

## Aviäre Influenza

### Erreger: *Influenza-Virus*

Die Influenza-Viren gehören zur Familie der Orthomyxviridae und werden in die Typen A, B und C eingeteilt. Typ A kommt bei Tieren und Menschen vor, die Typen B und C treten vor allem beim Menschen auf. Influenza Typ A, zu der auch die aviäre Influenza gehört, ist für Menschen die gefährlichste Form.

Die Influenza-Viren sind ca. 100 nm gross und besitzen eine Lipidhülle, in welche die Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) verankert sind. Unter der Hülle liegt das Matrixantigen (M1), welches eine Kapsel bildet und die mit Nukleoproteinen (NP) bedeckten 8 Negativ-Strang-RNA-Segmente einschliesst. Bei Influenza-A-Viren bildet ausserdem das M2 Protein

Kanäle durch die Virushülle. Die RNA-Segmente enthalten die Erbinformation für 3 Nichtstrukturproteine (Enzyme) und 8 Strukturproteine, die am Aufbau des Virus beteiligt sind. Das Virus bindet über das Hämagglutinin an die Oberfläche der Wirtszelle und wird ins Zellinnere aufgenommen. Dort werden die 8 RNA Segmente freigesetzt und durch zelluläre und virale Proteine repliziert. Die zusammengesetzten Viren werden mithilfe der viralen Neuraminidase aus der Zelle freigesetzt und können neue Zellen infizieren.

Während die internen Proteine weitgehend stabil sind, sind die Oberflächenantigene Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) bei verschiedenen Influenza-A-Subtypen und Stämmen unterschiedlich. Es gibt mindestens 16H (H1-H16) und 9N (N1-N9), die alle bei Vögeln gefunden wurden. Bei Menschen werden gewöhnlich nur 3H (H1, H2 und H3) und 2N (N1 und N2) nachgewiesen. Gegenwärtig zirkulieren in der menschlichen Bevölkerung die Subtypen A/H1N1 und H3N2. In den letzten Jahren wurden auch kleinere Ausbrüche mit den Vogelinfluenza-Viren H5N1 und H7N7 beim Menschen beobachtet, obwohl sich Influenza-Viren von Vögeln in den Epithelzellen von Säugern gewöhnlich nur sehr schwer vermehren.

Die Oberflächenantigene H und N sind sehr variabel, durch Punktmutationen kommt es zum häufigen Austausch von Aminosäuren (**Antigendrift**). Dies führt dazu, dass jedes Jahr leicht veränderte Influenza-Viren auftauchen, welche von unserem Immunsystem nicht effizient neutralisiert werden und deshalb immer wieder eine Infektion auslösen können. Zur Entstehung neuer Virus-Subtypen kommt es durch den Austausch ganzer Gene (**Antigenshift**) zwischen zwei verschiedenen Influenza-A-Viren. Durch die Rekombination der Gensegmente entsteht ein für die Menschen völlig unbekanntes Virus, gegen das es weltweit keine Immunität gibt und das sich somit auf der ganzen Welt ausbreiten kann (**Pandemievirus**). Dies kann zum Beispiel der Fall sein, wenn ein aviäres Influenza-Virus und ein humanes Influenza-Virus die gleiche Zelle infizieren und ein kombiniertes Virus entsteht, welches vom ursprünglichen aviären Influenza-Virus die Oberflächenantigene erwirbt, vom humanen Influenza-Virus dagegen die inneren Komponenten, sowie die Fähigkeiten sich schnell von Mensch zu Mensch auszubreiten. Eine Genrekombination kann im Schwein, das sowohl Rezeptoren für humane wie auch für aviäre Influenza-Viren hat, stattfinden. Nach neusten Erkenntnissen kann dies, wenngleich weniger effizient, auch im Menschen erfolgen. Pandemieviren können aber auch durch die direkte Übertragung eines aviären Influenza-Virus auf den Menschen entstehen, wobei die Viren durch adaptive Mutationen die Fähigkeit zur Übertragung von Mensch zu Mensch erwerben.

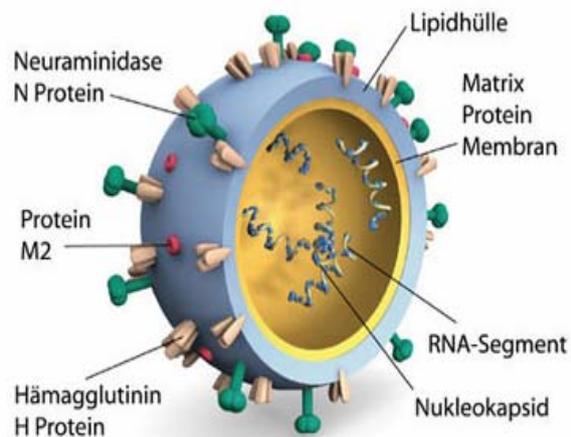


Bild: Schematische Darstellung eines Influenza-Virus  
Quelle: www.medixtra.de

Als dritter möglicher Mechanismus für die Ausbreitung eines Pandemievirus gilt das Wiederauftreten eines aus der menschlichen Population verschwundenen Subtypes aus dem Vogelreservoir.

## Vorkommen

Influenza-A-Viren kommen beim Menschen, bei Schweinen und Pferden, selten auch bei anderen Säugetieren (z.B. Katzen und Hunden) vor. Das wichtigste Reservoir für Influenza-A-Viren sind jedoch Vögel, insbesondere Wasservögel, bei denen alle bisher bekannten H- und N-Subtypen entdeckt wurden. Beim Menschen sind nur wenige Subtypen (H1N1, H2N2 und H3N2) bekannt. Diese sind vermutlich einmal aus der Vogelwelt auf den Menschen übergesprungen.

Influenza-A-Viren sind weltweit verbreitet und haben das Potential, eine Pandemie auszulösen. Diese Gefahr besteht insbesondere dann, wenn ein neuer Virus-Subtyp sich genügend von den anderen beim Menschen bekannten Viren unterscheidet, eine hohe Pathogenität aufweist und die Fähigkeit hat, sich schnell von Mensch zu Mensch zu verbreiten. Pandemien zeichnen sich durch die weltweite Ausbreitung und durch eine extrem hohe Morbidität (Anzahl Erkrankte) und Mortalität (Anzahl Tote) aus. Während bei den normalen Grippewellen weltweit mit 200'000 bis 500'000 Todesfällen gerechnet wird, geht die Zahl der Todesfälle bei einer Pandemie in die Millionen. Die drei auf Menschen übertragbaren Subtypen haben zu verschiedenen Zeiten Pandemien ausgelöst: 1918/19 die Spanische Grippe (H1N1), 1957/58 die Asiatische Grippe (H2N2) und 1968/69 die Hongkong Grippe (H3N2). Die schwerste Pandemie der Neuzeit war die Spanische Grippe, welche 40-50 Millionen Todesopfer forderte. Für die übrigen Pandemien schätzt man die Zahl der Todesopfer auf 1 bis 4 Millionen. In den interpandemischen Zeiten haben Varianten (durch Antigendrift veränderte Formen) dieser Viren zahlreiche unterschiedlich schwere Grippewellen und Epidemien ausgelöst.

Bei Vögeln verursachen nicht alle Subtypen der Influenza-A-Viren Erkrankungen. Als Erreger schwerer Influenza-Seuchenzüge ist seit langem der Subtyp H7N7 bekannt, der die klassische Geflügelpest verursacht. Seit einiger Zeit werden auch die Subtypen H9N2, H5N1 und H5N2 als Erreger von seuchenhafter Influenza bei Vögeln bekannt. Im Jahre 1997 kam es in Hongkong zu Influenza-A/H5N1-Ausbrüchen, diese konnten aber durch Keulung (Tötung) aller Vögel eingedämmt werden. Im Jahre 2003 kam es in den Niederlanden zu Übertragungen des Influenza-A/H7N7 auf Menschen. Seit 2003 breitet sich das Influenza-A/H5N1 erneut aus und wurde 2005/06 durch Zugvögel in weiten Teilen Asiens, Europas und Afrikas verbreitet. Das Virus hat im Verlauf der Zeit eine höhere Pathogenität für Geflügel entwickelt. Gleichzeitig hat es die Fähigkeit verbessert, an Rezeptoren von Säugerzellen zu binden, und kann dadurch auch Menschen infizieren. Bis zum heutigen Zeitpunkt (Stand Mai 2006) sind 186 Personen nachweislich an vom H5N1-Virus verursachter aviärer Influenza erkrankt und 105 daran gestorben. Neben Menschen wurden vereinzelt auch andere Säugetiere wie Wild- und Hauskatzen und Schweine mit dem H5N1-Virus infiziert.

## Übertragung

Bei der aviären Influenza H5N1 gibt es zwei Formen der Krankheit, die durch ein schwach virulentes und durch ein extrem stark virulentes Virus bedingt sind. Die schwach pathogene Form führt bei den infizierten Vögeln zu milden Symptomen, während sich die hochpathogene Form schnell ausbreitet, multiple Organe befällt und eine Mortalität von 90-100% hat. Da die Influenza-Infektion bei Vögeln systemisch verläuft und die Viren in allen Geweben, vor allem aber im Atem- und Verdauungstrakt vermehrt werden, sind sowohl die Sekrete der Atemwege als auch der Kot infektiös. Als Infektionsquelle müssen aber auch Blut, Fleisch und Eier der Vögel angesehen werden. Einige Vogelarten vermehren das Virus ohne dabei zu erkranken und scheiden es bis zu 17 Tage lang aus.

Voraussetzung für eine Infektion des Menschen ist zurzeit noch ein direkter Kontakt mit infizierten Vögeln oder Vogelprodukten. Personen, die in engem Kontakt mit Vögeln leben, die insbesondere beim Schlachten und Zubereiten von Geflügel direkten Kontakt mit Produkten von erkrankten Tieren haben und selber Produkte von erkrankten Tieren konsumieren, haben deshalb ein erhöhtes Infektionsrisiko. Die Übertragung des H5N1-Virus von Mensch zu Mensch beschränkt sich zurzeit noch auf wenige Fälle.

Sollte das H5N1-Virus die Fähigkeit erwerben sich wie andere Influenza-Viren in den oberen Luftwegen der Menschen effizient zu vermehren, könnten diese Influenza-Viren auch durch virusbeladene Schleimtröpfchen ( $<5 \mu\text{m}$ ), die beim Husten ausgestossen und von Kontaktpersonen und Tieren eingeatmet werden, übertragen werden.

### Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Beim Menschen kommt es bei einer H5N1-Infektion typischerweise nach einer Inkubationszeit von 2 - 8, eventuell auch bis zu 17 Tagen zu einem plötzlichen und hohen Fieberanstieg ( $38.5\text{-}40.0^\circ\text{C}$ ), verbunden mit Halsschmerzen und Husten, teilweise mit Atembeschwerden. In einigen Fällen stehen auch Darmsymptome wie Erbrechen und Durchfall oder eine Hirnentzündung im Vordergrund. In seltenen Fällen wurden gar keine respiratorischen Symptome beobachtet. Meist sind aber die Manifestationen in den Lungen charakteristisch mit Atembeschwerden, Heiserkeit, und manchmal blutigem Sputum. Beinahe alle Patienten entwickeln eine primäre virale Pneumonie (Lungenentzündung), gewöhnlich ohne bakterielle Begleitinfektion. In den Atemwegen kommt es zu massiven Hämorrhagien (Blutungen). Neben schweren Pneumonien kann es zu Herzmuskelschäden sowie zu Entzündungen der Leber und des Gehirns kommen. Die Todesfälle traten in der Regel durch multiples Organversagen ein. Auffallend ist die extrem hohe Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen. Bei H5N1-Infektionen erstaunt insbesondere die sehr hohe Mortalität (Anzahl Tote) bei Menschen: Sie beträgt ca. 50%, während der Wert bei einer normalen Influenza-Epidemie bei lediglich 1% liegt.

### Nachweis (Diagnostik)

Bei einem Verdacht auf aviäre Influenza beim Menschen ist die schnelle Entnahme von Abstrichen für die Virusanzucht und PCR wichtig. Das medizinische Personal muss sich dabei durch geeignete Massnahmen selber vor einer Infektion schützen. Nasen und Rachenabstriche sollten in einem Influenza-A-Schnelltest untersucht werden. Die meisten Schnelltests sind spezifisch, so dass ein negatives Resultat zuverlässige Angaben über das Nichtvorhandensein von Influenza-A-Viren liefert. Im Schnelltest negative Patienten sollten entsprechend der klinischen Diagnose behandelt und in 1-2 Tagen erneut getestet werden. Bei Fortbestehen des Verdachts sollte eine RT-PCR (molekularbiologische Methode für den Nachweis der Viren-RNA) durchgeführt werden. Im Schnelltest positive Proben sollten zur Untersuchung mittels RT-PCR und zur Subtypisierung der H und N Antigene an ein entsprechendes Labor gegeben werden. Die Virusisolierung in der Zellkultur ist hochspezialisierten Labors vorenthalten, welche die Infrastruktur und die nötigen Methoden dafür zur Verfügung haben.

Der Nachweis von Antikörpern bei Patienten für die Primärdiagnostik ist von untergeordneter Bedeutung, da Patienten häufig sterben, bevor sie Antikörper entwickeln können. Der Antikörpernachweis kann aber für epidemiologische Studien verwendet werden um den Anteil an Personen zu ermitteln, die mit dem Virus infiziert wurden, aber keine Krankheit durchgemacht haben.

### Therapie

Patienten, die mit dem aviären Influenza-Virus H5N1 infiziert sind, sollten isoliert und unter Anwendung sicherer Behandlungspraktiken (Barrier Nursing) behandelt werden. Dies beinhaltet den Gebrauch von chirurgischen Gesichtsmasken, Handschuhen, Schutzbrille usw. Die Patienten sollten so früh wie möglich mit Tamiflu (Oseltamivir) behandelt werden. Die Sauerstoffsättigung sollte überwacht und falls nötig mit zusätzlichem Sauerstoff verbessert werden. Patienten sollten zudem regelmässig auf bakterielle Infektionen untersucht und gegebenenfalls antibiotisch behandelt werden. Die Neuraminidasehemmer Relenza (Zanamivir) und Tamiflu (Oseltamivir) verhindern die Freisetzung der Influenza-A-Viren aus den Zellen und können bei frühem Einsatz die Ausbreitung der Viren im Körper eindämmen. Die M2-Hemmer Amantidin und Rimantidin, welche normalerweise gegen Influenza-A eingesetzt werden und die Freisetzung der viralen Erbsubstanz im Zellinnern unterbinden sind erwiesenermassen gegen H5N1 unwirksam.

## Prävention

Die wichtigste präventive Massnahme gegen die Influenza-A ist normalerweise die Schutzimpfung. Gegen die aviäre Influenza H5N1 allerdings wird es wohl in der ersten Welle keinen Impfstoff geben, da der auslösende Virusstamm zuerst isoliert und für die Impfstoffproduktion ein Produktionsstamm hergestellt werden muss. Zurzeit sind die Produktionskapazitäten der Hersteller zu klein um den Bedarf der gesamten Bevölkerung zu decken. Angesichts der hohen Variabilität der neueren H5N1-Viren ist die Herstellung von Impfstoffen mit den bisher bekannten Stämmen nur sinnvoll für die Prophylaxe derjenigen Personen, die sich direkt dem aviären Influenza-A-Virus H5N1 exponieren. Es muss befürchtet werden, dass ein Virus, welches das Potential hat, eine Pandemie auszulösen, sich durch Antigen-Drift von den bisher bekannten Stämmen so weit entfernt hat, dass der Impfstoff keinen Schutz bieten würde. Um den Beginn einer Pandemie möglichst frühzeitig zu erkennen und so schnell wie möglich Isolate der Viren zu bekommen, unterhält die Weltgesundheitsorganisation WHO ein Netzwerk von 112 nationalen und internationalen Influenza Zentren, welche die Aktivität von Influenza überwachen und Viren in allen Kontinenten isolieren und analysieren.

Um eine Infektion mit aviärer Influenza zu vermeiden, sollte der Kontakt mit infizierten, erkrankten oder an der Influenza gestorbenen Vögeln, Haustieren und Menschen vermieden werden. Es sollten nur gut durchgegarnte Speisen mit von Vögeln stammenden Produkten (Fleisch, Eier) gegessen werden. Während einer Pandemie sollte jeder unnötige Aufenthalt in grösseren Menschenansammlungen vermieden werden. Ausserdem sollten Haustiere wie Katzen und Hunde möglichst im Haus behalten werden.

## Influenza-Viren als biologische Kampfstoffe

Influenza-A-Viren stellen ein erhebliches Sicherheitsrisiko dar. Dies gilt insbesondere für diejenigen Subtypen, gegen welche in der menschlichen Bevölkerung kein immunologischer Schutz besteht und die für den Menschen so stark pathogen sind wie z.B. das H5N1-Virus. Wenn das Influenza-A-Virus an den Menschen angepasst ist, kann es relativ leicht aerogen übertragen werden und verbreitet sich schnell. In der Vogelwelt gibt es eine Vielzahl von Influenza-A-Subtypen, die in der menschlichen Bevölkerung noch unbekannt sind. Durch moderne molekularbiologische Methoden lassen sich humane Influenza-A-Viren mit veränderten Oberflächenantigenen konstruieren. Diese können auf Zellkulturen, Hühnerembryonen oder in Tieren vermehrt werden. Das Virus liesse sich einfach verbreiten und überlebt bei tiefen Temperaturen relativ lange: bei 4°C im Vogelkot ca. 35 Tage, bei 37°C beträgt die Überlebensdauer immerhin ca. 6 Tage.

Mit Oseltamivir steht zwar eine Therapie zur Verfügung, diese bringt aber relativ starke Nebenwirkungen mit sich. Ausserdem sind bereits resistente Viren gegen das Medikament aufgetaucht. Für die Herstellung eines Impfstoffes wird nach wie vor ca. ein halbes Jahr benötigt. In dieser Zeit wäre ein grosser Teil der Bevölkerung bereits erkrankt. Influenza könnte somit als biologische Waffe oder in einem terroristischen Akt eingesetzt werden, zumal sich der Aggressor selber durch einen Impfstoff schützen könnte.

## Literatur

LANGE W.: Humanmedizinische Bedeutung der Aviären Influenza; Grosstierpraxis 7:02 (2006), 11-25  
 WHO: Avian Influenza ("bird flu"), Fact sheet (online publication)