

Klassische Geflügelpest („Hoch pathogene Aviäre Influenza“) in den Niederlanden und in Belgien

Die Klassische Geflügelpest (KP) ist eine durch „hoch pathogene Aviäre Inflenzaviren“ (HPAIV) verursachte schwere Allgemeinerkrankung besonders bei Hühnern, Puten und Wachteln sowie bei zahlreichen, frei lebenden Vogelarten. Enten, Gänse, Tauben und andere Wildvögel erkranken entweder kaum oder zeigen keinerlei Symptome, sind aber für die Epidemiologie bedeutsam. Die KP ist eine „Anzeigepflichtige Tierseuche“ im Sinne des Tierseuchengesetzes in der Fassung vom 11. April 2002. Im Zusammenhang mit dem aktuellen Seuchengeschehen in den Niederlanden und in Belgien hat das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft eine „Verordnung zum Schutz vor der Verschleppung der Klassischen Geflügelpest“ erlassen, die nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 10. April 2003 (BAnz. S. 7549) am 13. April 2003 in Kraft trat. Nachfolgend werden einige allgemeine Informationen zu den Inflenzaviren gegeben und Zugriffsmöglichkeiten zu Informationen über das aktuelle Seuchengeschehen und behördlichen Empfehlungen im Internet genannt.

Inflenzaviren

Inflenzaviren gehören der Familie der *Orthomyxoviridae* an, die in vier Genera untergliedert ist: (i) Inflenzavirus A [Vorkommen: Mensch, verschiedene andere Säugerarten wie Schwein, Pferd, Nerz, Seehund und Wal sowie zahlreiche Vogelarten], (ii) Inflenzavirus B [Vorkommen: Mensch]; (iii) Inflenzavirus C [Vorkommen: Mensch, auch Schwein in China]; (iv) Thogotovirus [Vorkommen: Zecken und verschiedene Säugerarten].

Das Viruspartikel

Bei allen Genera zeigt das elektronenmikroskopische Bild sphärische („kugelige“) oder pleomorphe („vielgestaltige“), behüllte Viruspartikel mit einem Durchmesser von 80-120 nm (1 nm entspr. 10^{-9} m). In die Hülle ist eine unterschiedliche Anzahl an Proteinen und Glykoproteinen eingelagert. Die Glykoproteine ragen als 10-14 nm lange Fortsätze (spikes, „Peplomere“) über die Oberfläche hinaus. Zwei von diesen sind von besonderem Interesse: (i) das sogenannte „Hämagglutinin“ (abgekürzt HA) – es bewirkt die Agglutination („Verklumpung“, besser „Vernetzung“) von Erythrozyten und vermittelt bei der Infektion einer Wirtszelle Anheftung und Eindringen; (ii) die sogenannte „Neuraminidase“ (abgekürzt NA), die im Infektionsvorgang eine nicht abschließend geklärte enzymatische Funktion (-receptor-destroying enzyme -) hat. Das virale Nukleokapsid – ein Komplex aus dem Genom („Erbgut“) des Virus und bestimmter Proteine – hat eine helikale Symmetrie und liegt im Viruspartikel in unterschiedlichen Größen vor.

Inflenzaviren sind sehr empfindlich gegen Hitze, organische Lösungsmittel, bestimmte oberflächenaktive Substanzen, Formaldehyd, UV-Strahlung und anderes. Sie werden vor allem durch Niesen oder Husten mit der Atemluft als „Tröpfcheninfektion“, aber auch durch andere Körperflüssigkeiten sowie Ausscheidungen, vor allem Kot, und durch direkten Kontakt übertragen.

Die früher bei Influenza-Infektionen des Menschen gebräuchliche Anwendung von Amantadin wird in jüngster Zeit in Therapie und Prophylaxe durch den Einsatz von „Neuraminidase-Hemmern“ ersetzt.

Das Genom

Das Genom der Influenzaviren besteht aus linearer, einzelsträngiger RNA, die in einer definierten Anzahl von Segmenten („segmentiertes Genom“) vorliegt: 8 bei Influenza A- und B-Viren, 7 bei Influenza C-Viren und 6 bei Thogoto-Virus. Es trägt die genetische Information für eine unterschiedliche Anzahl von Proteinen, bis zu 10, die als Strukturproteine am Aufbau des Viruspartikels oder als sogenannte Nicht-Strukturproteine an der Virusvermehrung beteiligt sind.

Veränderungen des genetischen Materials

Wie bei allen RNA-Viren werden häufig Punktmutationen beobachtet. Diese können zu Veränderungen der antigenen Eigenschaften des Virus führen, wodurch eine bestehende Immunität unwirksam werden kann („antigenic drift“ [engl.] – die Antigendrift,). Aufgrund des segmentierten Genoms kann es darüber hinaus bei der Doppel- oder Mehrfachinfektion einer Wirtszelle mit nahe verwandten Viren vor allem bei den Influenza A-Viren zum Austausch eines oder mehrerer Segmente („reassortment“) kommen, so dass vermehrungsfähige „Nachkommenviren“ mit Teilen der genetischen Information beider „Elternviren“ entstehen können („Reassortanten“). Hierdurch kann ein Organismus mit Viren infiziert werden, die für sein Immunsystem völlig neue Antigenstrukturen enthalten („antigenic shift“ [engl.] – der Antigen shift) und für die er daher voll empfänglich ist. Durch das Reassortment können auch das Wirtsspektrum und die Virulenz der Nachkommenviren verändert sein. Für eine effiziente Virusvermehrung – und damit auch für das Ausmaß der ausgelösten Erkrankung – ist jedoch eine „optimale Gen-Konstellation“ erforderlich.

Die Antigenstruktur

Die antigenen Eigenschaften der Influenzaviren wurden sehr gut untersucht. Influenza A- und Influenza B-Viren können aufgrund ihrer antigenen Eigenschaften serologisch unterschieden werden. Eine beträchtliche Variabilität besteht in den Glykoproteinen HA und NA der Influenza A-Viren, weniger bei Influenza B- und Influenza C-Viren. Bei ersteren werden zur Zeit 15 (16?) HA-Subtypen und 9 NA-Subtypen unterschieden, zwischen denen nur eine geringe serologische Kreuzreaktion besteht. Innerhalb der Subtypen besteht eine zusätzliche Variabilität. Beim Menschen bewirkt die genannte Antigendrift ein ständiges Verdrängen vorhandener Varianten.

Antikörper gegen HA haben neutralisierende – schützende – Aktivität, solche gegen NA hemmen die Virusfreisetzung aus den infizierten Zellen und verringern dadurch die Menge des im infizierten Organismus neu gebildeten Virus. Neuraminidasehemmer inhibieren die enzymatische Aktivität der NA und verhindern damit ebenfalls die Freisetzung. Influenza A-Virus-Isolate werden durch die Angabe ihrer Antigene gekennzeichnet (z. B. H3N2 oder H7N7).

Biologische Bedeutung

Influenza A-Viren der Subtypen H1, H2 und H3 verursachen beim Menschen die „echte“ Grippe (Influenza), die alle 1-3 Jahre epidemisch und alle 12-24 Jahre pandemisch auftritt. Eine ähnliche, ebenfalls akut verlaufende fieberhafte Erkrankung mit Allgemeinsymptomen und hoher Morbidität, bei der vor allem der Respirationstrakt betroffen

ist, verursachen sie auch bei verschiedenen anderen Säugerarten, vor allem beim Pferd und beim Schwein. Bei Wildvögeln, insbesondere beim Wassergeflügel, kommen Influenzaviren mit allen bekannten HA- und NA-Typen in nahezu allen möglichen Kombinationen vor; jedoch bleiben Infektionen im Allgemeinen auf den Atmungs- und/oder Verdauungstrakt begrenzt, zumeist ohne Krankheitserscheinungen auszulösen.

Insbesondere bei Hühnern, aber auch bei Puten, können jedoch Infektionen mit „hochpathogenen Influenza-Viren“ auftreten, vor allem mit den Subtypen H5 und H7, die sich in vielen Organsystemen vermehrt können und eine schwere Erkrankung mit hoher Mortalität zur Folge haben – die Klassische Geflügelpest (highly pathogenic Avian Influenza, HPAI). Ursache ist zumeist ein Viruseintrag aus der Wildvogel-Population, direkt durch Exkremente der Vögel oder durch virushaltiges Oberflächenwasser bei hohem Wildvogelbesatz. Hohe Tierkonzentrationen in Brutkolonien oder an Sammelplätzen begünstigen die Entstehung von Reassortanten, ihre rasche Weitergabe und die Verbreitung durch den Vogelzug.

Bei diesen hochvirulenten Influenzaviren spielt die Struktur des HA eine besondere Rolle, insbesondere durch seine Rezeptor-Bindungsstelle und die Aminosäuresequenz im Bereich einer Spaltstelle für zelluläre Proteasen, die für die proteolytische Aktivierung der biologischen Funktion dieses Proteins entscheidend sind.

Influenza B-Viren verursachen beim Menschen regelmäßig wiederkehrende Grippe-Epidemien. Veränderungen der Antigenstruktur im Sinne einer „Antigendrift“ sind weniger ausgeprägt als bei den Influenza A-Viren. Infektionen mit Influenza C-Virus werden vor allem in der Kindheit beobachtet. Eine „Antigendrift“ findet nicht statt, wohl aber geringfügige Änderungen der Antigenstruktur. Thogoto-Viren werden durch Zecken zwischen Vertebraten übertragen.

„Wirtswechsel“

Ein „Wirtswechsel“, die Übertragung der Influenza A-Viren von der natürlich infizierten Art auf eine oder auch mehrere andere, kann nach erfolgtem „Reassortment“ stattfinden. Hierbei scheint dem Schwein eine besondere Rolle als „Mischgefäß“ (mixing vessel) und Überträger zu zukommen, weil in ihm aviäre Influenzaviren und Influenzaviren des Menschen oder des Schweines anscheinend gleich gut vermehrt werden. Aber auch eine unmittelbare Übertragung ist möglich, wie bei der kürzlich beobachteten Übertragung von H5N1- bzw. H9N2-Viren des Geflügels auf den Menschen, vielleicht sogar die Regel.

Die besondere Bedeutung von Reassortanten ist darin zu sehen, dass neue Viren entstehen können, die zum Beispiel vom Schwein oder vom Menschen stammen und an menschliche Zellen adaptiert („angepasst“) sind, durch den Vorgang des „Reassortments“ jedoch ein HA oder NA von einem der zahlreichen Influenza A-Viren der Vögel erhielten, gegen das in der menschlichen Population keinerlei Schutz besteht. Hierdurch können schwere, epidemisch oder sogar pandemisch verlaufende Seuchenzüge entstehen.

Überraschenderweise haben sich aviäre Influenzaviren während der letzten Jahrzehnte nicht wesentlich verändert, im Gegensatz zu denen des Menschen und anderer Säuger. Mutationen und das „Reassortment“ treten zwar mit der gleichen Häufigkeit auf, aber Nachkommenviren mit „neutralen“ Mutationen werden offenbar bevorzugt vermehrt. Dadurch befinden sich die Influenzaviren in Vögeln in einem „evolutionären Gleichgewicht“, das das Fortbestehen - „Überleben“ - der Influenzaviren sichert. Wildvögel stellen so ein „Reservoir“ dar, aus dem immer wieder andere Influenzavirus-Gene in Säuger-Populationen oder das Wirtschaftsgeflügel gelangen können. Da die Antigenstruktur entstehender Reassortanten nicht vorhersehbar ist, ist eine Impfung nicht möglich.

Infektion von Menschen mit HPAIV(H7N7) in den Niederlanden

Der aktuelle Seuchenausbruch in den Niederlanden hat durch die Infektion von Menschen, die in Seuchenbeständen tätig waren, besonderes, auch allgemeines öffentliches Interesse gewonnen. Dort waren nach neuesten Zahlen über 80 Menschen nach einer Infektion mit dem aus erkranktem Geflügel stammenden HPAIV(H7N7) an Bindehautentzündung oder in einzelnen Fällen mit Grippe-ähnlichen Symptomen erkrankt. Ein Tierarzt ist zwei Tage nach dem Besuch mehrerer HPAIV-infizierter Geflügelfarmen gestorben; in seinem Lungengewebe wurde H7N7 nachgewiesen.. Über die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch liegen widersprüchliche Angaben vor, sie gilt aber als wahrscheinlich.

Weitere Hinweise

Im **Internet** können zu dieser Problematik und zur Geflügelpest allgemein zahlreiche aktuelle Informationen abgerufen werden:

- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA): www.baua.de/Praxis unter „Aktuell im Web“ oder mit Suchwort „Geflügelpest“: *Empfehlung spezieller Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten vor Infektionen durch den Erreger der Klassischen Geflügelpest (Entwurf vom 30. April 2003)*
- Robert Koch-Institut (RKI): www.rki.de unter „Aktuelles“ - Archiv der Pressemitteilungen - Pressemitteilungen 2003: Geflügelpest: *RKI-Empfehlung zum Infektionsschutz vom 25.04.2003*
- Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL): www.Verbraucherministerium.de unter Tiergesundheit: (i) „Verordnung zum Schutz vor der Verschleppung der Klassischen Geflügelpest“; (ii) *Informationen zu Geflügelpest*
- International Society for Infectious Diseases (ProMED-mail): www.promedmail.org Aktuelle Informationen zum Seuchengeschehen mit Suchworten “avian influenza” und “h7n7”

Quellen

Flint, S.J. et al. (Herausgeber) : Principles of Virology – Molecular Biology, Pathogenesis and Control. ASM Press, Washington DC, USA, 2000.

Granoff, A., Webster, R.G. (Herausgeber): Encyclopedia of Virology, 2. Auflage. Academic Press, San Diego, California, USA, 1999.

Murphy, F.A., et al. (Herausgeber) : Veterinary Virology. 3. Auflage. Academic Press, San Diego, California, USA, 2000.

van Regenmortel, M.H.V., et al. (Herausgeber) : Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, San Diego, California, USA, 2000.

Werner, O. (2000): Aviäre Influenza – eine permanente Bedrohung des Nutzgeflügels und des Menschen. Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. / Fachgruppe Geflügelkrankheiten, Referatesammlung 58. Fachgespräch. DVG 2001.

Alexander, D., Gough, R.E. (2000): Avian influenza in turkeys - a review. Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V. / Fachgruppe Geflügelkrankheiten, Referatesammlung 3. Internationales Symposium für Putenkrankheiten. DVG 2001

Autor: Prof. Dr. Hermann Müller

Leiter der Fachgruppe „Virologie und Viruskrankheiten“
in der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V.

Anschrift:

Universität Leipzig

Veterinärmedizinische Fakultät

Institut für Virologie

An den Tierkliniken 29

04103 Leipzig

e-mail: virology@vetmed.uni-leipzig.de