Tage/ Gruppe II 4,0 Tage) bzw. der durchschnittlichen Fieberhöhe (Gruppe I 39,1° C/ Gruppe II 39,5°C). Alle Kinder der Gruppe I a (HHV 7-Primoinfektion < 2 Jahre) hatten im Verlauf ihrer Erkrankung Fieber, aber nur die Hälfte der Patienten der Gruppe I b (HHV 7-Primoinfektion > 2 Jahre) (Differenz ist nicht statistisch signifikant, $p = 0,55$). Insgesamt trat bei den Kleinkindern mit aktiver HHV 7-Infektion häufiger Fieber auf als bei den jugendlichen Patienten. Dieser gegenläufige Zusammenhang zwischen Patientenalter und Fieber war statistisch signifikant ($p = 0,024$).

Knapp die Hälfte der Patienten (10 von 22) entwickelte im Krankheitsverlauf ein Exanthem. Im Gegensatz zu manchen anderen durch Herpesviren hervorgerufenen Hauterscheinungen wie Varizellen, Herpes zoster, Herpes labialis, wo eine Diagnosestellung allein anhand des charakteristischen Hautbildes möglich ist, handelte es sich um uncharakteristische Exantheme, wie sie auch bei HHV 6-, CMV-, EBV-, Adenovirus- und Enteroviruserkrankungen auftreten können.

In 9 der 11 Fälle stellten sich die Effloreszenzen makulopapulös mit vorzugsweise stammbetonter Lokalisation dar. Die Hauterscheinungen traten zwischen dem 1. und 7. Krankheitstag auf. Diese scheinbar große zeitliche Variabilität kann auch daraus resultieren, dass der genaue Infektionszeitpunkt nicht bekannt ist und die Wahrnehmung der ersten Symptome gerade bei einem milden Krankheitsverlauf stark von der individuellen Beobachtung abhängig ist. Die Dauer bis zur Rückbildung des Exanthems variierte zwischen wenigen Stunden und 10 Tagen.

Bei Patient 22 traten im Anschluss an eine kurze fieberhafte Erkrankung kleine erythrosquamöse Herde am Körperstamm auf. Es wurde die Diagnose einer Pityriasis rosea gestellt. Die Assoziation zwischen dem HHV 7 und der Pityriasis rosea ist umstritten. Drago et al. (1997) wiesen HHV 7 in Hautbiopsien, Plasma und Leukozyten von 12 Patienten mit Pityriasis rosea mittels PCR nach [38]. Aus dem Nachweis der HHV 7-PCR im Plasma, als

Reflektion einer aktiven Virusreplikation, wurde von den Autoren eine kausale Rolle des HHV 7 in der Pityriasis rosea geschlussfolgert. In einer Reihe anderer Studien wurde HHV 7 im Vergleich zu gesunden Probanden oder Patienten mit anderen Hauterkrankungen in gleichem Maße oder auch in geringeren Prozentsätzen gefunden [28, 58, 63, 108]. In der Ätiologie der Pityriasis rosea scheinen somit neben dem HHV 7 weitere Erreger zu existieren.

Bei der 21-jährigen Patientin, die auf Grund eines schweren Anfallsleidens im Rahmen ihrer neurodegenerativen Stoffwechselerkrankung mit einer Kombination mehrerer Antiepileptika behandelt wurde, trat 3 Wochen nach dem Beginn der Einstellung auf ein anderes Antiepileptikum ein ausgeprägtes Exanthem auf, welches in wechselnder Lokalisation über 8 Tage sichtbar war. Anhand der paraklinischen Parameter gab es keinen Hinweis für eine Beteiligung innerer Organe. Differentialdiagnostisch kamen neben einer direkten erregerbedingten Ätiologie oder indirekten Effekten im Sinne einer Infektions-assoziierten Hypersensitivität auch medikamenten-allergische Reaktionen in Frage. Der Krankheitsverlauf mit spontaner Rückbildung des Exanthems unter der gleichbleibenden Medikation unterstützt den Verdacht auf einen direkten Zusammenhang mit der HHV 7-Primoinfektion. Die Hypothese, dass virale Infektionen zu einer Disposition für schwere kutane Reaktionen führen, wird unter anderem durch die schon lange bekannte Assoziation von Exanthemen nach der Behandlung mit Ampicillin bei Epstein-Barr-Virus-Infektion gestützt [74]. Auch das HHV 6 steht in der Diskussion, eine Rolle bei der Auslösung des schweren Medikamenten-induzierten Hypersensitivitätssyndroms zu spielen [33, 34, 87]. Die Pathogenese dieses durch die klinische Trias: Fieber, Exanthem und Beteiligung innerer Organe definierten Erkrankung ist ungeklärt [86]. Mit Modellen auf immunologischer bzw. molekularbiologischer Ebene werden Interaktionen zwischen Erregern und Medikamenten oder ihren Metaboliten zusammen mit einer individuellen Disposition diskutiert.

Die Beteiligung des lymphatischen Gewebes als Krankheitssymptom sichtbar durch eine teilweise erhebliche Schwellung von Lymphknoten, Milz oder Leber wird bei allen Erkrankungen durch Erreger der Herpesvirusfamilie beobachtet. Am häufigsten war bei den aktiven HHV 7-Infektionen der lymphatische Rachenring in Form einer Pharyngitis (86 %), einer „Herpangina“ (45 %) und einer Tonsillitis (23 %) betroffen. Die Herpangina ist durch kleine aphthenähnliche Läsionen an den Gaumenbögen in der Regel im Rahmen einer Enterovirusinfektion charakterisiert. Bei Nagayama-Papeln hingegen handelt es sich um meist

zu Beginn der Fieberphase erscheinende hirsekorngroße Papeln an der Schleimhaut des weichen Gaumens. Ihr Auftreten wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt nur bei HHV 6-Infektionen registriert und tritt in ca. 65 % der Fälle auf [75]. Bei 3 unserer Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion wurden Nagayama-Papeln beobachtet. Es bleibt weiterhin zu vermuten, dass wegen des geringen Bekanntheitsgrades die Nagayama-Papeln von den untersuchenden Ärzten als Herpangina fehlgedeutet wurden. Die nach ihrem Erstbeschreiber benannten Veränderungen wurden schon im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Exanthema subitum gesehen, bevor die Ätiologie dieser Erkrankung geklärt war [68]. Damit ist es durchaus möglich, dass bereits damals im Rahmen eines durch das HHV 7 verursachten Exanthema subitum die für diese Erkrankung relativ charakteristischen Schleimhautveränderungen beobachtet wurden.

Bei einer (eitrigen) Tonsillitis sollte zunächst an eine bakterielle Ätiologie gedacht werden, die zur Vermeidung von kardialen Komplikationen eine antibiotische Behandlung erfordert. Bei 5 Fällen mit einer eitrigen Tonsillitis wurden in einem Fall hämolysierende Streptokokken der Gruppe A und in 3 Fällen Staphylokokkus aureus aus dem Tonsillenabstrich angezüchtet. Da Staphylokokkus aureus auch bei etwa 30 % der gesunden Bevölkerung den Nasen-Rachenraum besiedelt, ist ein direkter ätiologischer Zusammenhang nicht sicher [10].

Lymphknotenschwellungen traten sowohl lokal (59 %) als auch generalisiert (27 %) auf. Ein Drittel der Patienten hatte eine Splenomegalie, knapp ein Fünftel zusätzlich noch eine Hepatomegalie. Eine relevante entzündliche Leberzellschädigung war bei keinem dieser Patienten nachweisbar. Die HHV 7-Erkrankung kann wie Hashida et al. (1995) und Kawa-Ha et al. (1993) durch Einzelfallberichte zeigen konnten, auch mit einer Leberfunktionsstörung, die in beiden Krankheitsverläufen mit einer Knochenmarkssuppression und einer Hypogammaglobulinämie kombiniert war, einhergehen [48, 55].

Die häufigste Komplikation assoziiert mit der HHV 7-Primoinfektion im Kindesalter ist das Auftreten von Fieberkrämpfen. Ausschlusskriterien für die Diagnose „Fieberkrampf“ stellen ein Alter über 6 Jahre, das Vorliegen einer Meningitis/Enzephalitis oder das Vorhandensein einer neurologischen Grunderkrankung dar. Zwischen den einzelnen Studien variiert die Inzidenz der Fieberkrämpfe mit 7 % (1 von 15) bei japanischen Kindern und 75 % (6 von 8) bei amerikanischen Kindern erheblich [20, 84]. In unserer Untersuchung liegt der Anteil der Krankheitsverläufe mit Fieberkrampf bei HHV 7-Primoinfektion unter der Anwendung der obengenannten Kriterien bei 22 % (2 von 9). Betrachtet man die Gesamtheit der

Fieberkrämpfe, so treten 20-30 % in Assoziation mit einer HHV 6-Infektion auf [9, 17, 80]. Trotz der erheblich differierenden Zahlen ist zu erwarten, dass HHV 7-Infektionen einen vergleichbaren Anteil haben.

Kondo et al. (1993) und BreeseHall et al. (1994) wiesen bei einzelnen Patienten mit Fieberkrämpfen HHV 6-DNA im Liquor nach [17, 62]. Bei Präsenz der HHV 6-DNA im Liquor zeigte sich eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für rekurrende Krampfanfälle [62]. Im Gegensatz dazu fanden Teach et al. (1999) in keiner Liquorprobe von 23 Patienten mit Fieberkrampf HHV 6- oder HHV 7-DNA [92].

Die wirkliche Relevanz des DNA-Nachweises im Liquor ist angesichts der Tatsache, dass auch bei Gesunden das ZNS für das HHV 6 und das HHV 7 regelmäßig einen Persistenzort darstellt, schwierig einzuordnen. Sowohl HHV 6 als auch HHV 7 zeigen diesen Neurotropismus und wurden in 43 % bzw. 37 % im Hirngewebe von Verstorbenen nachgewiesen, ohne dass eine neurologische Erkrankung vorlag [23, 24]. Im Gegensatz zu HHV 6 scheint die Verteilung von HHV 7 im Gehirn auf eine Lokalisation beschränkt zu sein, jedoch ohne dass eine bestimmte anatomische Prädilektionsstelle gefunden wurde. In einer großen amerikanischen Studie wurde bei 13 % von 668 Patienten ohne neurologische Erkrankung HHV 6-DNA im Liquor nachgewiesen [16]. Dabei gibt es Hinweise auf einen größeren relativen Neurotropismus der Variante A des HHV 6, da diese nur 1 % des Anteils der HHV 6-DNA in Lymphozyten, aber einen Anteil von 17 % der HHV 6-DNA im Liquor ausmacht. Damit persistiert HHV 6 A zu einem überwiegenden Teil ausschließlich im Liquor/ZNS. Ob diese Tatsache eine klinische Bedeutung hat, ist bis jetzt unklar.

Bei 2 der 22 Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion wurde anhand der klinischen Symptome (Krampfanfall bzw. Vigilanzveränderung) in Kombination mit der Liquorzytologie bzw. MRT- und EEG-Befunden, die Diagnose Enzephalitis gestellt. In beiden Fällen handelte es sich um eine HHV 7-Reaktivierung, die in einem dieser Fälle durch die 10 Wochen zurückliegende Masernerkrankung begünstigt wurde. Diese Patientin zeigt in den Nachuntersuchungen eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung und eine symptomatische Epilepsie.

Bei der klinischen Diagnose einer Enzephalitis ergibt sich bei gleichzeitigem Vorliegen einer aktiven HHV 7-Infektion der dringende Verdacht auf einen ätiologischen Zusammenhang, besonders dann, wenn andere in Frage kommende Erreger nicht nachweisbar sind. Für diese diagnostische Fragestellung ist die Liquoruntersuchung auf das Vorliegen von HHV 7- DNA

oder die intrathekale Produktion von HHV 7-Antikörpern Mittel der Wahl. Ein Kritikpunkt in diesem Zusammenhang ist, dass bei den beiden Patienten mit Enzephalitis im Rahmen einer HHV 7-Reaktivierung diese Untersuchungen leider fehlen. Obwohl selbst ein negativ ausgefallenes Untersuchungsergebnis den Verdacht auf die Assoziation der HHV 7-Infektion und der neurologischen Symptomatik zwar abschwächen, aber bei eindeutiger Klinik und fehlendem anderen Erregernachweis nicht mit Sicherheit ausräumen kann. Auch ein positives Ergebnis beweist auf Grund der Neuropersistenz des HHV 7 diesen Zusammenhang nicht.

Eine Reihe weiterer Fallberichte unterstreicht den Verdacht, dass HHV 7 ein neuropathogenes Potential sowohl bei immunsupprimierten als auch bei immunkompetenten Patienten besitzt. 2 Fälle mit HHV 7-Primoinfektion kompliziert durch Krampfanfälle und akute Hemiplegie, 1 Fall mit HHV 7-Primoinfektion und Enzephalitis, 1 Fall einer HHV 7-Primoinfektion bei einem Erwachsenen mit Enzephalitis und schlaffer Lähmung und eine Enzephalitis mit fatalem Ausgang bei einem stammzelltransplantierten Kind wurden berichtet [11, 22, 95, 98]. Die Mehrzahl der immunkompetenten Patienten wurde wieder vollständig gesund, bei wenigen blieben neurologische Folgeschäden, wie z.B. Paresen, zurück.

Betrachtet man die Gesamtheit aller ermittelten Symptome, so kristallisieren sich bestimmte häufiger vorkommende Kombinationen heraus. Auf Grund dieser Feststellung erfolgte hier durch uns die Beschreibung von 4 verschiedenen Verlaufsformen bei einer HHV 7-Erkrankung. Beobachtet wurden:

- Eine dem durch das HHV 6 verursachten **Exanthema subitum –ähnliche Erkrankung** mit 3 (-5) Tagen hohem Fieber und kritischer Entfieberung innerhalb weniger Stunden, während der Fieberphase Zeichen einer erhöhten zentralnervösen Irritabilität und Auftreten eines stammbetonten Exanthems nach der Entfieberung. Die Ausbildung des Exanthems führt zur Diagnosestellung, kann aber bei der Sonderform Exanthema subitum sine exanthemate fehlen.
- Ein **Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild** mit hohem Fieber, Lymphadenopathie, Angina, Pharyngitis und weiteren unterschiedlich häufigen Symptomen wie Splenomegalie, Hepatomegalie und Exanthem.
- Krankheitsverläufe mit einer im Vordergrund stehenden **neurologischen Symptomatik**, die aus der jeweiligen Lokalisation des entzündlichen ZNS-Prozesses resultiert. Fieberkrämpfe nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als dass sie nach

heutigem Kenntnisstand nicht durch eine direkte Invasion eines Erregers in das ZNS zustande kommen.

- Ein Teil der Patienten zeigte einen **katarrhalischen Erkrankungsverlauf**. Leichtes Fieber war kombiniert mit milden gastrointestinalen oder respiratorischen Symptomen, ohne dass eine typische Organmanifestation auftrat.
- (Am weitaus häufigsten verläuft die HHV 7-Infektion subklinisch als sogenannte „stille Feiung“, bei der der Infizierte seine Immunität ohne eine klinische Erkrankung erwirbt.)

Grenzen zwischen den verschiedenen Verlaufsformen existieren nicht, häufig kommen Kombinationen vor. So traten von 9 Exanthema subitum-ähnlichen Krankheitsverläufen 4 zusammen mit einer Mononukleose-ähnlichen Symptomatik auf. Respiratorische oder gastrointestinale katarrhalische Symptome gingen bei knapp der Hälfte der Patienten einer Exanthema subitum- oder einer Mononukleose-ähnlichen Erkrankung voraus. Es entstand der Eindruck, dass bei neurologischen Krankheitsmanifestationen seltener katarrhalische Prodromi am Respirations- und Gastrointestinaltrakt auftreten.

Alle Krankheitsverläufe können durch eine Zweitinfektion verändert oder durch bakterielle Superinfektionen in Form von Pneumonien, Otitis media purulenta oder Sinusitis kompliziert werden.

Manifestationen wie die Pityriasis rosea, die nur bei einem der Patienten auftrat, wurden nicht als eigene Verlaufsform eingeordnet. Ein weiterer Krankheitsverlauf konnte, wegen der durch die Grundkrankheit (Zeroidlipofuszinose) bedingten Komplexität der Erkrankung, keiner der 4 Verlaufformen zugeordnet werden.

Die Krankheitsverläufe kommen gleichermaßen bei der HHV 7-Primoinfektion und der HHV 7-Reaktivierung vor. Bei den geringen Fallzahlen erweist sich die Beobachtung, dass die beiden entzündlichen ZNS-Manifestationen bei Patienten aus der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen auftraten, als nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Hypothese von Bruns et al. (2000), dass ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Art des Krankheitsbildes besteht [19]. So ist der Exanthema subitum-ähnliche Verlauf invers mit dem Patientenalter korreliert ($p= 0,021$). Betrachtet man den einfachen und den mit einer Mononukleose-Symptomatik kombinierten Exanthema subitum-Verlauf gemeinsam, so zeigt sich diese Korrelation noch deutlicher

($p= 0,002$). Im Gegensatz dazu tritt eine reine Mononukleose-Symptomatik eher bei älteren Kindern auf ($p= 0,008$). Die katarrhalische Verlaufsform der HHV 7-Erkrankung kommt in jedem Alter vor.

Bei der Auswertung der paraklinischen Daten suchten wir besonders nach charakteristischen Blutbildveränderungen, die in der Lage sind, den klinischen Verdacht auf eine HHV 7-Erkrankung zu unterstützen. Hilfreich für den Arzt wäre eine typische Blutbildkonstellation bereits zu Krankheitsbeginn, wo bis auf hohes Fieber weitere Symptome, die einen Rückschluss auf die Ätiologie der Erkrankung zulassen würden, oft fehlen. Dieses wäre eine einfache, kostengünstige und leicht verfügbare Methode.

Dass beim Exanthema subitum Blutbildveränderungen auftreten, ist schon länger bekannt und wurde erstmalig 1921 von Veeder et al. beschrieben [67, 68, 96]. Nach der Entdeckung „des“ Exanthema subitum- Erregers konnte nachgewiesen werden, dass bei einer HHV 6 – Erkrankung das Auftreten einer Granulozytopenie (mit konsekutiver Lymphozytenvermehrung) bei Erscheinen des Exanthems einen recht krankheitsspezifischen Befund darstellt. Zusätzlich wurde am ersten Exanthemtag noch eine signifikante Erniedrigung der Thrombozytenzahlen beobachtet. Bei den nicht-exanthematischen HHV-6 Erkrankungen konnte diese Blutbildkonstellation aus unklaren Gründen nicht nachgewiesen werden [99]. In einigen Studien wurde im Rahmen einer HHV 6-Erkrankung eine Erniedrigung, in anderen aber auch keine Beeinflussung der Leukozytenzahlen beschrieben [17, 99].

Torigoe et al. (1995) wiesen bei 22 Patienten mit HHV 7-Primoinfektion signifikant erniedrigte Leukozyten- und Thrombozytenzahlen in der akuten Phase der Erkrankung nach [95]. In der vorliegenden Studie konnte weder bei der Gesamtheit der Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion ($n=22$), noch bei der Gruppe der HHV 7-Primoinfektionen ($n=14$) bzw. HHV 7-Reaktivierungen ($n=6$), eine signifikante Erniedrigung der Leukozyten- bzw. Thrombozytenzahlen nachgewiesen werden. Jedoch beobachteten auch wir bei einem Teil der Patienten einen Abfall der zu Beginn der Erkrankung normalen oder leicht erhöhten Leukozytenzahlen bis auf einen Tiefstwert zwischen dem 3. und 6. Krankheitstag. Da die Werte dabei in der Regel innerhalb des altersabhängigen Normbereiches liegen, ist die Gesamt-Leukozytenzahl nach unseren Erfahrungen kein zuverlässiger Parameter für die Diagnose einer HHV 7-Erkrankung.

Im Verlauf der HHV 7-Erkrankung traten bei den Patienten Verschiebungen zwischen den Anteilen der Leukozytensubpopulationen auf. Dabei unterschied sich das Verhalten der

hämatologischen Parameter bei den Kleinkindern deutlich von dem älteren Kinder. Bei den Patienten bis ca. zum 2. Lebensjahr (entspricht Gruppe I a und Gruppe II) kam es unabhängig von der Verlaufsform der HHV 7-Erkrankung nach der ersten akuten Krankheitsphase zu einem signifikanten Anstieg der absoluten und relativen Lymphozytenzahlen ($p = 0,004$ bzw. $p < 0,001$). Die absoluten und relativen Granulozytenzahlen zeigten ein gegenläufiges Verhalten ($p < 0,001$). Die niedrigsten Granulozytenzahlen wurden zwischen dem 3 und 6. Krankheitstag beobachtet. In 6 Fällen trat dabei eine Granulozytopenie auf.

Bei den älteren Kindern (Gruppe I b) fielen die Granulozytenzahlen während der Erkrankung nur leicht ab (nicht statistisch signifikant), lagen aber über den gesamten Krankheitsverlauf im oberen Normalbereich. Auch der Anstieg der Lymphozytenzahlen war nicht statistisch signifikant.

Was die Ursache für das unterschiedliche Verhalten der hämatologischen Parameter in den verschiedenen Altersstufen darstellt, ist unklar. Ob es sich um eine HHV 7- Primoinfektion oder eine HHV 7-Reaktivierung handelt, scheint keinen Einfluss zu haben, da bei den Kleinkindern die „typische“ Befundkonstellation bei beiden Formen auftritt. Eine Abhängigkeit vom Verlauf der HHV 7-Erkrankung besteht nur scheinbar, da die Mononukleose-ähnlichen Krankheitsverläufe ausschließlich bei den älteren Patienten vorkommen. Der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen kann auch nicht durch ein häufigeres Auftreten von Mehrfachinfektionen bzw. bakterielle Infektionen erklärt werden, da die Häufigkeit in etwa gleich ist. Eine denkbare Ursache wäre eventuell eine Veränderung von Abwehrmechanismen durch die Reifung des Immunsystems mit zunehmendem Alter. Die Frage bis zu welchem Alter es zu dem „erkrankungstypischen“ Blutbildbefund kommt, kann anhand unserer Daten nicht beantwortet werden, da unter unseren Patienten der Altersbereich der 3 – 5 jährigen nicht vertreten ist.

Die Blutbildkonstellation: Granulozytopenie mit konsekutiver Lymphozytenvermehrung bei den Patienten mit aktiver HHV 7-Infektion unterhalb des 3. Lebensjahres stellt einen relativ krankheitsspezifischen Befund dar, der aber in gleicher Weise bei den Patienten mit HHV 6-induziertem Exanthema subitum zu beobachten ist. Dieser Befund tritt bei der HHV 7-Erkrankung unabhängig davon auf, ob die Erkrankung mit oder ohne Exanthem verlief. Da sich das typische Differentialblutbild erst zwischen dem 3. und 6. Tag der Erkrankung entwickelt, bietet es im Stadium der akuten Krankheit, wenn vom untersuchenden Arzt die ätiologische Klärung des oft hohen Fiebers gefordert wird, nur wenig Hilfe bei der

Diagnosefindung. Bei den Patienten jenseits des Kleinkindesalters blieben die Granulozytenzahlen im oberen Normalbereich, bei gleichzeitig nur geringem Anstieg der Lymphozyten, daraus resultierte kein charakteristischer Blutbildbefund.

Es ist möglich, dass durch die Tatsache, dass bei einem großen Teil der Patienten eine weitere Infektion vorlag, der HHV 7-bedingte Einfluss auf die hämatologischen Parameter überdeckt wurde. Ein weiteres Problem bestand darin, dass die Blutentnahmen nicht zu festgelegten Zeitpunkten erfolgten und der genaue Krankheitsbeginn anamnestisch nicht immer sicher zu eruieren war, damit ist eine „parallele“ Analyse der Befunde nur annäherungsweise möglich. Die Situation, dass sich ein Patient bei einer Erkrankung im Kindesalter mit mehr als einem Erreger auseinandersetzt und ein manchmal unklarer Krankheitsbeginn, spiegelt jedoch die klinische Realität wieder. Um die ausschließlich durch HHV 7-verursachten Effekte auf bestimmte Blutzellen sicherer beurteilen zu können, ist die Analyse von Patienten mit alleiniger HHV 7-Infektion gegenüber einer Vergleichsgruppe erforderlich.

Aus der Fähigkeit des HHV 7 CD 34+ Stammzellen des Knochenmarks zu infizieren, könnte das Potential für Veränderungen in der Hämatopoese resultieren [46, 66]. In vitro beeinflusste das HHV 7 die Fähigkeit der Stammzellen zur weiteren Differenzierung negativ [46]. HHV 6 supprimierte in einer in vitro-Untersuchung alle 3 Linien der Hämatopoese, HHV 7 zeigte im Gegensatz dazu keinen knochenmarkssuppressiven Effekt [106]. Bei knochenmarkstransplantierten Patienten wurde ein verzögertes Engraftment beobachtet, wenn eine HHV 6-Reaktivierung auftrat. Ein Zusammenhang zwischen dem verzögerten Knochenmarks-Engraftment und den anderen untersuchten Herpesviren (HHV 7, EBV, CMV) fand sich nicht [97].

Die bei weitem überwiegende Zahl aller Menschen erwirbt ihre Immunität gegen das HHV 7, ohne dass es zu einer schweren Erkrankung kommt. Eine Therapienotwendigkeit ergibt sich also nur selten z.B. bei ZNS-Manifestationen, da in diesem Fall neurologische Defizite befürchtet werden müssen, bei Vorliegen einer Hepatitis mit Funktionseinschränkung oder bei Auftreten einer Knochenmarkssuppression. Bei immunsupprimierten Patienten sollte die Entscheidung über eine virustatische Therapie bei Nachweis einer aktiven HHV 7-Infektion nach strengeren Kriterien erfolgen, da nicht wie normalerweise, eine selbstlimitierender Verlauf der Erkrankung erwartet werden kann und gleichzeitig indirekte Effekte des HHV 7 als Kofaktor bei der Reaktivierung anderer Herpesviren zu befürchten sind. Eine validierte Therapie gibt es aber bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Virustatika mit bekannter Aktivität

gegen andere Herpesviren wurden hinsichtlich ihres Effektes auf das HHV 7-Wachstum untersucht. Dabei zeigten die durch eine Inhibierung der Thymidinkinase funktionierenden Medikamente (Acyclovir etc.) keine Wirkung. Das Virus reagierte sensibel auf einige Nukleosidphosphonate wie Cidofovir und Foscarnet. S2242, ein Isomer des Guaninanalogs Ganciclovir, war der stärkste Inhibitor [32]. Bisher existieren einige Fallberichte, die ein Ansprechen des HHV 7 auf die antivirale Therapie während der Behandlung von CMV-Erkrankungen möglich erscheinen lassen. Von 4 Patienten mit gleichzeitigem CMV und HHV 7-Nachweis nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation wurde 1 von 2 Patienten nach Ganciclovir- und 2 von 2 Patienten nach Foscarnettherapie HHV 7-DNA negativ [97]. Prospektive Doppelblindstudien werden erforderlich sein, um die antivirale Wirkung der genannten Virustatika in vivo zu sichern.

Die weitere Sammlung aller durch das HHV 7-verursachten Erkrankungen wird die Notwendigkeit der Entwicklung eines HHV 7- Therapieschemas für die Behandlung der schweren Krankheitsmanifestationen unterstreichen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das humane Herpesvirus 7 (HHV 7) ist wie die schon länger bekannten Mitglieder der Gruppe der β -Herpesviren (CMV und HHV 6) weltweit verbreitet und der bei weitem überwiegende Teil der Bevölkerung erwirbt seine Immunität ohne eine Erkrankung bis zum Erwachsenenalter.

In der vorliegenden Arbeit wurde die HHV 7-Seroprävalenz (IgG) mit Hilfe der HHV 7-Antikörperbefunde von 547 Kindern und Jugendlichen, die wegen einer akuten oder der Exazerbation einer chronischen Erkrankung in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald behandelt wurden, für die Region Vorpommern ermittelt. Danach besitzen mehr als 2/3 aller Neugeborenen eine mütterliche Leihimmunität. Nach dem Verlust der maternalen Antikörper bis etwa zum 6. Lebensmonat steigt die HHV 7-Seroprävalenz. Der Zeitraum mit dem größten HHV 7-Ansteckungsrisiko liegt im Vergleich zu dem entsprechenden Zeitraum für das HHV 6 etwas später zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr; danach sind 65 % der Kinder immun. In den folgenden Jahren sind die Kumulationsraten niedrig und erreichen 80 % im frühen Erwachsenenalter. Die Durchseuchungsraten im Nordosten Deutschlands liegen im weltweiten Vergleich eher im unteren Bereich, dieses bedeutet auch, dass sich 1/5 der hiesigen Bevölkerung noch im Erwachsenenalter mit dem HHV 7 infizieren kann. Damit ist auch das Ansteckungsrisiko während einer Schwangerschaft mit einer möglichen Übertragung auf den Fetus (pränatale Infektion) größer als für HHV 6.

Wegen dieser selteneren HHV 7-Infektionen außerhalb des Kleinkindesalters wurde in unserer Untersuchung zu den Krankheitsmanifestationen einer HHV 7-Erkrankung im Gegensatz zu vergleichbaren Studien keine Altersgrenze festgelegt. Bei 22 Kindern und Jugendlichen wurde eine aktive HHV 7-Infektion nachgewiesen. Die weitere Unterteilung in eine Gruppe mit HHV 7-Primoinfektion (n = 14) bzw. HHV 7-Reaktivierung (n = 6) konnte in 20 Fällen erfolgen.

Im Rahmen der HHV 7-Erkrankung wurde in 45 % der Fälle ein Exanthem beobachtet. Häufiger waren Fieber, eine akute Erkrankung der oberen Atemwege und Lymphknotenschwellungen. Ein Drittel bzw. ein Fünftel der Patienten wies neurologische

oder gastrointestinale Symptome auf. Dabei unterscheiden sich die Krankheitssymptome bei der HHV 7-Primoinfektion bzw. der HHV 7-Reaktivierung nicht wesentlich.

Bei der Betrachtung der einzelnen Symptomkomplexe ließen sich 4 verschiedene Verlaufsformen der HHV 7-Erkrankungen differenzieren:

- Eine dem durch das HHV 6 verursachten **Exanthema subitum –ähnliche Erkrankung** mit 3 (-5) Tagen hohem Fieber und kritischer Entfieberung innerhalb weniger Stunden, während der Fieberphase Zeichen einer erhöhten zentralnervösen Irritabilität und Auftreten eines stammbetonten Exanthems nach der Entfieberung. Bei der Sonderform Exanthema subitum sine exanthemate fehlt das Exanthem.
- Ein **Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild** mit hohem Fieber, Lymphadenopathie, Angina, Pharyngitis und weiteren unterschiedlich häufigen Symptomen wie Splenomegalie, Hepatomegalie und Exanthem.
- Krankheitsverläufe mit einer im Vordergrund stehenden **neurologischen Symptomatik**, die aus der jeweiligen Lokalisation des entzündlichen ZNS-Prozesses resultiert.
- Ein Teil der Patienten zeigte einen **katarrhalischen Erkrankungsverlauf**. Leichtes Fieber war kombiniert mit milden gastrointestinalen oder respiratorischen Symptomen, ohne dass eine typische Organmanifestation auftrat.

Grenzen zwischen den verschiedenen Verlaufsformen existieren nicht, häufig kommen Kombinationen vor. Katarrhalische respiratorische oder gastrointestinale Störungen treten häufig als Prodromi oder Begleitsymptome der anderen Verlaufsformen auf.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter eines Patienten bei HHV 7-Erkrankung und dem auftretenden Krankheitsbild. So kam ein Exanthema subitum-ähnlicher Krankheitsverlauf ausschließlich im Kleinkindesalter (< 2 Jahre) vor und machte in der „reinen“ Form knapp ein Viertel unserer HHV 7-Erkrankungen aus. Mit vergleichbarer Häufigkeit trat das Exanthema subitum in Kombination mit Symptomen einer Mononukleose auf. Im Gegensatz dazu trat eine „reine“ Mononukleose-Symptomatik eher bei den älteren Kindern auf (frühestens ab dem 3. Lebensjahr, in der Mehrzahl der Fälle erst im Grundschulalter). Die katarrhalische Verlaufsform der HHV 7-Erkrankung wurde in allen Altersstufen beobachtet. Alle Krankheitsverläufe können durch eine Zweitinfektion verändert

oder durch bakterielle Superinfektionen in Form von Pneumonien, Otitis media purulenta oder Sinusitis kompliziert werden.

Das Verhalten der hämatologischen Parameter im Verlauf der HHV 7-Erkrankungen war bei Kleinkindern und älteren Kindern verschieden. Bei den Patienten bis zum Alter von etwa 2 Jahren kam es unabhängig von der Verlaufsform der HHV 7-Erkrankung und unabhängig davon, ob es sich um eine Primoinfektion oder eine Reaktivierung handelte, zwischen dem 3. und 6. Krankheitstag zu einer relativ krankheitsspezifischen Blutbildkonstellation: Granulozytopenie mit konsekutiver Lymphozytenvermehrung ($p = 0,001$). Bei den älteren Kindern fehlt dieser bereits von dem HHV 6-induzierten Exanthema subitum bekannte Befund.

Die aktive HHV 7-Infektion, die bei unseren 22 Patienten zu einer stationären Aufnahme führte, verursachte in der Mehrzahl der Fälle eine akute meist hochfieberhafte Erkrankung mit teilweise erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, jedoch ohne dass eine antivirale Therapie erforderlich gewesen wäre. Das Pathogenitätspotential des HHV 7 wird durch die beiden entzündlichen ZNS-Manifestationen bei Patienten aus der Gruppe der HHV 7-Reaktivierungen deutlich. In einem Fall resultierte daraus eine Folgeerkrankung mit psychomentaler Retardierung und symptomatischem Anfallsleiden. Damit wird deutlich, dass bei einer Enzephalitis neben Erregern wie HSV auch an das HHV 7 gedacht werden muss. Bei schweren Verläufen wäre eine Indikation für eine kausale Behandlung gegeben.

Nr.	Fieber		Haut- veränderung Exanthem	Respirationstrakt					lymphat. Organe					GIT		ZNS		
	T _{max}	Dauer		Katarrhal. (Tonsillo-) Pharyngitis	Herp- angina	eitrige Tonsillitis	Rhinitis	Otitis media	Sinusitis	Bronchitis Pneumonie	LKS lokal	LKS gen.	Spleno- megalie	Hepato- megalie	Durchfall	Erbrechen	Vigilanz- veränderung	Krampfanfälle
1	+	39,0	5	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2	+	39,5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
3	+	40,0	3	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
4	+	40,2	5	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
5	+	39,5	3	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
6	+	39,2	3	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
7	+	40,4	3	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
8	+	38,6	3	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-
9	+	39,0	5	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
10*	+	40,5	3	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
11	-	37,4	0	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
12	+	39,1	3	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
13	-	37,3	0	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	37,5	0	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
15	+	39,8	4	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-
16	-	36,9	0	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
17	+	40,2	4	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
18	+	40,0	2	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
19*	+	40,0	7	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
20	+	40,0	7	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
21*	+	40,3	4	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+
22	+	38,9	4	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-

Tab.11: Übersicht über die klinischen Symptome der einzelnen Patienten (n = 22) mit aktiver HHV 7-Infektion

* Patient 10 (Adenovirusnachweis im Stuhl), Patient 19 (Rotavirus- und Salmonella enteritidis-Nachweis im Stuhl),

* Patient 21 (Facialisparese rechts nach Antrotomie)

Pat. Nr.	Erkrankungsbeginn (1.-5. Krankheitstag)					Krankheitsverlauf/Rekonvaleszenz (6.-10.Krankheitstag)				
	Leukozyten	relative Granulozyten-zahl	Granulozyten	relative Lymphozyten-zahl	Lymphozyten	Leukozyten	relative Granulozyten-zahl	Granulozyten	relative Lymphozyten-zahl	Lymphozyten
	in Gpt/l	in %	in Gpt/l	in %	in Gpt/l	in Gpt/l	in %	in Gpt/l	in %	in Gpt/l
1	14,2	61	8,7	33	4,7	9,2	21	1,9	76	7,0
2	4,3	61	2,6	27	1,2	4,9	24	1,2	56	2,7
3	5,4	50	2,7	37	2,0	9,2	18	1,7	73	6,7
4*	12,9	53	6,8	35	4,5	-	-	-	-	-
5	4,2	29	1,2	60	2,5	5,8	33	1,9	60	8,5
6	6,6	71	4,7	20	1,3	5,4	33	1,8	64	3,4
7	6,6	40	2,6	48	3,2	8	21	1,7	71	5,7
8	10,8	70	7,6	30	3,2	9,5	15	1,4	82	7,8
9	31,6	88	27,8	3	0,9	11,6	53	6,1	39	4,5
10	14,2	71	10,1	20	2,8	6,3	66	4,2	25	1,6
11	7,6	80	6,1	20	1,5	16,4	74	12,1	18	2,9
12	9,3	84	7,8	4	0,4	12,5	78	9,8	12	1,6
13	13	68	8,8	26	3,4	8,8	46	4,0	44	3,9
14	8,7	45	3,9	34	2,9	8,5	55	4,7	30	2,5
15	5,1	52	2,7	40	2,0	10,2	24	2,4	69	6,9
16	14,9	63	9,4	31	4,6	7,7	34	2,6	60	4,6
17	19,8	84	16,6	9	1,8	9,7	51	4,9	39	3,8
18	15,1	91	13,7	9	1,3	5,4	15	0,8	67	3,2
19	12,2	31	3,8	61	7,4	8,9	29	2,6	65	5,8
20	13,6	62	10,6	32	4,3	5,3	49	2,6	43	2,3
21	9,7	47	4,6	42	4,1	8,2	43	3,5	53	4,3
22*	-	-	-	-	-	8,3	33	2,7	63	5,2

Tab.12: Leukozytenzahl, relative und absolute Lymphozyten- und Granulozytenzahlen zu Beginn der HHV 7-Erkrankung und im Krankheitsverlauf

* Patient 4 ging nicht in die statistische Auswertung ein, da keine Rekonvaleszenzwerte vorliegen

* Patient 22 ging nicht in die statistische Auswertung ein, da Werte aus der Akutphase der Erkrankung fehlen

Pat. Nr.	Erkrankungsbeginn (1.-3. Tag)			Krankheitsverlauf (3.-7.Tag)			Rekonvaleszenz (6.-10.Tag)		
	Leukozytenzahl in Gpt/l	relative Granulozytenzahl in %	relative Lymphozytenzahl in %	Leukozytenzahl in Gpt/l	relative Granulozytenzahl in %	relative Lymphozytenzahl in %	Leukozytenzahl in Gpt/l	relative Granulozytenzahl in %	relative Lymphozytenzahl in %
1	14,2	61	33	6,3	20	67	9,2	21	76
2	4,3	61	27	3,3	19	68	4,9	24	56
3	5,4	50	37	5,0	19	72	9,2	18	73
4	12,9	53	35	-	-	-	-	-	-
5	4,2	29	60	5,8	33	60	-	-	-
6	6,6	71	20	6,6	48	43	5,4	33	64
7	6,6	40	48	8	21	71	-	-	-
8	10,8	70	30	9,5	15	82	9,9	25	71
9!	31,6	88	3	14,2	76	16	11,6	53	39
10!	14,2	71	20	6,3	66	25	-	-	-
11	7,6	80	20	16,4	74	18	18,8	80	10
12!	9,3	84	4	6,6	50	26	12,5	78	12
13	13	68	26	-	-	-	8,8	46	44
14	8,7	45	34	7,1	45	41	8,5	55	30
15	5,1	52	40	4,7	41	48	10,2	24	69
16	14,9	63	31	-	-	-	7,7	34	60
17!	19,8	84	9	11,4	46	35	9,7	51	39
18!	15,1	91	9	4,4	19	74	5,4	15	67
19	12,2	31	61	11,2	30	59	8,9	29	65
20!	-	-	-	13,6	62	32	5,3	49	43
21	9,7	47	42	6,1	29	65	8,2	43	53
22	-	-	-	-	-	-	8,3	33	63

Tab.13: Leukozytenzahlen, relative Granulozyten- und Lymphozytenzahlen im Verlauf der HHV 7-Erkrankung

! Patienten mit einer CrP-Erhöhung > 50 mg/l, damit sind auch Blutbildveränderungen im Sinne einer bakteriellen Infektion zu erwarten

7: LITERATUR

1. Adams O, Krempe C, Kögler G, Wernet P and Scheid A: Congenital infections with human herpesvirus 6. *J Infect Dis* 178: 544-546 (1998).
2. Akashi K, Eizur Y, Sumiyoshi Y, Minematsu T, Hara S, Harada M, Kikuchi M, Niho Y and Minamishima Y: Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. *N Engl J Med* 329: 168-171 (1993).
3. Asano Y, Nakashima T, Yoshikawa T, Suga S and Yazaki T: Severity of human herpesvirus-6 viremia and clinical findings in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* 118: 891-895 (1991).
4. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K and Yamanishi K: Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet* 335: 862-863 (1990).
5. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T and Uchikawa T: Clinical features and viral excretion in an infant with primary human herpesvirus 7 infection. *Pediatrics* 95 : 187-190 (1995).
6. Asano Y, Yoshikawa T, Kajita Y, Ogura R, Suga S, Yazaki T, Nakashima T, Yamada A and Kurata T: Fatal encephalitis/encephalopathy in primary human herpesvirus-6 infection. *Arch Dis Child* 67: 1484-1485 (1992).
7. Atedzoe BN, Menezes J, D'Addario M, Xu J, Ongradi J and Ahmad A: Modulatory effects of human herpesvirus 7 on cytokine synthesis and cell proliferation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Leukoc Biol* 66: 822-828 (1999).
8. Aubin JT, Poirel L, Agut H, Huraux JM, Bignozzi C, Brossard Y, Mulliez N, Roume J, Lecuru F and Taurelle R: Intrauterine transmission of human herpesvirus 6. *Lancet* 340:176 (1992).
9. Barone SR, Kaplan MH and Krilov LR: Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J Pediatr* 127: 95-97 (1995).
10. Bartmann P, Bierbaum G, Sahl HG and Witte W: Staphylokokken-Infektionen. *Handbuch Infektionen bei Kindern- und Jugendlichen*, DGPI, Futuramed-Verlag München: 640-647 (2003).
11. Berg JSP van den, van Zeijl JH, Rotteveel JJ, Melchers WJG, Gabreels FJM and Galama JMD: Neuroinvasion by human herpesvirus 7 in a case of exanthem subitum with severe neurologic manifestations. *Neurology* 52: 1077-1079 (1999).
12. Berneman ZN, Ablashi DV, Li G, Eger-Fletcher M, Reitz MS, Hung CL, Brus I, Komaroff AL and Gallo RC: Human herpesvirus 7 is a T-lymphotropic virus and is related to, but significantly different from, human herpesvirus 6 and human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 10552-10556 (1992).
13. Black JB, Inoue N, Kite-Powell K, Zaki S and Pellett PE: Frequent isolation of human herpesvirus 7 from saliva. *Virus Res* 29: 91-98 (1993).

14. Black JB and Pellett PE: Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 9: 245-262 (1999).
15. Boutolleau D, Fernandez C, Andre E, Imbert-Marcille BM, Milpied N, Agut H and Gautheret-Dejean A: Human herpesvirus -6 and -7: Two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis* 187: 179–186 (2003).
16. Breese Hall C, Caserta MT, Schnabel KC, Long C, Epstein LG, Insel RA and Dewhurst S: Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant a. *Clin Infect Dis* 26: 132-137 (1998).
17. Breese Hall C, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, Knott A, Dewhurst S, Insel RA and Epstein LG: Human herpesvirus-6 infection in children. *N Engl J Med* 331: 432-438 (1994).
18. Brown NA, Sumaya CV, Liu CR, Ench Y, Kovacs A, Coronese M and Kaplan MH: Fall in human herpesvirus 6 seropositivity with age. *Lancet* 332: 396 (1988).
19. Bruns R, Müller CE, Wiersbitzky SKW, Neipel F and Jäger G: Clinical presentations of infection by the human herpesvirus-7. *Pediatr Hematol Oncol*, 17: 247-252 (2000).
20. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Long CE and D'Heron N: Primary human herpesvirus 7 infection: A comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. *J Pediatr* 133: 386-389 (1998).
21. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, McIntyre K, Long C, Costanzo M, Dewhurst S, Insel R and Epstein LG: Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis* 170: 1586-1589 (1994).
22. Chan PKS, Chik KW, To KF, Li CK, Shing MMK, Ng KC, Yuen PMP and Cheng AF: Case report: Human herpesvirus 7 associated fatal encephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient. *J Med Virol* 66: 493-496 (2002).
23. Chan PKS, Ng HK, Hui M, Ip M, Cheung JLK and Cheng AF: Presence of human herpesvirus 6, 7 and 8 DNA sequences in normal brain tissue. *J Med Virol* 59: 491-495 (1999).
24. Chan PKS, Ng HK, Cheung JLK, Ng KC and Cheng AF: Prevalence and distribution of human herpesvirus 7 in normal brain. *J Med Virol* 62: 345-348 (2000).
25. Chan PKS, Peiris JSM, Yuen KY, Liang RHS, Lau YL, Chen FE, Lo SKF, Cheung CY, Chan TK and Ng MH: Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in bone marrow transplant recipients. *J Med Virol* 53: 295-305 (1997).
26. Chapenko S, Folkmane I, Tomsone V, Amerika D, Rozentals R and Murovska M: Co-infection of two beta-herpesviruses (CMV and HHV 7) as an increased risk factor for "CMV-disease" in patients undergoing renal transplantation. *Clin Transplant* 14: 486-492 (2000).

27. Chiu HH, Lee PI, Lin KH and Huang LM: Mononukleosis syndrome and coincidental human herpesvirus 7 and Epstein-Barr virus infection. *Arch Dis Child* 78: 479-480 (1998).
28. Chuh AAT, Chiu SSS and Peiris JSM: Human herpesvirus 6 and 7 DNA in peripheral blood leucocytes and plasma in patients with pityriasis rosea by polymerase chain reaction: a prospective case control study. *Acta Derm Venerol* 81: 289-290 (2001).
29. Clark DA: Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol* 10: 155 - 173 (2000).
30. Clark DA, Kidd IM, Collingham KE, Tarlow M, Ayeni T, Riordan A, Griffiths PD, Emery VC and Pillay D: Diagnosis of primary human herpesvirus 6 and 7 infections in febrile infants by polymerase chain reaction. *Arch Dis Child* 77:42-45 (1997).
31. Crowley RW, Secchiero P, Zella D, Cara A, Gallo RC and Lusso P: Interference between human herpesvirus 7 and HIV-1 in mononuclear phagocytes. *J Immunol* 156: 2004-2008 (1996).
32. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, Schols D, Zhang Y and Neyts J: Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol* 11: 381-395 (2001).
33. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B, Descamps D, Saraux JL, Grange MJ, Grossin M, Navratil E, Crickx B and Belaich S: Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 137: 605-608 (1997).
34. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Belaich S and Crickx B: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137: 301-304 (2001).
35. DesJardin JA, Gibbons L, Cho E, Supran SE, Falagas ME, Werner BG and Snyderman DR: Human herpesvirus 6 reactivation is associated with cytomegalovirus infection and syndromes in kidney transplant recipients at risk for primary cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 178: 1783-1786 (1998).
36. Drago F, Ranieri E, Brusati C, Lugani C and Rebora A: Pityriasis rosea, HHV 7 and multiple sclerosis, a coincidence? *Br J Dermatol* 142: 1234-1264 (2000).
37. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Battifoglio ML, Losi E and Rebora A: Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. *Dermatology* 195: 374-378 (1997).
38. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Losi E and Rebora A: Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea. *Lancet* 349: 1367-1368 (1997).
39. Dobyski WR, Knox KK, Majewski D and Carrigan DR: Fatal encephalitis due to variant b human herpesvirus 6 infection in a bone marrow –transplant recipient. *N Engl J Med* 330:1356-1360 (1994).

40. Dockrell DH, Mendez JC, Jones M, Harmsen WS, Ilstrup DM, Smith TF, Wiesner RH, Krom RAF and Paya CV: Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 67: 399-403 (1999).
41. Dockrell DH and Paya CV: Human herpesvirus 6 and 7 in transplantation. *Rev Med Virol* 11: 23-36 (2001).
42. Emery VC, Atkins MC, Bowen EF, Clark DA, Johnson MA, Kidd IM, McLaughlin JE, Phillips AN, Strappe PM and Griffiths PD: Interactions between β -herpesviruses and human immunodeficiency virus in vivo: Evidence for increased human immunodeficiency viral load in the presence of human herpesvirus 6. *J Med Virol* 57: 278-282 (1999).
43. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM and June CH: Isolation of a new herpesvirus from human CD 4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci* 87: 748 - 752 (1990).
44. Fujisaki H, Tanaka-Taya K, Tanabe H, Hara T, Miyoshi H, Okada S and Yamanishi K: Detection of human herpesvirus 7 (HHV 7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV 7 antibody in breast-fed and bottle-fed children. *J Med Virol* 56: 275-279 (1998).
45. Fujiwara N, Namba H, Ohuchi R, Isomura H, Uno F, Yoshida M, Nii S and Yamada M: Monitoring of human herpesvirus-6 and -7 genomes in saliva samples of healthy adults by competitive quantitative PCR. *J Med Virol* 61: 208-213 (2000).
46. Gautheret-Dejean A, Dejean O, Vastel L, Kerboull M, Aubin JT, Franti M and Agut H: Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in the bone marrow from healthy subjects. *Transplantation* 69: 1722-1723 (2000).
47. Griffiths PD, Ait-Khaled M, Bearcroft CP, Clark DA, Quaglia A, Davies SE, Burroughs AK, Rolles K, Kidd M, Knight SN, Noibi SM, Cope AV, Phillips AN and Emery VC: Human herpesvirus 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virol* 59: 496-501 (1999).
48. Hashida T, Komura E, Yoshida M, Otsuka T, Hibi S, Imashuku S, Ishizaki T, Yamada A, Suga S and Asano Y: Hepatitis in association with human herpesvirus-7 infection. *Pediatrics*: 783-785 (1995).
49. Hidaka Y, Liu Y, Yamamoto M, Mori R, Miyazaki C, Kusuhara K, Okada K and Ueda K: Frequent Isolation of human herpesvirus 7 from saliva samples. *J Med Virol* 40: 343-346 (1993).
50. Huang LM, Kuo PF, Lee CY, Chen JY, Liu MY and Yang CS: Detection of human herpesvirus-6 DNA by polymerase chain reaction in serum or plasma. *J Med Virol* 38: 7-10 (1992).
51. Huang LM, Lee CY, Lee PI, Chen JM and Wang PJ: Meningitis caused by human herpesvirus-6. *Arch Dis Child* 66: 1443-1444 (1991).

52. Huang LM, Lee CY, Liu MY et Lee PI: Primary infections of human herpesvirus-7 and herpesvirus-6: a comparative, longitudinal study up to 6 years of age. *Acta Paediatr* 86: 604-608 (1997).
53. Ishiguro N, Yamada S, Takahashi T, Takahashi Y, Togashi T, Okuno T and Yamanishi K: Meningo-encephalitis associated with HHV-6 related exanthem subitum. *Acta Paediatr Scand* 79: 987-989 (1990).
54. Katsafanas GC, Schirmer EC, Wyatt LS and Frenkel N: In vitro activation of human herpesvirus 6 and 7 from latency. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9788-9792 (1996).
55. Kawa-Ha K, Tanaka K, Inoue M, Sakata N, Okada S, Kurata T, Mukai T, Yamanishi K: Isolation of human herpesvirus 7 from a child with symptoms mimicking chronic Epstein-Barr virus infection- short report. *Br J Haematol* 84: 545-548 (1993).
56. Kempf W, Adams V, Mirandola P, Menotti L, Di Luca D, Wey N, Müller B and Campadelli-Fiume G: Persistence of human herpesvirus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen. *J Infect Dis* 178: 841-845 (1998).
57. Kempf W: Human herpesvirus 7 in dermatology- what role does it play? *Am J Clin Dermatol* 3: 309-315 (2002).
58. Kempf W, Adams V, Kleinhans M, Burg G, Panizzon RG, Campadelli-Fiume G and Nestle FO: Pityriasis rosea is not associated with human herpesvirus 7. *Arch Dermatol* 135: 1070-1072 (1999).
59. Kempf W, Müller B, Maurer R, Adams V and Campadelli Fiume G: Increased expression of human herpesvirus 7 in lymphoid organs of aids patients. *J Clin Virol* 16:193-201 (2000).
60. Kidd IM, Clark DA, Ait-Khaled M, Griffiths PD, Emery VC: Measurement of human herpesvirus 7 load in peripheral blood and saliva of healthy subjects by quantitative polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 174: 396-401 (1996).
61. Kimberlin DW: Human herpesviruses 6 and 7: identification of newly recognized viral pathogens and their association with human disease. *Pediatr Infect Dis J* 17: 59-67 (1998).
62. Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C and Yamanishi K: Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis* 167: 1197-1200 (1993).
63. Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, Kawahara Y, Yamanishi K and Nishikawa T: Epidemiological study of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 143: 795-798 (2000).
64. Leach CT: Human herpesvirus-6 and -7 infections in children: agents of roseola and other syndromes. *Curr Opin Pediatr*, 12:269-274 (2000).

65. Lusso P, De Maria A, Malnati M, Lori F, DeRocco SE, Baseler M and Gallo RC: Induction of CD4 and susceptibility to HIV 1 infection in human CD8⁺ T lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature* 349: 533-535 (1991).
66. Mirandola P, Secchiero P, Pierpaoli S, Visani G, Zamai L, Vitale M, Capitani S and Zauli G: Infection of CD34⁺ hematopoietic progenitor cells by human herpesvirus 7 (HHV-7). *Blood* 96: 126-131 (2000).
67. Möbius L: Beitrag zur Frage der Rezidive und Zweiterkrankungen beim Exanthema subitum. *Zschr Inn Med* 14/9: 445-449 (1959).
68. Nagayama T, Inoue K and Kawasaki K: Early diagnosis of exanthema subitum and isolation of its causative virus. *Med J Kagoshima University* 8/1: 56-64 (1956).
69. Ohashi M, Ihira M, Suzuki K, Suga S et Asano Y: Transfer of human herpesvirus 6 and 7 antibodies from mothers to their offspring. *Pediatr Infect Dis J* 20: 449-50 (2001).
70. Ohashi M, Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Tada S, Udagawa Y, Akui H, Iida K, Saito Y, Nisiyama Y and Asano Y: Reactivation of human herpesvirus 6 and 7 in pregnant women. *J Med Virol* 67: 354-358 (2002).
71. Razonable RR, Riverio A, Brown RA, Hart GD, Espy MJ, van Crujisen H, Wilson J, Groettum C, Kremers W, Smith TF and Paya CV: Detection of simultaneous β -herpesvirus infections in clinical syndromes due to defined cytomegalovirus infection. *Clin Transplant* 17:114-120 (2003).
72. Sada E, Yasukawa M, Ito C, Takeda A, Shiosaka T, Tanioka H and Fujita S: Detection of human herpesvirus 7 in the submandibular gland, parotid gland, and lip salivary gland by PCR. *J Clin Microbiol* 34: 2320-2321 (1996).
73. Scholz H, Borte M, Heininger U, Kreth HW, Noack R and Wutzler P: Varizellen-Zoster. *Handbuch Infektionen bei Kindern- und Jugendlichen, DGPI, Futuramed-Verlag München: 732-739 (2003).*
74. Schuster V, Korn K and Kreth HW: Epstein-Barr-Virus-Infektionen. *Handbuch Infektionen bei Kindern- und Jugendlichen, DGPI, Futuramed-Verlag München: 297-301 (2003).*
75. Schuster V, Kreth HW, Wiersbitzky S and Regamey N: Humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV-6)-Infektionen. *Handbuch Infektionen bei Kindern- und Jugendlichen, DGPI, Futuramed-Verlag München: 402-405 (2003).*
76. Secchiero P, Gibellini D, Flamand L, Robuffo Iole, Marchisio M, Capitani S, Gallo RC, Zauli G: Human herpesvirus 7 induces the down-regulation of CD 4 Antigen in lymphoid T cells without affecting p56^{lck} Levels. *J Immunol* 159: 3412-3423 (1997).
77. Secchiero P, Zella D, Barabitskaja O, Reitz MS, Capitani S, Gallo RC and Zauli G: Progressive and persistent downregulation of surface CXCR 4 in CD 4⁺ T cells infected with human herpesvirus 7. *Blood* 92: 4521-4528 (1998).

78. Simon MW and Simon NP: Concurrent infection with human herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV). *Int Pediatr* 17: 98-101 (2002).
79. Singer O and Frenkel N: Human herpesvirus 7 (HHV 7) DNA: analyses of clones spanning the entire genome. *Arch Virol* 142: 287-303 (1997).
80. Suga S, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Kajita Y, Ozaki T, Iida K, Saito Y and Asano Y: Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV 6 infection. *Arch Dis Child* 82: 62-66 (2000).
81. Suga S, Yazaki T, Kajita Y, Ozaki T and Asano Y: Detection of human herpesvirus 6 DNA's in samples from several body sites of patients with exanthem subitum and their mothers by polymerase chain reaction assay. *J Med Virol* 46: 52-55 (1995).
82. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Nakashima T, Kobayashi I and Yazaki T: Activation of human herpesvirus 6 in children with acute measles. *J Med Virol* 38: 278-282 (1992).
83. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Yazaki T and Hirata S: Human herpesvirus-6 infection (exanthem subitum) without rash. *Pediatrics* 83 (6): 1003-1006 (1989).
84. Suga S, Yoshikawa T, Nagai T and Asano Y: Clinical features and virological findings in children with primary herpesvirus 7 infection. *Pediatrics* 99 (1997).
85. Sugaya N, Yoshikawa T, Miura M, Ishizuka T, Kawakami C and Asano Y: Influenza encephalopathy associated with infection with human herpesvirus 6 and/or human herpesvirus 7. *Clin Infect Dis* 34:461-466 (2002).
86. Sullivan JR: The drug hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 137: 357-364 (2001).
87. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K and Shiohara T: Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 134: 1108-1112 (1998).
88. Takahashi Y, Yamada M, Nakamura J, Tsukazaki T, Padilla J, Kitamura T, Yoshida M and Nii S: Transmission of human herpesvirus 7 through multigenerational families in the same household. *Pediatr Infect Dis J* 16: 975-978 (1997).
89. Tanaka-Taya K, Kondo T, Mukai T, Miyoshi H, Yamamoto Y, Okada S and Yamanishi K: Seroepidemiological study of human herpesvirus-6 and -7 in children of different ages and detection of these two viruses in throat swabs by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 48: 88-94 (1996).
90. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K: Human herpesvirus 7 : Another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 125: 1-5 (1994).
91. Tanaka-Taya K, Kondo T, Nakagawa N, Inagi R, Miyoshi H, Sunagawa T, Okada S and Yamanishi K: Reactivation of human herpesvirus 6 by infection of human herpesvirus 7. *J Med Virol* 60: 284-289 (2000).
92. Teach SJ, Wallace HL, Evans MJ, Duffner PK, Hay J and Faden HS: Human herpesviruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Pediatr Neurol* 21: 699-703 (1999).

93. Tomsone V, Logina I, Millers A, Chapenko S, Kozireva S and Murovska M: Association of human herpesvirus 7 with demyelinating diseases of the nervous system. *J Neurovirol* 7: 564-569 (2001).
94. Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, Tanaka-Taya K and Yamanishi K: Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr* 129: 301-305 (1996).
95. Torigoe S, Kumamoto T, Koide W, Taya K and Yamanishi K: Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch Dis Child* 72: 518-519 (1995).
96. Veeder BS and Hempelmann TC: A febrile exanthem occurring in childhood. *JAMA* 77: 1787-1789 (1921).
97. Wang FZ, Dahl H, Linde A, Brytting M, Ehrnst A and Ljungman P: Lymphotropic herpesviruses in allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 88: 3615-3620 (1996).
98. Ward KN, Kalima P, MacLeod KM and Riordan T: Neuroinvasion during delayed primary HHV-7 infection in an immunocompetent adult with encephalitis and flaccid paralysis. *J Med Virol* 67: 538-541 (2002).
99. Wiersbitzky S, Abel E, Bruns R, Eberle J, Ladstätter L, Wiersbitzky H, Paul W and Deinhardt F: Das Blutbild beim Exanthema subitum (Zahorsky)/ kritisches Dreitagefieber-Exanthem der Kleinkinder. *Kinderärztl Praxis* 59: 258-261 (1991).
100. Wiersbitzky S, Beyersdorf E, Burtzlaff C, Wiersbitzky H, Crusius S and Weinke I: Pre- and perinatal infections due to human herpesvirus-6 and Epstein-Barr-virus with lethal outcome or severe residual encephalopathy. *Pädiatr Grenzgeb* 31: 199-201 (1993).
101. Wiersbitzky S, Eberle J, Bruns R, Weidemeier H, Bittner S, Dorn U, Frick G, Abel E, Ladstätter L and Deinhardt F: Seroprävalenz von Antikörpern gegen das humane Herpesvirus 6 (HHV 6) (Exanthema subitum; kritisches Dreitagefieber-Exanthem der Kleinkinder) in der Bevölkerung Norddeutschlands. *Kinderärztl Praxis* 59: 170-173 (1991).
102. Wiersbitzky S, Ratzmann GW, Bruns R and Wiersbitzky H: Reactivation in children of juvenile chronic arthritis and chronic iridocyclitis associated with human herpesvirus-6 infection. *Pädiatr Grenzgeb* 31: 203-205 (1993).
103. Wiersbitzky S, Schwarz TF, Black JB, Stuart JA, Bruns R and Müller C: Seroprävalenz von Antikörpern gegen das humane Herpesvirus Typ-7 (HHV-7) in Norddeutschland. *Pädiatr Grenzgeb* 34: 281-284 (1995).
104. Wilborne F, Schmidt CA, Lorenz F, Peng R, Gelderblom H, Huhn D and Siegert W: Human herpesvirus type 7 in blood donors: Detection by the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 47: 65-69 (1995).
105. Wyatt LS, Rodriguez WJ, Balachandran N and Frenkel N: Human herpesvirus 7: Antigenic properties and prevalence in children and adults. *J Virol* 65 (11): 6260-6265 (1991).

106. Yamada M: Human herpesviruses 6 and 7: effects on hematopoiesis and mode of transmission. *Jpn J Infect Dis* 54: 47-54 (2001).
107. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y and Kurata T: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 332: 1065-1067 (1988).
108. Yoshida M: Detection of human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea and healthy individuals. *Dermatology* 199: 197 (1999).
109. Yoshikawa T, Asano Y, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Suga S, Ozaki T, Wyatt LS and Frenkel N: Seroepidemiology of human herpesvirus 7 in healthy children and adults in Japan. *J Med Virol* 41: 319-323 (1993).
110. Yoshikawa T: Human herpesvirus 6 and 7 infections in transplantation. *Pediatr Transplantation* 7: 11-17 (2003).
111. Yoshikawa T, Ihira M, Susuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S and Asano Y: Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch Dis Child* 83: 170-171 (2000).
112. Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Yazaki T, Kodama H and Ozaki T: Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics* 84: 675-677 (1989).

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

24.11.2003

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Mechthild Johanna Wegner
Geburtsdatum: 02. 04. 1974
Geburtsort: Greifswald
Familienstand: ledig

Schulbildung

Sep.1980 – Aug.1988 POS „Erich Baron“ Berlin-Pankow
Sep.1988 – Jun.1992 Gymnasium „Heinrich Schliemann“ Berlin-Prenzlauer Berg

Ausbildung

Okt.1992 – Nov.1998 Studium der Humanmedizin an der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität zu Greifswald
Jan.1999 – Jun.2000 Ärztin im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
1.07.2000 Approbation
seit Juli 2000 Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Danksagung

Für die Vergabe des Themas, die wertvolle Anleitung, die immer zügige Beantwortung aller Fragen und die stets freundliche Beratung und Betreuung danke ich Herrn Prof. Dr. med. S.K.W. Wiersbitzky.

Für die Erstellung der Laborbefunde danke ich Herrn Dr. rer. nat. W. Paul vom Institut für Klinische Chemie (Direktor: Prof. Dr. med. M. Nawk) der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Standort Kinderklinik.

Für die Erstellung der Krankenunterlagen danke ich den Mitarbeitern des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Kindermedizin, der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Für die bakteriologischen und virologischen Befunde danke ich den Mitarbeitern des Friedrich-Loeffler-Institutes für Medizinische Mikrobiologie des Universitätsklinikums Greifswald (Direktor: Prof. Dr. med. L. Gürtler), des Institutes für Virologie des Universitätsklinikums Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. B. Fleckenstein) und Frau Dr. rer. nat. C. Müller vom Forschungslabor (Teil: Infektologie; Leiter: Prof. Dr. med. S. K. W. Wiersbitzky) der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Greifswald .