

Vogelgrippe

Prof. Dr. med. Hans Peter Seelig



Trügerische Idylle?

Enten in den See gehend (Alexander Köster, 1864-1932, Öl/Lwd., Ausschnitt)
Foto: Ketterer Kunst, München

Labor Prof. Seelig
und Kollegen

Kriegsstr. 99 - 76133 Karlsruhe - Tel.: 07 21/850000
www.laborseelig.de

© 2005

Sehr verehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

die Vogelgrippe (aviäre Influenza) ist eine akute, sehr ansteckende Infektionskrankheit der Vögel. Sie kann mild verlaufen, sie kann aber auch als Geflügelpest mit Sterberaten (Mortalitätsraten) von 90-100% schnell große Geflügelbestände vernichten. Verursacht wird die Vogelgrippe/Geflügelpest durch Viren, die Vogelgrippeviren. Man ging davon aus, dass diese Viren nur Vögel und Schweine befallen (infizieren) und keine Erkrankungen beim Menschen verursachen. Im Jahr 1997 wurden aber in Hongkong bei Ausbrüchen der Geflügelpest auch Menschen mit Vogelgrippeviren infiziert. Sie entwickelten eine schwere, für ein Drittel der Patienten tödliche Erkrankung, die menschliche Vogelgrippe (humane Influenza A [H5N1]). Man befürchtet nun, dass sich die Erbsubstanzen (Genome) von humanen Grippeviren, die leicht von Mensch zu Mensch übertragen werden, und von Vogelgrippeviren, die zu der schweren, oft tödlichen Erkrankung führen, vermischen. Das so entstandene neue Virushybrid könnte, die Eigenschaften beider Viren in sich vereinigend, eine weltweite Grippewelle (Pandemie) mit mehreren hundert Millionen Toten auslösen.

► Was sind Vogelgrippeviren?

Vogelgrippeviren gehören zu den Influenza-Viren Typ A, deren über hundert, meist harmlose Subtypen vor allem bei Vögeln und Wassergeflügel vorkommen. Auf Nutzgeflügel wie Hühner werden die Viren wahrscheinlich durch infizierte Wildvögel und Wassergeflügel, besonders Enten übertragen. Einige aggressive Varianten dieser Subtypen, wie z.B. der 1997 in Hongkong gefundene Subtyp Influenza A (H5N1) können bei Hühnern die Geflügelpest und beim Menschen die gefährliche menschliche Vogelgrippe auslösen. Andere Subtypen, wie z.B. Influenza A (H1N1) verursachen die klassische menschliche Virusgrippe, wieder andere führen bei Pferden oder Schweinen zu Atemwegserkrankungen (Abbildung 1). Die menschlichen Influenza A-Viren werden in der Regel leicht durch Tröpfcheninfektion oder direkten Kontakt von Mensch zu Mensch übertragen. Sie nisten sich in der Mund-, Nasen- und Rachenschleimhaut ein und können von dort in Bronchien und Lungen vordringen. Bei Vögeln besiedeln die Influenza A-Viren neben den Lungen vor allem den Darm. Sie werden in großen Mengen über die Kloake ausgeschieden und dann durch Wasser, Aerosole, verunreinigte Gerätschaften, Vogeldung oder direkten Kontakt auf andere Tiere oder den Menschen übertragen.

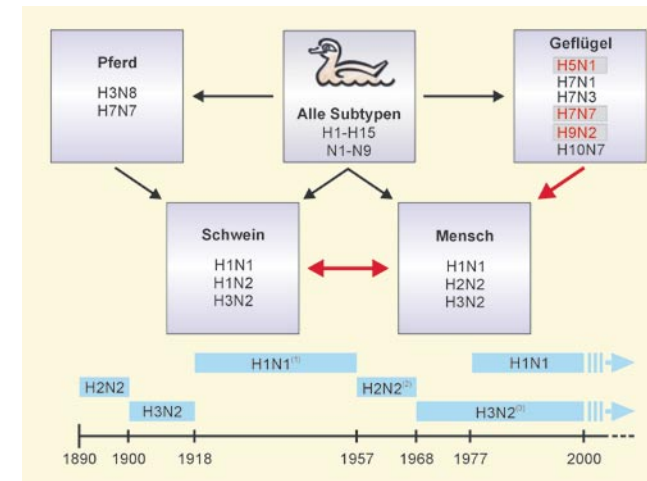


Abbildung 1

Wasservögel insbesondere Wildenten sind das primäre Reservoir für Influenza A-Viren von denen aus die Übertragung auf andere Wirte erfolgt. In Wildenten vermehren sich die Viren in Lunge und Darmtrakt, sie werden in hohen Konzentrationen durch die Kloake ausgeschieden. Vogelviren können ebenso wie an den Menschen adaptierte Viren auf Schweine übertragen werden. Rot gekennzeichnet sind die auch beim Menschen nachgewiesenen Subtypen der Vogelgrippeviren. Auf der Zeitskala sind die Subtypen der menschlichen Virusgrippe angegeben. (1) Spanische Grippe (1918/19), (2) Asiatische Grippe (1957/58), (3) Hongkong-Grippe (1968/69), (4) Russische Grippe (1977).

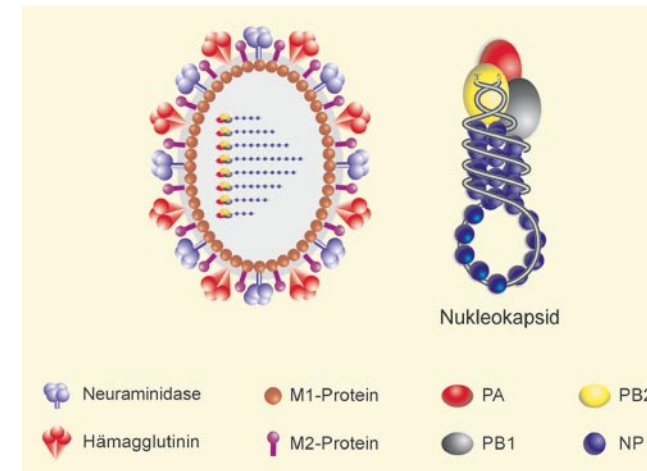


Abbildung 2

Schematische Darstellung des Influenza A-Virus und eines seiner acht Nukleokapsid-Segmente. Die Membranproteine Hämagglutinin und Neuraminidase besetzen die Außenseite und stellen den Kontakt mit den Wirtszellen her. Der gewundene RNA-Strang des Nukleokapsids, in dem die Erbinformationen verschlüsselt sind, ist von verschiedenen Proteinen umgeben.

► Wie unterscheiden sich harmlose von gefährlichen Vogelgrippeviren?

Influenza A-Viren bestehen aus einer **Virushülle** und dem **Nukleokapsid** (Abbildung 2). Aus der **Virushülle** ragen zwei Arten von Eiweißmolekülen, die Membranproteine Hämagglutinin und Neuraminidase dornförmig heraus. Man kennt 15 verschiedene Hämagglutinine (H1-H15) und 9 Neuraminidasen (N1-N9), nach denen die Subtypen eingeteilt werden (z.B. Influenza A (H1N1)). Die Natur des Hämagglutinins bestimmt nicht nur ob und bei welcher Spezies (Mensch, Schwein, Vogel) ein Virus in welche Körperzelle eindringen kann, sondern auch dessen krankheitsauslösende Fähigkeiten, seine Pathogenität. Pathogen wird das Virus erst dann, wenn sein Hämagglutinin durch eiweißspaltende Enzyme (Proteasen) der Wirtszellen aktiviert wurde. Das Virus kann sich daher nur in solchen Zellen und Organen vermehren, welche diese speziellen Aktivierungsenzyme enthalten. Von dem Vogelvirus-Subtyp Influenza A (H5N1) existieren zwei Varianten, eine wenig pathogene, harmlose und eine hochpathogene, krankheitsverursachende. Ihre Hämagglutinine unterscheiden sich in einem nur winzigen Detail, das dazu führt, dass das Hämagglutinin der hochpathogenen Variante leichter und in allen Zellen aktiviert werden kann.

Nach der Infektion durch das Virus wird der Zellstoffwechsel ausschließlich auf die Produktion von neuen Viruskomponenten für die Tochterviren umgestellt. Die zelleigene Eiweißproduktion kommt dadurch zum Erliegen, die Zelle stirbt ab (Nekrose). Zuvor werden noch die neu gebildeten Tochterviren aus der Zelle freigesetzt, ein Vorgang, an dem das Membranprotein Neuraminidase beteiligt ist. Wird die Neuraminidase medikamentös gehemmt (sog. Neuraminidase-Hemmer wie z.B. Tamiflu®), können sich die Tochterviren nicht mehr von der Zelle lösen. Ihre weitere Ausbreitung im Körper wird verhindert.

Das im Inneren des Virus gelegene **Nukleokapsid** enthält die Erbsubstanz, das Virus-Genom. Es besteht aus 8 Segmenten von Ribonukleinsäuren (RNA), welche die Virusproteine kodieren. Jedes RNA-Segment ist von mehreren Funktionsproteinen umgeben, die entweder die RNA in den Zellkern transportieren oder als Enzyme (sog. RNA-abhängige Polymerasen) Kopien der RNA-Segmente erstellen. Diese Kopien werden dann als Boten-RNA (mRNA) zur Synthese der Virusproteine oder als genomische RNA für die Erbsubstanz neuer Tochterviren verwendet (Abbildung 3). Die Kopierleistung der Polymerasen und damit die Anzahl der RNA-Kopien, die für neue Tochterviren zur Verfügung stehen, ist bei den hochpathogenen Varianten höher, d.h. sie produzieren mehr infektiöse Viren.

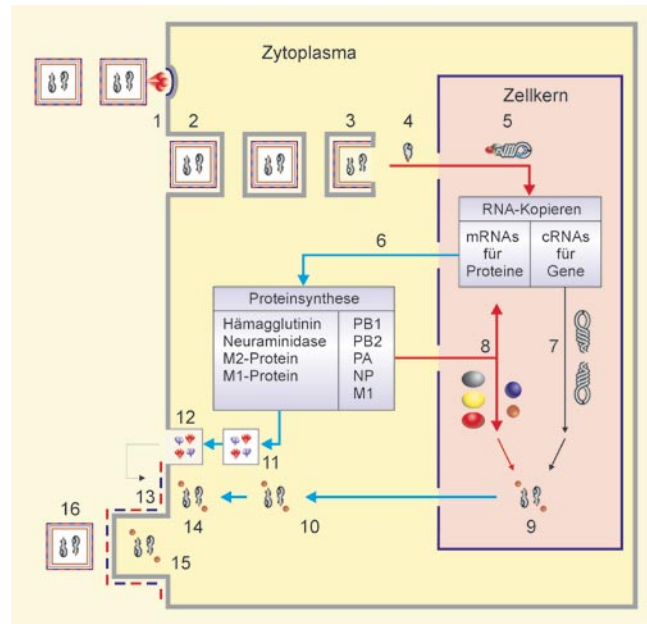


Abbildung 3
 Vermehrungszyklus von Influenza A-Viren: (1) Das in der Virushülle verankerte Hämagglutinin bindet an Rezeptoren der Wirtszelle, (2) deren Zellmembran faltet sich um das Virus und umschließt es. (3) Im Inneren der Zelle öffnet sich das Virusbläschen, (4) das Nukleokapsid wird freigesetzt und (5) in den Zellkern transportiert, wo die RNA-Kopien erstellt werden, die (6) als Boten-RNA (mRNA) zur Synthese der Virusproteine oder (7) als genomische RNA für die Erbsubstanz von Tochterviren verwendet werden. (8) Ein Teil der im Zytoplasma produzierten Virusproteine wird in den Zellkern transportiert wo sie sich an den Kopierprozessen beteiligen oder (9) sich mit den genomischen RNA-Kopien zu Vorstufen der Tochterviren vereinigen. (10) Die Vorstufen verlassen den Zellkern, gelangen an die Zellmembran. (11) Die im Zytoplasma gebildeten Virus-Membranproteine werden in Transportbläschen an die Zellmembran gebracht, (12) sie verschmelzen mit der Zellmembran, die Membranproteine werden nach außen freigesetzt. (13) Die Membranproteine werden in der Außenseite der Zellmembran verankert und bilden (14) einen Andockpunkt für die Vorstufen an der gegenüberliegenden Innenseite der Zellmembran, (15) die sich mit den Nukleokapsiden ausstülpt und dann (16) als neues Virus abschnürt. Die Lipidhülle des Virus stammt aus der Zellmembran der Wirtszelle.
 Ein infiziertes Individuum produziert etwa eine Milliarde Viren pro Tag. Davon sind etwa 1 % (10 Mio.) für die gleiche Spezies infektiös, für einen Fremdwirt (Vogel/Mensch) gerade mal 100. Das Schicksal der Viren im neuen Wirt hängt davon ab, ob sie einen vollständigen Replikationszyklus durchlaufen können.

► **Wie entstehen Grippe-Epidemien und -Pandemien?**

Die humanen Influenza A-Viren führen in Abständen von 10-40 Jahren zu weltweiten Grippewellen (Pandemien: Spanische Grippe, 1918/19; Asiatische Grippe, 1957/58; Hongkong-Grippe, 1968/69; Russische Grippe, 1977), auf die im Abstand von

1-3 Jahren örtlich begrenzte Grippewellen (Epidemien) folgen. Voraussetzungen für Epidemien und Pandemien sind (1) infektiöse Viren, (2) eine leichte Übertragung der Viren von Mensch zu Mensch und (3) das Fehlen eines Immunschutzes in der Bevölkerung. Der fehlende Immunschutz beruht nicht darauf, dass gesunde Personen keine langwirkende Immunabwehr gegen einen Grippevirus aufbauen könnten (auch gegen das Vogelgrippevirus A (H5N1) kann ein Mensch innerhalb von 14 Tagen Antikörper bilden), sondern darauf, dass Influenza A-Viren ständig ihr Genom und damit zwangsläufig auch ihre Nukleokapsid- und Membranproteine, d.h. ihr Aussehen, so verändern, dass sie von der Immunabwehr nicht mehr erkannt werden. Die Ursache der steten Verwandlung liegt in der ungenauen Arbeitsweise der viruseigenen RNA-Kopierenzyme. Sie erstellen RNA-Kopien, die punktuell vom Original abweichen (Punktmutationen). Im Durchschnitt kommt es bei jedem zehnten Kopiervorgang zu einer Punktmutation in einem der 8 RNA-Segmente, d.h. jedes zehnte von einer Zelle produzierte Virus weicht vom Original minimal ab. Mehrere solcher Mutationen in Folge führen zwangsläufig zu Änderungen in der Feinstruktur des von dem RNA-Segment kodierten Proteins, z.B. des Hämagglutinins (sog. antigenic drift). Aus diesem Grunde müssen Grippeimpfstoffe auch jährlich an die gerade in der Bevölkerung zirkulierenden Subtyp-Varianten angepasst werden. Das Virus der verheerenden Spanischen Grippe mit über 20 Mio. Toten ist vermutlich durch eine kontinuierliche Folge solcher Punktmutationen aus einem ehemaligen Entenvirus entstanden. Auch das Genom des Vogelgrippevirus Influenza A (H5N1) hat sich seit 1997 schon verändert. Aus dem ersten Genotyp entwickelten sich 15 weitere Arten von denen sich der sog. Z-Genotyp durchsetzte und derzeit in Südostasien zirkuliert. Aber nicht nur langsam, via Punktmutationen, sondern auch schlagartig können neue für den Menschen pathogene Viren mit Pandemiepotenzial entstehen. Dies kann geschehen, wenn Genom-Segmente unter verschiedenen Subtypen ausgetauscht werden. Wird eine Zelle gleichzeitig von zwei verschiedenen Subtypen infiziert, können ein oder mehrere ihrer RNA-Segmente vertauscht in die Tochterviren verpackt werden. Es entstehen sog. **Reassortanten** (antigenic shift). Würden RNA-Segmente aus einem leicht von Mensch zu Mensch übertragbaren, humanen Grippevirus in ein hochpathogenes Vogelgrippevirus eingebaut, könnte ein ohnehin schon für den Menschen infektiöses (Voraussetzung 1) Vogelgrippevirus die Eigenschaft der leichten Übertragbarkeit (Voraussetzung 2) hinzugewinnen. Auch die 3. Voraussetzung für eine Pandemie, der fehlende Immunschutz gegenüber der neuen Reassortante wäre erfüllt. Die für die Asiatische Grippe (H2N2) und die Hongkong-Grippe (H3N2) verantwortlichen Subtypen sind auf diese Weise entstanden. Prinzipiell können Reassortanten sowohl bei Menschen als auch bei Tieren entstehen. Prädestiniert hierfür sind Schweine, die Rezeptoren für die Hämagglutinine sowohl von menschlichen

als auch von Vogelgrippeviren besitzen. Ein enger Kontakt von Geflügel und Schweinen in landwirtschaftlichen Bereichen kann die Entstehung solcher Reassortanten überall ermöglichen.

► **Wie gefährlich sind Vogelgrippeviren?**

An der hochpathogenen Influenza A (H5N1) erkrankten 1997 in Hongkong 18 Personen von denen 6 verstarben. Seitdem wurden weitere, oft tödlich verlaufende Erkrankungen durch dieses Vogelgrippevirus in China, Vietnam, Thailand, Kambodscha und Indonesien registriert (114 Erkrankungen, 58 Todesfälle). Da das Virus inzwischen in den Geflügelbeständen Südostasiens endemisch ist, sich sozusagen eingenistet hat, ist mit weiteren menschlichen Erkrankungen zu rechnen. Bei einer in den Niederlanden durch den Subtyp A (H7N7) ausgelösten Geflügelpest erkrankten 83 Personen leicht, ein Patient verstarb an einer Lungenentzündung. Bei der menschlichen Vogelgrippe erfolgt die Übertragung der Erreger nicht wie bei der klassischen Virusgrippe durch Atemtröpfchen sondern in der Regel nur nach engem Kontakt mit erkrankten Tieren, möglicherweise auch nach Kontakt mit infizierten, aber nicht erkrankten Tieren (Enten) oder mit durch Vogelkot verunreinigten Gegenständen und Stäuben. Das Risiko einer Infektion durch Lebensmittel wird als gering eingeschätzt.

Eine Übertragung der Erreger von Mensch zu Mensch ist in sehr seltenen Fällen wohl möglich, setzt aber einen sehr engen Kontakt der Personen voraus (Haushalt [5], Mutter/Kind [1], Krankenschwester [1]). So scheint auch die Gefährdung des Pflegepersonals durch Patienten mit Vogelgrippe nach bisherigen Untersuchungen noch nicht übermäßig hoch zu sein. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich regionale Varianten dieses Virus an den Menschen anpassen und dann leichter übertragbar werden. Seit dem Erscheinen im Jahr 1997 hat sich die Pathogenität des Virus für Säugetiere (Labormäuse) verstärkt. Es hat sich in den letzten Jahren nicht nur auf mehrere Länder in Südostasien ausgebreitet, sondern sein Wirtsspektrum auf Wildkatzen (nach Verfüttern von infiziertem rohem Geflügel), Katzen (experimentell), Schweine und insbesondere auf Wildvögel erweitert. Seine Ausbreitung kann nicht mehr verhindert werden. Vermutlich mit Zugvögeln wurde es aus China in die Mongolei, nach Kasachstan und Sibirien eingeschleppt. Auf diese Weise kann es auch nach Deutschland gelangen. Bedroht wären dann in erster Linie die Geflügelbestände.

► **Was tun bei Verdacht auf Vogelgrippeinfektion?**

Der Verdacht auf eine menschliche Vogelgrippe ist in Deutschland nur dann begründet, wenn 7-14 Tage vor dem Beginn einer Atemwegserkrankung mit hohem Fieber, gegebenenfalls auch mit wässrigen Durchfällen, Reisen in Länder mit dokumentierten Vogelgrippe-Erkrankungen unternommen wurden und wenn Kontakt (1 m Abstand) zu lebendem oder totem Hausgeflü-

gel, Hausenten, Wildvögeln oder zu Patienten mit bestätigter Influenza A (H5N1) oder unklaren Atemwegserkrankungen mit folgender Lungenentzündung oder Todesfolge bestand. Der Krankheitsverdacht ist meldepflichtig. Bei begründetem Verdacht sollte sofort ein **Rachenabstrich** auf H5N1-Viren und andere Influenza A-Viren untersucht werden. Bis zum Vorliegen des Untersuchungsergebnisses müssen Maßnahmen zur **Reduktion des Übertragungsrisikos** auf andere Personen getroffen werden. Hierzu zählen eine sorgfältige häufige Händehygiene, Hustenhygiene (Mundschutz), das Vermeiden von Gesichtskontakten und der gemeinsamen Benutzung von Gegenständen. Auch Menschenansammlungen und Gemeinschaftseinrichtungen sind zu meiden. Bei begründetem Verdacht werden **Neuraminidase-Hemmer** (z.B. Oseltamivir, Tamiflu®) empfohlen, die möglichst früh (24-72 Stunden nach Infektion) verabreicht werden sollten. **Reisenden** in die Risikoländer wird eine Gripeschutzimpfung spätestens zwei Wochen vor Reiseantritt empfohlen. Sie kann nicht vor einer Infektion mit Vogelgrippeviren schützen, sondern nur eine Doppelinfektionen mit menschlichen Grippeviren verhindern. Es sollte jeder Kontakt mit Geflügel und sonstigem, möglicherweise infektiösem Material (Vogelkot etc.) und der Verzehr zu kurz gegarter Eier- und Geflügelspeisen vermieden werden. Wichtig ist eine sorgfältige, häufige Händehygiene.

► **Gibt es Impfungen gegen Vogelgrippe?**

Ein Impfstoff gegen Influenza A (H5N1) steht noch nicht zur Verfügung. An seiner Entwicklung wird intensiv gearbeitet. Die Influenzaimpfstoffe zur Prävention der klassischen menschlichen Virusgrippe sind nicht gegen die Vogelgrippeviren wirksam. Gegen das fiktive Supervirus hybrid kann kein Impfstoff im Vorhinein entwickelt werden. Ab dem Zeitpunkt seines Erscheinens bis zur Massenproduktion vergingen etwa 6 Monate während denen es sich längst in alle Welt verbreitet hätte.

► **Ist die Labordiagnose einer Vogelgrippe möglich?**

Spezifische molekulargenetische Labortests (PCR) zum Nachweis von Influenza A (H5N1) und anderer Subtypen der Influenza A-Viren stehen in unserem Labor zur Verfügung. Als Untersuchungsmaterial eignen sich in erster Linie tiefe Rachenabstriche. Influenza A H5N1 wurde auch in Darm, Stuhl, Blut und Liquor nachgewiesen. Die Untersuchungsdauer beträgt 3-4 Stunden. Der ebenfalls empfohlene Schnelltest auf Influenza A-Viren ist zwar etwas schneller aber unempfindlicher, nicht spezifisch und erfordert bei positivem Ausfall zeitverzögernde Nachuntersuchungen.

Für weitere Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zu Verfügung. Informationen für Reisende in die betroffenen Länder erhalten Sie unter: www.auswaertiges-amt.de, www.verbraucherministerium.de, www.fli.bund.de.