

Die Klassische Geflügelpest („Hoch pathogene Aviäre Influenza“; „Vogelgrippe“) – Hintergrundinformationen zum aktuellen Seuchengeschehen in Südostasien und Hinweise auf Informationsmöglichkeiten im Internet

Die Klassische Geflügelpest (neuerdings umgangssprachlich „Vogelgrippe“) ist eine durch hoch pathogene aviäre Influenzaviren (HPAIV) verursachte schwere Allgemeinerkrankung besonders bei Hühnern, Puten und Wachteln sowie bei zahlreichen frei lebenden Vogelarten. Enten, Gänse, Tauben und andere Wildvögel erkranken nur schwach oder zeigen keinerlei Symptome, sind aber für die Epidemiologie bedeutsam. Sie ist eine anzeigepflichtige Tierseuche (Tierseuchengesetz in der Fassung vom 11. April 2002). In diesem Übersichtsreferat werden einige strukturelle und biologische Eigenschaften des Erregers der Klassischen Geflügelpest beschrieben und seine biologische Bedeutung dargestellt. Des Weiteren werden Hinweise auf Informationsmöglichkeiten zum aktuellen Seuchengeschehen in Südostasien und zu behördlichen Empfehlungen im Internet gegeben.

Influenzaviren

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

Das Viruspartikel

Bei allen Genera zeigt das elektronenmikroskopische Bild sphärische (runde) oder pleomorphe (vielgestaltige), umhüllte Viruspartikel mit einem Durchmesser von 80-120 nm (1 nm entspr. 10^{-9} m). In die Hülle sind verschiedene Proteine und Glykoproteine eingelagert. Die Glykoproteine ragen als 10-14 nm lange Fortsätze (spikes) über die Oberfläche hinaus. Zwei von diesen sind von besonderem Interesse: (i) das Hämagglutinin (abgekürzt HA) vermittelt bei der Infektion der Wirtszelle die Adsorption und die Penetration und bewirkt die diagnostisch wichtige Agglutination („Verklumpung“, besser „Vernetzung“) von Erythrozyten; (ii) die Neuraminidase (abgekürzt NA) ist bei der Freisetzung der reifen Viruspartikel von der Wirtszelle beteiligt. Das virale Nukleokapsid – ein Komplex aus dem

Genom des Virus und bestimmten Proteinen –besitzt helikale Symmetrie und liegt im Viruspartikel in segmentierter Form (siehe unten) vor.

Influenzaviren sind sehr empfindlich gegen Hitze, organische Lösungsmittel, bestimmte oberflächenaktive Substanzen, Formaldehyd, UV-Bestrahlung und anderes. Sie werden bei Menschen und Säugetieren vor allem durch Niesen oder Husten mit der Atemluft als Tröpfcheninfektion übertragen, beim Geflügel mit allen Körperausscheidungen, vor allem durch Kot, sowie durch direkten und indirekten Kontakt.

Die früher bei Influenza-Infektionen des Menschen gebräuchliche Anwendung von Amantadin u.ä. wird in jüngster Zeit in Therapie und Prophylaxe durch den Einsatz von Neuraminidase-Hemmern (Zanamivir; Oseltamivir) ersetzt.

Das Genom

Das Genom der Influenzaviren besteht aus linearer, einzelsträngiger RNA, die in einer definierten Anzahl von Segmenten 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 intrazellulären 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 abgeschwächt werden kann („antigenic drift“ [engl.] – die Antigendrift). Aufgrund des segmentierten Genoms kann es darüber hinaus bei der Doppelinfektion einer Wirtszelle mit verschiedenen 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 sind gut untersucht. Influenza A- und Influenza B-Viren können aufgrund antigener Unterschiede serologisch differenziert 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 HA-Subtypen und 9 NA-Subtypen unterschieden. Influenza A-Virus-Isolate werden durch die Angabe ihrer Antigene gekennzeichnet (z. B. H3N2 oder H7N7). Innerhalb der Subtypen besteht eine zusätzliche Variabilität. Beim Menschen bewirkt die genannte Antigendrift ein ständiges Verdrängen vorhandener Varianten.

Antikörper gegen HA besitzen 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.

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, meist ohne Krankheitserscheinungen auszulösen.

Insbesondere bei Hühnern, aber auch bei Puten, können jedoch Infektionen mit hochpathogenen Influenza-Viren der Subtypen H5 und H7 auftreten, die sich systemisch, d.h.

in vielen Organsystemen vermehren können und eine schwere Erkrankung mit hoher Mortalität zur Folge haben – die Klassische Geflügelpest (Highly Pathogenic Avian Influenza, HPAI). Bei diesen hochvirulenten Influenzaviren spielt die Struktur des HA eine besondere Rolle, insbesondere durch die Aminosäuresequenz im Bereich einer Spaltstelle für zelluläre Proteasen, die für die proteolytische Aktivierung dieses Proteins entscheidend sind.

Die in der jüngeren Vergangenheit erfolgten Ausbrüche von klassischer Geflügelpest in den USA, Mexiko und Italien waren darauf zurückzuführen, dass ein in die Geflügelpopulation eingedrungenes niedrig pathogenes Influenza A-Virus spontan zu einem hoch pathogenen Virus mutiert ist, das dann zu den Symptomen der Geflügelpest geführt hat. Diese Potenz zur sprunghaften Steigerung der Pathogenität wurde bisher nur bei Viren vom Subtyp H5 und H7 festgestellt.

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, d.h. 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 zuzukommen, weil sich in ihm aviäre Influenzaviren und Influenzaviren des Menschen oder des Schweins anscheinend gleich gut vermehren können. Aber auch eine unmittelbare Übertragung ist möglich, wie die vor einigen Jahren in Hongkong beobachteten Übertragungen von H5N1- bzw. H9N2-Viren des Geflügels direkt auf den Menschen zeigten. Dies gilt vermutlich auch für die Übertragung des H7N7-Virus in den Niederlanden im Jahre 2003 und die aktuellen H5N1-Infektionen des Menschen in Vietnam und Thailand. Anscheinend breiten sich diese Infektionen jedoch nicht von Mensch zu Mensch weiter aus.

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 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, insbesondere z.B. bei gleichzeitigen Grippeepidemien des Menschen (aktuell sind dies H3N2-Viren).

Überraschenderweise haben sich aviäre Influenzaviren während der letzten Jahrzehnte nicht wesentlich verändert, im Gegensatz zu denen des Menschen und anderer Säuger. Mutationen und 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 ihr Fortbestehen sichert. Wildvögel stellen so ein Reservoir dar, aus dem immer wieder andere Influenzavirus-Gene in Säugerviren oder das Wirtschaftsgeflügel gelangen können. Hohe Tierkonzentrationen in Brutkolonien oder an Sammelplätzen begünstigen die Entstehung von Reassortanten, ihre rasche Weitergabe und die Verbreitung durch den Vogelzug. Ein Viruseintrag aus der Wildvogel-Population in Hausgeflügelbestände direkt durch Exkremente der Vögel oder durch virushaltiges Oberflächenwasser bei hohem Wildvogelbesatz ist möglich. Inaktivierte H5- und H7-Viren eignen sich als Impfstoffe gegen die Geflügelpest. Die Anwendung der Impfung wird jedoch wegen Schwierigkeiten bei der praktischen Durchführung häufig nicht in Erwägung gezogen.

Infektion von Menschen mit HPAIV

Der Seuchenausbruch in den Niederlanden und in Belgien im Frühjahr des Jahres 2003 (Virustyp H7N7) und das aktuelle Seuchengeschehen in vielen Ländern Südasiens (Virustyp H5N1) haben durch die Infektion von Menschen besonderes öffentliches Interesse gewonnen. Personen, die zur Zeit nach Südostasien reisen, sind nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand nicht gefährdet. Sie sollten jeden Kontakt mit lebendem Geflügel, insbesondere auf den dort üblichen Geflügelmärkten, meiden. Allen Personen, die direkten Kontakt zu erkranktem Geflügel haben, wird das Tragen von Schutzkleidung (u.a. Atemschutz, Schutzbrille) und prophylaktisch die Einnahme von Oseltamivir (Tamiflu®) empfohlen. Als eine im Hinblick auf die menschliche Gesundheit weitere wichtige Maßnahme wird eine

Grippeimpfung empfohlen. Diese soll die Wahrscheinlichkeit der Koinfektion eines Organismus mit humanen und aviären Influenzaviren und damit die Möglichkeit zur Bildung von Reassortanten reduzieren. Die Impfung gegen humane Grippeviren schützt aber nicht vor der Infektion mit dem aviären Influenzavirus.

Zugriffsmöglichkeiten zu Informationen über ein aktuelles Seuchengeschehen und behördliche Empfehlungen im Internet

Im Internet können zur Klassischen Geflügelpest zahlreiche aktuelle Informationen abgerufen werden:

- Robert Koch-Institut (RKI): www.rki.de unter „Aktuelle Informationen – Neu im Internet“ – Informationen zu Aviäre Influenza (23.01.2004)
- Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL): www.verbraucherministerium.de unter Tiergesundheit
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA): www.baua.de/Praxis unter „Aktuell im Web“ oder mit Suchwort „Geflügelpest“
- International Society for Infectious Diseases (ProMED-mail): www.promedmail.org Aktuelle Informationen zum Seuchengeschehen mit Suchworten “avian influenza”
- National Center for Infectious Diseases, Center for Disease Control and Prevention: www.cdc.gov unter “Influenza” oder Suchwort “Influenza”
- Gesellschaft für Virologie e.V. in Kooperation mit der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. - Geflügelpestvirus-Infektionen beim Menschen: www.g-f-v.org über „Aktuelles“
- Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft e.V.: www.dvg.net
- und andere

Quellen

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

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.

MODROW, S., FALKE, D., TRUYEN, U.: Molekulare Virologie. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin (2003).

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.

Anschrift des Autors:

Prof. Dr. Hermann Müller, Institut für Virologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, An den Tierkliniken 29, 04103 Leipzig. E-mail: virology@vetmed.uni-leipzig.de