

Ringelröteln – virologische Grundlagen einer in Perinatal- und Transfusionsmedizin bzw. Hämatologie relevanten Infektionskrankheit

Human Parvovirus B19 – Virological Facts about an Infectious Disease relevant to Perinatal and Transfusion Medicine and to Hematology

H. W. Doerr, H. F. Rabenau, J.-U. Vogel

Zusammenfassung: Das 1975 erstmalig in Seren aus Blutkonserven entdeckte humane Parvovirus B19 (HPV B19) gehört zur Familie der Parvoviridae. Neben dem Genus Erythrovirus gehören zur Subfamilie Parvovirinae die Genera Parvovirus und Dependovirus. Das humane Parvovirus B19 ist der einzige humanpathogene Vertreter des Genus Erythrovirus. Es handelt sich um ein unbehülltes ssDNA Virus mit einer ikosaedralen Struktur. Die Virusvermehrung erfolgt in replizierenden humanen erythroiden Zellen (S-Phase), die das Blutgruppenantigen P tragen. Die klinischen Bild wie Erythema infectiosum, Vaskulitis, transiente aplastische Krise sowie die vertikale Übertragung des Virus lassen sich durch eine Replikation in Endothelzellen erklären. Zum Nachweis einer HPV B19-Infektion stehen molekularbiologische Methoden (z. B. PCR), Elektronenmikroskopie sowie serologische Verfahren (z. B. IFT, ELISA und Western blot), zur Verfügung. Das Virus tritt weltweit auf. Studien an unserem Institut zeigen eine Seroprävalenz in Deutschland von 40 %–70 %. Die Übertragung erfolgt überwiegend durch Tröpfcheninfektion. Die Übertragungswahrscheinlichkeit ist sehr hoch und führt bei über 60 % der infizierten Kindern zum Erythema infectiosum. Bei Schwangeren mit Primärinfektion wird der Erreger auf den Fetus insbesondere im zweiten Trimester übertragen und kann zu unterschiedlichen Fruchtschäden (meist Hydrops fetalis) führen. Eine Prävention der überwiegend gutartig verlaufenden HPV B19-Infektion wird neben der Gabe von Immunglobulinpräparate hauptsächlich durch die Expositionsprophylaxe erreicht.

Schlüsselwörter: Humanes Parvovirus B19 (HPV B19); Taxonomie; Morphologie; Epidemiologie; Pathogenese.

Summary: The human Parvovirus B19 (HPV B19), a member of the family parvoviridae, was discovered in sera from blood-bank donors in 1975. HPV B19 is the only human pathogenic representative of the genus erythrovirus, one of three genera within the subfamily parvovirinae, the others being genera parvovirus and dependovirus. It is a non-enveloped single stranded DNA virus with an icosahedral structure. Replication takes place in mitotic erythroid cells going through the S phase and carrying the erythrocyte P antigen. The clinical manifestation of erythema infectiosum, vasculitis and transient aplastic crisis, but also transplacental transmission are associated with virus replication within endothelial cells. For the detection of an HPV B19 infection, several laboratory methods are available; these include molecular techniques (e.g. PCR), electron microscopy and serologic methods like IFT, ELISA and Western blot. Serological studies at our institute show a seroprevalence rate between 40 % and 70 % in Germany. The virus is generally transmitted via droplets and is highly contagious, leading in 60 % of infected children to a erythema infectiosum. Primary infection in pregnancy (mainly 2nd trimester) may lead to fetal disorders (e.g. hydrops fetalis). For prevention of HPV B19 infection, immunoglobulines may be used, but mainly avoidance of exposure is recommended.

Keywords: Human Parvovirus B19 (HPV B19); taxonomy; morphology; epidemiology; pathogenesis.

Entdeckungsgeschichte des Parvovirus B19

Das Humane Parvovirus B19 (HPV B19) wurde in der Mitte der siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts von der Virologin Yvonne Cossart entdeckt, als sie sich mit der Analyse von falsch positiven Hepatitis B Virus-Oberflächenantigen (HBsAg)-Nachweisen mittels der Gegenstromimmunelektrophorese beschäftigte [1]. Das Serum Nr. 19 in der Reihe B lieferte dabei eine zusätzliche, bisher unbekannte Präzipitatlinie. Die elektronenoptische Überprüfung des Materiales zeigt kleine ikosaedrischen Viruspartikel (Abb. 1). Solche Viren waren

Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany.

Korrespondenz: H. W. Doerr, Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Paul-Ehrlich-Str. 40, 60596 Frankfurt am Main, Germany.

Fax: +49 69 63 01 64 77

E-mail: H.W.Doerr@em.uni-frankfurt.de

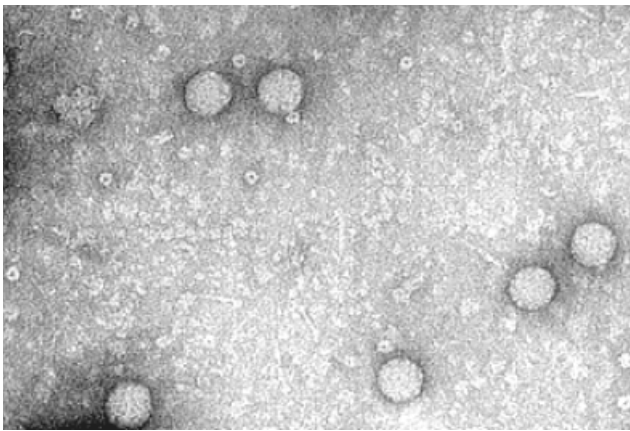


Abbildung 1 Elektronenmikroskopische Aufnahme des Humanen Parvovirus B19 (Durchmesser ca. 22 nm)

beim Menschen bisher nur als Zufallsbefunde in Stuhlproben ohne klinische Relevanz aufgefallen. Es handelt sich um sehr kleine Viruspartikel, die als Besonderheit keine dsDNA, sondern eine ssDNA aufweisen. I.a. haben DNA-Viren ein doppelsträngiges Genom. 1980 wurde das Virus ebenfalls per Elektronenmikroskopie (EM) in Blutproben von Patienten mit grippalem Infekt nachgewiesen. Ein Jahr später fand man es bei einem Patienten mit Sichelzellanämie während einer aplastischen Krise [2]. 1983 hat Anderson den Erreger mit der bekannten Kinderkrankheit Ringelröteln ätiologisch assoziiert [3]. Der Name Parvoviren bezieht sich auf ihre Kleinheit (lat. parvus = klein). Die Parvoviren sind außerordentlich resistent gegenüber äußeren Einflüssen und Detergentien. Sie haben einen strengen Tropismus

für sich teilende Zellen des hämatopoetischen Systemes. In anderen Organzellen können sie sich als sog. Dependoviren nur in Gegenwart einer anderen Virusinfektion vermehren. Herpes-, Adeno- und Vakziniaviren werden in Zellkulturmodellen als solche Helferviren eingesetzt.

Taxonomie

Die Parvoviren bilden die taxonomische Familie der Parvoviridae (Tabelle 1). Die Unterfamilie der Densovirinae umfaßt in drei Genera Densovirus, Iteravirus und Contravirus, die allesamt nur bei Insekten vorkommen. Die Parvovirinae-Subfamilie besteht ebenfalls aus drei Genera. Die Mitglieder des namensgebenden Genus Parvovirus sind bei Katzen und Schweinen weit verbreitet. Durch Infektion des leukopoetischen Systemes verursachen sie eine Panleukopenie bzw. sogar Phthise. Klinisch auffällig sind massive Diarrhöen. In den siebziger Jahren wurde dieses Parvovirus von der Katze auf den Hund übergegangen. Massive Epidemien wurden durch einen Totimpfstoff eingedämmt.

Das Genus Dependovirus kommt mit einigen Spezies beim Menschen und beim Tier (Affe, Rind) vor. Beim Menschen wird es in Assoziation mit Adenoviren in Stuhlproben von Patienten mit und ohne Diarrhoe elektronenoptisch gelegentlich entdeckt.

Für die Transfusions- und Perinatalmedizin wichtig ist das Genus Erythrovirus mit der Spezies HPV B19. Ein ähnliches Virus wurde in Cynomolgus-Affen nachgewiesen.

Tabelle 1 Taxonomie der humanen und animalen Parvoviren			
Unterfamilie	Genus	Mensch	Tier
Parvovirinae	Parvovirus		felines Panleukopenievirus (Katzenseuche) minute virus of mice Hühner Parvovirus aleutian mink disease virus canines Parvovirus Schweineparvovirus
	Erythrovirus	Parvovirus B19	parvovirus of cynomolgus monkey
	Dependovirus	adenoassoziierte Viren (AAV-2,-3,-5)	bovines AAV canines AAV equines AAV AAV-1, AAV-4 (Affen)
Densovirinae	Densovirus		Densonucleosis-Virus
	Iteravirus		
	Contravirus		

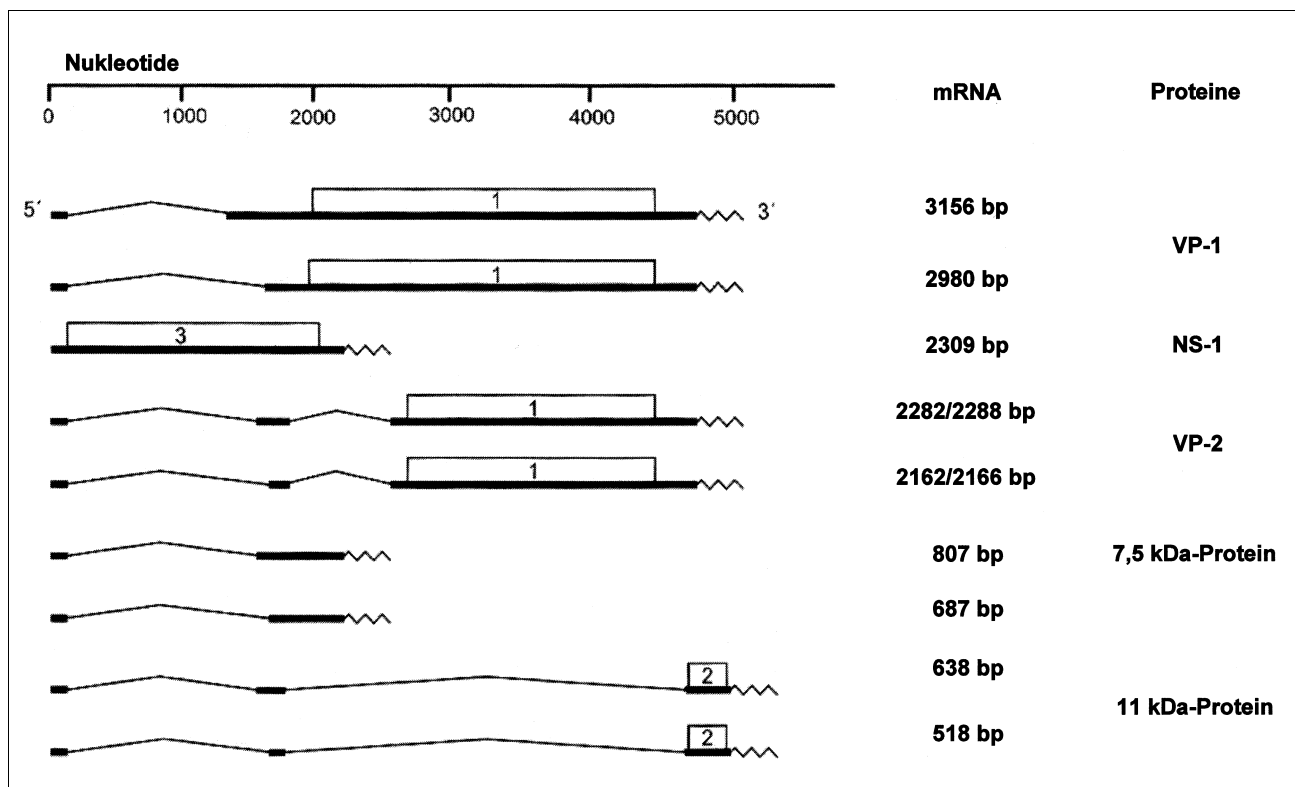
Tabelle 2 Strukturproteine des Parvovirus B19 und ihre Funktion (nach [13])

Protein	Molekulargewicht	Funktion
VP 1	83 kD	Kapsidprotein (ca. 5 %)
VP 2	58 kD	Kapsidprotein Hauptkomponente (90 %–95 %)
NS 1	71 kD	Helikase (phosphoryliert), ATPase, Endonuklease, Transaktivator
NS 2	11 kD	unbekannt

Struktur und Replikation

Abbildung 1 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Parvoviren, die einen Durchmesser von zwischen 18 und 26 nm aufweisen. Der Erreger ist damit noch kleiner als das klassische Picornavirus (griech. pikos = klein), mit dessen Erforschung im Rahmen der Bekämpfung der Poliomyelitis, die klinische Virologie nach dem 2. Weltkrieg ihren Anfang genommen hatte. Zwei Strukturproteine, VP1 und VP2, bilden die Bausteine des Kapsides (Tabelle 2) [4]. Den größten Anteil (ca. 90–95 %) stellt das VP2. Die aminoterminal Domäne des VP1 zeigt auf dem Kapsid nach Außen und bildet die Oberflächenstruktur, die mit dem Rezeptor der Zielzelle reagiert. An dieser Stelle, aber auch auf

dem VP2 wurden Epitope identifiziert, die für die immunologische Erkennung und Bildung infektnutralisierender Immunreaktionen relevant sind. Für die Synthese des VP1 und VP2 wird die spezifische mRNA gespleißt (Abb. 2). Die Synthese der VP2 mRNA beginnt im gleichen Leseraster des Parvovirus B19 Genomes wie die des VP1, aber an einem anderen AUG-Starttriplekt. Die Aminosäuresequenz des VP2 ist also vollständig in der des VP1 enthalten. Neben den Strukturproteinen wird ein regulatorisch aktives, phosphoryliertes und multifunktionelles Nichtstrukturprotein NS1 synthetisiert. Es entsteht durch Translation einer mRNA, die vom 3'-Ende des Genomes her abgelesen wird und überlappend in das Gen des VP1 reicht. Das NS1 hat cisaktive Funktionen bei der Ablesung und Re-

**Abbildung 2** Transkriptionsmuster des Humanen Parvovirus B19 (nach [13])

plikation des viralen Genomes und in der Steuerung des Zellstoffwechsels. Es wird von einer nicht gespleißten mRNA translatiert. Neben dem NS1 werden noch weitere kleine NS-Proteine gefunden, deren Bedeutung noch unklar ist.

Das Genom des Parvovirus B19 besteht aus einem einzelsträngigen aus etwa 5600 Nukleotiden zusammengesetzten DNA-Molekül. In etwa je 50 % der Viren befindet sich ein DNA-Genom mit Plus- oder mit Minusstrang-Orientierung.

Die Replikation des HPV B19 ist nur in sich teilenden Zellen (in der S-Phase der Mitose) möglich. Im Unterschied zu anderen DNA-Viren wie Papova und Adenoviren können die autonomen Parvoviren ruhende Zellen nicht zur Teilung stimulieren. Das Parvovirus ist für seine Vermehrung also ganz darauf angewiesen, daß es die Replikationsmechanismen während der Zellteilung auch für sich in Anspruch nimmt. Die Virusreplikation ist noch nicht ganz aufgeklärt. Im Prinzip unterscheidet man folgende Schritte [4]:

- 1) Die Adsorption des Virus an die Zielzelle geschieht über das Blutgruppenantigen P, einem Glycosphingolipid, auf der Oberfläche erythroider Zellen im Knochenmark. Über das uncoating gibt es noch keine sicheren Daten.
- 2) Auf noch unbekanntem Weg gelangt das Virus bzw. sein Genom in den Zellkern. Dort erfolgt die Transkription durch die zelluläre RNA-Polymerase II zu mRNA wie oben angegeben. Die zelluläre DNA-Polymerase alpha oder delta repliziert das virale Genom über doppelsträngige Intermediate. Man nimmt an, daß über die Nuklease und Helikasefunktionen des NS1 der Komplementärstrang entfernt wird.
- 3) Der Zusammenbau des Virus (assembly) läuft ebenfalls im Zellkern, in welchen die Strukturproteine transportiert und akkumuliert werden, ab und verursacht dort charakteristische Einschußkörperchen.
- 4) Die Viren gelangen dann in das Zytoplasma zu Zellmembran und verursachen dort Ausstülpungen. Die meisten Zellen erleiden eine Apoptose und setzen die Viren frei. In anderen, überlebenden ist das Virus

zunächst vor der Immunreaktion des Wirtsorganismus geschützt. Die Virusinfektion ist meist stark zytolytisch. Auch das isolierte NS 1 wirkt zytotoxisch.

Eine Woche p.i. finden sich im Blut des Infizierten für etwa eine weitere Woche lang große Mengen des Virus, etwa 10^{13} Partikel/ml Plasma. Daher gelingt in dieser Phase leicht die elektronenoptische Darstellung. Auch im Speichel sind jetzt größere Virusmengen nachweisbar.

Labordiagnose der HPV B19-Infektion

Zur Diagnose stehen alle einschlägigen Methoden zur Verfügung, ausgenommen der Virusisolierung in Zellkulturen, Hühnerei oder Versuchstier.

Der direkte Virusnachweis gelingt durch die Elektronenmikroskopie, empfindlicher durch die PCR, die zum Standardangebot der virusdiagnostischen Institute gehört. Ebenso ist der Ig-Klassen-differenzierte Antikörperrnachweis mit der indirekten Immunfluoreszenz, dem ELISA oder Westernblot unproblematisch. Die Antigene werden gentechnologisch in Insektenzellen exprimiert und aufgereinigt. Gewöhnlich werden VP-Antigene verwendet, für spezielle Fragestellungen auch das NS1-Protein (s.u.). Die Tabelle 3 zeigt den Einsatz der virologischen Labordiagnostik im Schema. Dabei gilt die Faustregel, dass der direkte Virus-(genom)nachweis die Frühdiagnose zum Krankheitsbeginn ermöglicht, während nach einigen Tagen Krankheitsdauer und evtl. Exanthemausprägung der Serum-IgM-Test der einfachste Weg der Diagnoseabsicherung darstellt (vgl. Abb. 3). Keine Labordiagnose ist erforderlich, wenn das typische Exanthem ausgebildet ist.

Ein Blutspender-Screening sollte über die PCR laufen. Zur Parvovirus-DNA-Prävalenz bei Blutspendern liegen verschiedene Daten vor: zwischen 1:260 (0,38 %), 1:6000 (0,017 %) und 1:1000 (0,1 % – Japan, Österreich) bis zu 1:10 000 (0,01 %) [5, 6, 7, 8].

Tabelle 3 HPV B19-Labordiagnostik am Institut für Medizinische Virologie, Frankfurt am Main

Testparameter	Testprinzip	Nachweisgrenze	Untersuchungsmaterial	benötigte Proben-volumina	Transportbedingungen
Parvovirus-DNA qualitativ	Molekularbiologie PCR	≤ 1.000 *	BAL, Rachenabstrich, [(EDTA) Plasma]	200 µl	RT (≤ 24 h)
Parvovirus-Partikel	Elektronenmikroskopie Virusnachweis	ca. 1×10^6 Viren/ml	Rachenabstrich, BAL, ggf. Stuhl	800 µl	RT (≤ 24 h)
Parvovirus-spezifische Antikörper	Serologie IgG-, IgM-Antikörperrnachweis mittels IFT, ELISA, WB		Serum (2. Blutprobe einsenden!)	100 µl	RT (≤ 24 h)

* Kopien/ml; BAL= Bronchial-lavage; RT = Raumtemperatur

Die PCR ist auch die Untersuchungsmethode der Wahl in der Liquordiagnostik oder bei der Abklärung einer pränatalen Infektion mit intrauterin entnommenen Probenmaterial.

Epidemiologie

Die natürliche horizontale Infektion geschieht aerogen durch die Aufnahme von Rachentröpfchen oder Schmierkontakte. Die Durchseuchung läuft rasch ab. Ca. 60–80 % der jungen Erwachsenen haben Antikörper als Zeichen einer durchgemachten Infektion gebildet (Tabelle 4). Im allgemeinen gibt es keine Reinfektionen, gelegentlich jedoch eine Erregerpersistenz auch beim Immunkompetenten (s. u.). In bestimmten Risikogruppen sind Inzidenz und Prävalenz erhöht (Tabelle 5). Bei Personen mit Immundefekten ist die Erregerpersistenz häufig.

Während der Virämie kann der Erreger von einer schwangeren Frau intrauterin auf die Leibesfrucht

übergehen und verursacht dort erhebliche Schäden, die in etwa 10–20 % zu einem Hydrops fetalis führen [9]. Frauen mit einer durch das Exanthem gekennzeichneten starken Virämie übertragen den Erreger mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 35 % auf die Leibesfrucht. Dies ist während der ganzen Schwangerschaftsdauer möglich. Die pathologischen Folgen treten am ehesten im zweiten Trimester auf mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 10 %. Der wesentliche Unterschied zwischen Ringelröteln- und Rötelnvirus ist ihre große bzw. nur kleine Zytopathogenität. Trotzdem ist das Rötelnvirus gefährlicher, weil es durch Mitosehemmung in der infizierten Zelle die Embryonalentwicklung hemmt, aber den Embryo häufig nicht tötet. Bei der Parvovirus B19-Infektion in der Schwangerschaft gilt dagegen die Alles-oder-nichts-Regel. Die haftende vertikale HPV B19-Infektion ist meist letal. Allerdings sind einige Fälle beschrieben worden, in denen das Neugeborene mit einer Anämie oder ZNS-Infektion überlebte und ausheilte.

Tabelle 4 Parvovirus B19 IgG Seroprävalenz in verschiedenen Altersklassen (Institut für Medizinische Virologie, Frankfurt am Main; Auswertungszeitraum: 1. 1. 2000–31. 5. 2002). Durchgeführt mit einem IFT unter Verwendung von VP1 (Fa. Biotrin)

Altersgruppe in Jahren (Einteilung nach WHO)	Anzahl pos. Proben (Summe getesteter)	Prävalenz in der jeweiligen Altersgruppe (% pos.)
1–4	17 (178)	9,55
5–9	55 (163)	33,74
10–12	38 (71)	53,52
13–14	36 (59)	61,02
15–19	67 (102)	65,69
20–29	86 (138)	62,32
30–39	134 (206)	65,05
40–49	62 (88)	70,45
50–59	40 (58)	68,97
≥ 60	34 (50)	68,00
Gesamtprävalenz		51,12 %

Tabelle 5 Risikogruppen für Erkrankungen durch das HPV B19

Wirt	Syndrom	Klinisches Bild
Kinder Erwachsene	Ringelröteln („Fifth disease“)	Cutane Eruption, Arthralgie (8 % der infizierten Kinder, 80 % bei Erwachsenen) Arthritis
Hämolyse- Patienten	transiente aplastische Krise (TAC)	schwere akute Anämie
Immundefiziente- Patienten	gestörte Bildung/Reifung roter Blutkörper (z. B. bei Sichelzellanämie)	chronische Anämie
Fetus (2.–3. Trimester)	Hydrops fetalis, kongenitale gestörte Bildung/Reifung roter Blutkörper	nicht-regenerative chronische schwere Anämie, Durchblutungsstörung, Herzfehler

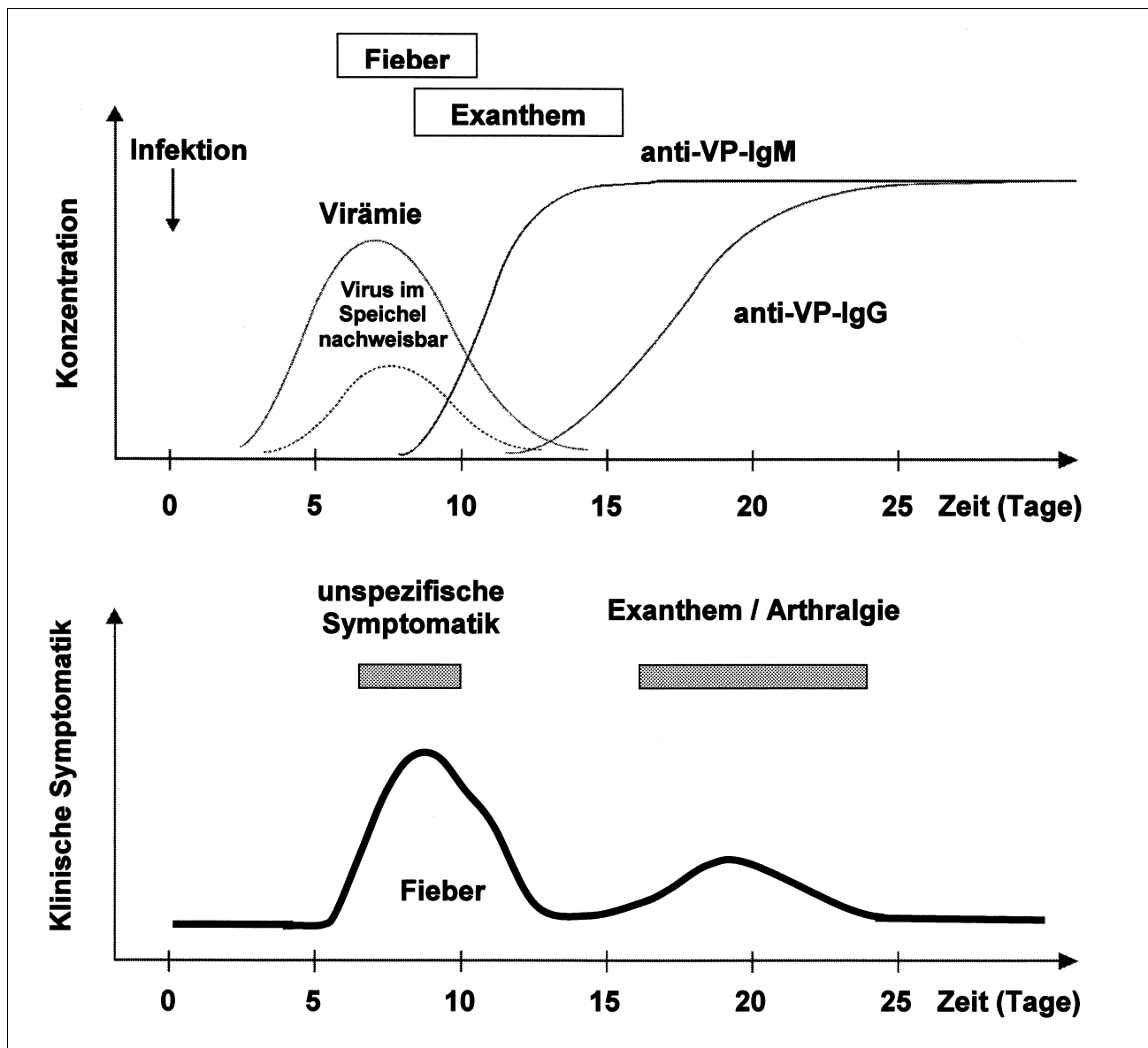


Abbildung 3 Klassischer Verlauf einer HPV B19 bedingten Ringelröteln-Erkrankung (nach [13])

Auf Grund seiner hohen Stabilität bleibt das Virus, das zufällig in ein Blutpräparat geraten ist, trotz aller Weiterbearbeitungsprozesse infektiös, z. B. in Faktor VIII-Präparaten [10, 11]. Die transfusionsmedizinische Gefahr ist wegen der begrenzten Virämiedauer beim Spender allerdings nicht groß, sofern dieser gesund und immunkompetent ist. Befindet sich der Spender nach akuter Infektion in der ca. zweiwöchigen Phase der Virämie werden allerdings erhebliche Virus Mengen übertragen (10^{10} bis 10^{13}). In Einzelfällen wurde auch beim Immunkompetenten eine erheblich längere Virämiedauer, bis zu über einem Jahr, gemessen. Allerdings ist dieses Blut wegen gleichzeitig zirkulierender Antikörper und Ausbildung von Immunkomplexen vermutlich

nicht oder kaum infektiös. Der Virusnachweis gelingt dann nur mit einer empfindlichen PCR.

Pathogenese der HPV B19-Infektion

Das Virus gelangt durch Tröpfchenaerosol in den Mund- und Rachenraum. Der zelluläre Rezeptor für HPV B19, das Blutgruppenantigen P, befindet sich auf vielen Zellen, darunter auch auf Endothelzellen und Megakaryozyten [12]. In diesen Zellen kann sich jedoch das Virus nicht produktiv vermehren. Bislang ist unklar, auf welchem Weg der Erreger seine Hauptzielzellen erreicht. Es sind dies die erythroiden Vorläuferzellen

BFC-E (burst forming cells-erythrocyte) und CFC-E (colony forming cells-erythrocyte) sowie die Erythroblasten im Knochenmark bzw. der fetalen Leber. Die bald auftretende hohe Virämie (Abb. 3) wird durch drei Mechanismen eingedämmt:

1) durch die Zerstörung der infizierten Zellen auf Grund der starken viralen Zytopenogenität,

2) durch die Bildung neutralisierender Antikörper. Die sich bildenden Immunkomplexe werden in Kapillaren auch der Haut abgelagert und können durch C-Aktivierung die Endothelien zerstören, an welche sich das immunkomplexierte Virus über den P-Antigenrezeptor gut anlagern kann.

Ob 3) auch zytotoxische Reaktionen von T-Lymphozyten wie bei Masern dabei ebenfalls eine Rolle spielen, ist unbekannt. Denkbar ist auch, daß im Verlaufe einer abortiven Infektion in den Zellen zwar keine viralen Struktur-, jedoch NS1-Proteine mit starker Zytotoxizität gebildet werden. Jedenfalls kann die „Kapillaritis“ bei einem Teil der Infizierten das typische Exanthem verursachen. Sowohl arterielle als auch venöse Vaskulitiden sind mit der Parvovirusinfektion assoziiert worden, bisher ohne klare ätiologische Beweisführung. Möglicherweise wird auf diesem Weg auch eine Myokarditis hervorgerufen. Die Ablagerung von Immunkomplexen in der Synovialflüssigkeit soll auch verantwortlich sein für die krankheitstypische Arthralgie, die mitunter wochenlang anhält. Bei diesen Patienten, bei denen bestimmte HLA-Typen vorherrschen sollen, konnte man mit der PCR das Virus in Gelenkflüssigkeitspunktionen nachweisen. Diese Patienten sind auch stärker positiv im Test auf NS1-Antikörper.

Das wesentliche pathologische Ereignis im Verlauf der HPV B19-Infektion ist die virusbedingt zytotoxische Zerstörung der Erythroblasten und eine daraus resultierende Anämie. Diese bleibt wegen der langen Halbwertszeit der Erythrozyten (über 100 Tage) im allgemeinen subklinisch. Bei vorbestehender Anämie aus anderer Ursache kann jedoch eine lebensgefährliche aplastische Krise hervorgerufen werden [14].

Prävention und Therapie

Präventionsmaßnahmen sind die Isolierungsmaßnahmen für die Dauer der Virusausscheidung über Rachen-

tröpfchen und evtl. Blutspender-Screening. Da die Erkrankung durch das humorale Immunsystem kontrolliert wird, hat man HPV B19 antikörperhaltige Immunglobulinpräparate entwickelt und erfolgreich zur passiven Immunisierung im Sinne einer ex-post Prophylaxe, speziell bei Schwangerschaft, eingesetzt. An der Entwicklung einer aktiven Immunisierung wird gearbeitet [14].

Literatur

1. Cossart YE, Cant B, Field AM, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:72.
2. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, Murtaza L. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet* 1981;1:664.
3. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, Lewis E, Hall SM, Bartlett CL, Cohen BJ, Mortimer PP, Pereira MS. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet* 1983;1:1378.
4. Bloom ME, Young NS. Parvovirus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, New York 2001:2361.
5. Jordan JA. Prevalence of human parvovirus B19 DNA in a blood donor population. Abstract anlässlich der CHI-Konferenz „Blood safety & Screening“, Washington, Oktober 1995.
6. Jäger GR, Schwarz TF. Hämatologische Bedeutung der Parvovirus B19-Infektion. *Diagnose & Labor* 1995;45:127.
7. Mosley JW. Parvovirus transmission by blood components and plasma derivatives. Vortrag anlässlich der CHI-Konferenz „Blood safety & Screening“, Washington, Oktober 1995.
8. Prowse C, Ludlam CA, Yap PL. Human Parvovirus B19 and blood products. *Vox Sang* 1997;72:1.
9. Anand A, Gray ES, Brown T, Clewley JP, Cohen BJ. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 1987;316:183.
10. Morfini M, Longo G, Rossi Ferrini P, Azzi A, Zakrewska C, Ciappi S, Kolumban P. Hypoplastic anemia in a hemophiliac first infused with a solvent/detergent treated factor VIII concentrate: the role of human B19 parvovirus. *Am J Hematol* 1992;39:149.
11. Lefrère JJ, Marotti M, Thauvin M. B19 parvovirus DNA in solvent/detergent-treated anti-hemophilia concentrates. *Lancet* 1994;343:211.
12. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993;262:114.
13. Modrow S, Falke D. *Molekulare Virologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford 1997.
14. Casinotti P, Siegl G. Parvoviren. In: Doerr HW, Gerlich WH, (Hrsg.): *Medizinische Virologie – Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002.