

## 6.2 Vogelgrippe – Vorbote einer Influenzapandemie?

*Christine Uhlenhaut*

### **Zusammenfassung**

Seit Mitte 2003 hat sich von Südostasien aus die aviäre Influenza (H5N1) bis Europa und Afrika in Wildvögeln und Hausgeflügel ausgebreitet. In der Folge ist es zu schweren wirtschaftlichen Verlusten gekommen. So sind im Jahr 2004 ca. zwölf Prozent des Hausgeflügels in Vietnam an den Folgen der Infektion verendet oder wurden gekeult, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern. In vereinzelt Fällen ist es auch zur humanen Infektionen mit dem Virus gekommen; in den meisten Fällen in Zusammenhang mit engem Kontakt zu infizierten Tieren. Es gibt jedoch auch ein Cluster von Erkrankungen, das eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung möglich erscheinen lässt. Bisher gibt es 251 von der WHO bestätigte humane Infektionen, davon 148 mit tödlichem Verlauf (Stand vom 28. September 2006). Diese humanen Fälle werfen die Frage auf, ob das zurzeit kursierende H5N1-Virus das Potenzial hat, eine neue Grippe-Pandemie auszulösen und ob diese Pandemie so verheerend wie die Spanische Grippe von 1918 sein würde.

Um uns auf die Möglichkeit einer neuen Pandemie vorzubereiten, ist es wichtig, dass wir verstehen, wie das Virus weitergegeben wird und wie es sich auf seinem Weg verändert.

### **Virologische Grundlagen der aviären Influenza**

Die aviäre Influenza – Vogelgrippe oder Geflügelpest – ist eine ansteckende Krankheit, die von Inflenzaviren vom Typ A verursacht wird. Sie kommt weltweit vor und während man annimmt, dass alle wilden Wasservögel infiziert werden können, zeigen nicht alle infizierten Tiere auch Symptome der Infektion. In diesen Eigenschaften unterscheiden sich die verschiedenen Geflügel-/Vogelarten. So können zum Beispiel wilde Wasservögel mit bestimmten Influenza-A-Viren asymptomatisch infiziert sein, wenn man dasselbe Virus

jedoch in eine Population von Hausgeflügel einbringt, zeigt sich eine Morbidität von hundert Prozent und eine Mortalität von über neunzig Prozent. In Deutschland gibt es rund 90.200 Betriebe mit Hühnern, davon 10.900 mit Masthühnern und 86.800 mit Legehennen. Ca. 7,4 Prozent der Tiere werden in Bodenhaltung gehalten, ca. 8,7 Prozent in Freilandhaltung und 83,9 Prozent in Käfighaltung. In Deutschland werden ca. 109,8 Millionen Hühner und 13,6 Millionen sonstiges Geflügel (Truthühner, Enten, Gänse) gehalten (Statistisches Bundesamt).

Die Weltbank hat verschiedene Modellrechnungen durchgeführt, um den Schaden einer Pandemie abzuschätzen. Es wurden drei verschiedene Varianten durchgespielt: ein milder Verlauf (analog zur Hongkong-Grippe von 1968-9), ein moderater Verlauf (analog zur Asiatischen Grippe von 1957) und schwerer Verlauf (analog zur Spanischen Grippe von 1918-9). Dabei wird eine Abnahme des Bruttoinlandsproduktes (weltweit) innerhalb des ersten Jahres errechnet, für das milde Szenario wird von -0,7 Prozent, für das moderate Szenario von -2,0 Prozent und für den schweren Verlauf von -4,8 Prozent ausgegangen. Für Europa und Zentralasien sind die entsprechenden Werte -2,1 (mild), -4,8 (moderat) und -9,9 (schwer).

Üblicherweise sind Influenza-Infektionen spezies-spezifisch, d. h. dass Viren, die eine bestimmte Spezies infizieren (Mensch, bestimmte Vogelarten, Schweine, Pferde usw.) nicht auf andere Spezies übergreifen. In den letzten Jahrzehnten wurden nur rund zehn Transmissionen von aviärer Influenza auf Menschen beschrieben. Es gibt rund 250 mögliche Stämme von aviärer Influenza; bisher wurden nur vier davon auf Menschen übertragen (H5N1, H7N3, H7N7 und H9N2). Die meisten dieser Viren verursachen milde Krankheitsverläufe, mit der Ausnahme von H5N1. Der derzeitige Ausbruch von aviärer Influenza begann Mitte 2003 in Südostasien und hat sich bis Europa und Afrika ausgebreitet. Humane Fälle wurden aus sechs Ländern gemeldet: Kambodscha, China, Indonesien, Thailand, Türkei und Vietnam.

## **Benennung und Struktur der Influenzaviren**

Die Influenzaviren gehören zur Familie der Orthomyxoviren, diese umfasst Influenza A-, B- und C- sowie weitere Viren (Thogotoviren). Influenza C kann Menschen und Schweine infizieren, führt aber nicht zu schwerwiegenden

Erkrankungen. Im Kindesalter werden vereinzelt leichte respiratorische Infekte festgestellt. Influenza B-Viren können Menschen infizieren, sie wurden vereinzelt auch aus Robben isoliert. Diese Viren können die im Winterhalbjahr typischen systemischen und respiratorischen Erkrankungen verursachen. Das Virus zeigt keine große Vielfalt und wird daher nicht weiter in Subtypen unterteilt.

Influenza A-Viren können anders als Influenza B und C viele unterschiedliche Spezies infizieren: Schweine, Pferde, Robben aber auch Hausgeflügel wie Hühner oder Puten und Wasservögel wie Enten oder wilde Wasservögel wie Möwen. Influenza A-Viren können auch Menschen infizieren. Damit kann dieses Virus – anders als Influenza B- und C-Viren – Vögel und Säuger infizieren. Influenza A-Viren zeigen eine große genetische Variabilität und werden in Subtypen eingeteilt, die unterschiedliche Pathogenität (krankmachenden Eigenschaften) und unterschiedliche Wirtsspektren haben. Die genetische Vielfalt beinhaltet die Möglichkeit zur Entwicklung von neuartigen Influenza-Erregern, die dann neue Eigenschaften aufweisen können.

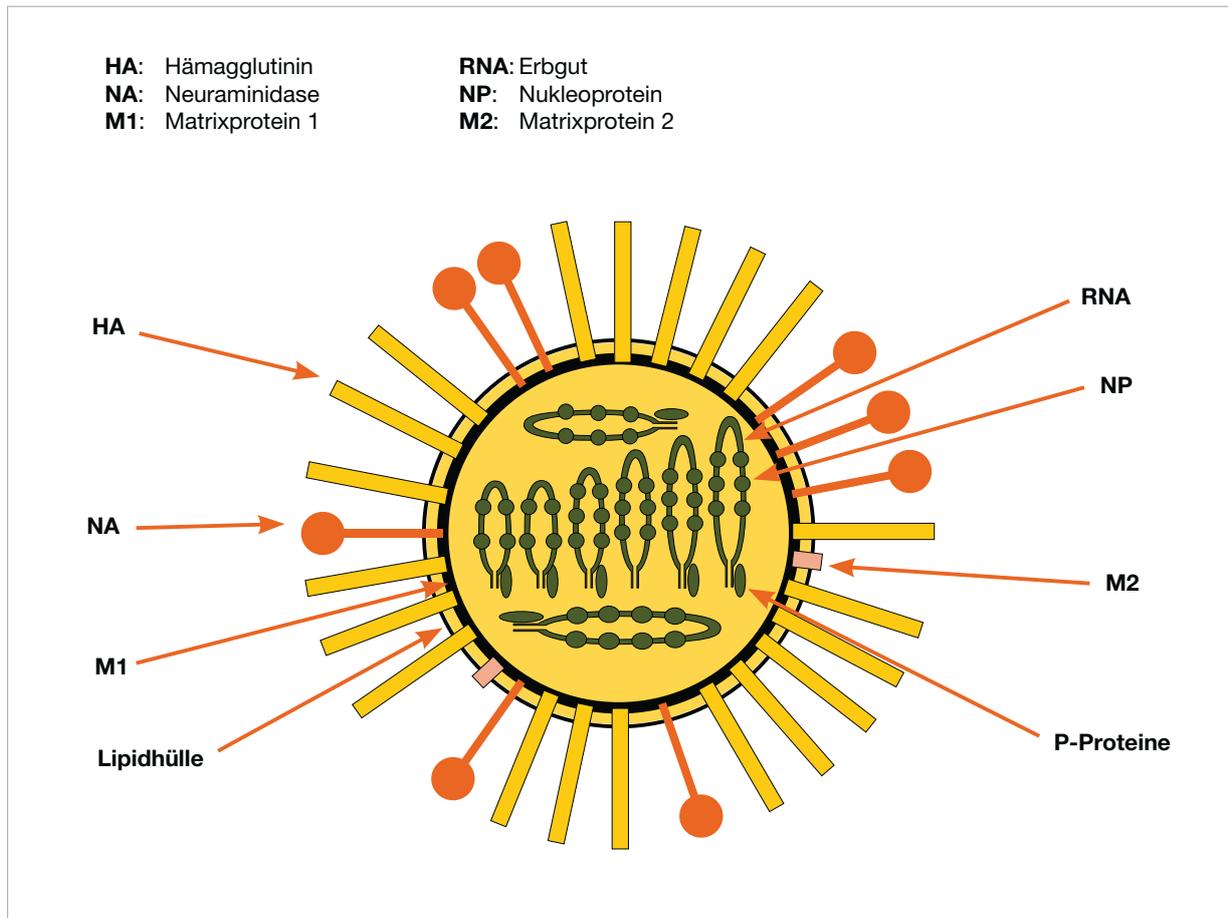


Abb. 83: Schematischer Aufbau von Influenza A-Viren

Influenzaviren (schematische Darstellung Abb. 83) haben ein einzelsträngiges RNA-Genom in Negativstrang-Orientierung. Das Genom ist segmentiert, d.h. es liegt in acht unabhängigen Abschnitten vor (Influenza A und B, Influenza C: sieben Segmente). Die RNA-Segmente sind mit verschiedenen Proteinen assoziiert (NP, P-Proteine). Die Virushülle besteht aus unterschiedlichen Komponenten: Es gibt Proteine wie das „Matrix“-Protein M1 oder M2 sowie eine äußere Lipidhülle. Wesentliche Merkmale des Influenza A-Virus sind die Neuraminidase (NA) und das Hämagglutinin (HA). Diese beiden Strukturmerkmale sind für die Infektion notwendig und werden außerdem verwendet, um die Namen der Subtypen zu kategorisieren. Es sind 16 verschiedene Hämagglutinine und neun Neuraminidasen bekannt, die Kombination eines Hämagglutin-Types mit einem Neuraminidase-Typ führt zu den jeweiligen Subtypen (H1N1, H5N1 usw.). Die einzelnen Viren, die in einem Subtyp zusammengefasst werden, bekommen Namen, die sich aus dem Genus (A, B oder C), dem

Tier, aus dem das Virus zuerst isoliert wurde, einer geographischen Angabe, die Stammnummer und dem Jahr der Isolierung zusammensetzt, in Klammern kann der Subtyp angefügt sein, z. B.: A/Swine/Iowa/15/30 (H1N1); der Wirt wird bei humanen Influenzastämmen meist nicht angegeben, z. B.: A/Puerto Rico/8/34 (H1N1).

Nicht alle möglichen Influenza-Subtypen können jeden Wirt infizieren; bisher waren nur Viren des Typs H1, H2 und H3 in Kombination mit N1 oder N2 von Mensch zu Mensch übertragbar. Es gibt aktuell drei kursierende humane Influenza A-Viren (H1N1, H1N2 und H3N2). Während die meisten Säugetiere und Menschen also nur von wenigen Influenza-Subtypen infiziert werden können, findet man in Vögeln alle bekannten Subtypen, die sich aus den denkbaren Kombinationen von Hämagglutinin und Neuraminidase bilden lassen (Tabelle 30). Es gibt durchaus Überschneidungen, z. B. können Viren des gleichen Subtyps Menschen und Schweine infizieren.

		Vögel	Mensch	Schwein	Pferd	Wal	Seehund	Nerz
<b>Hämagglutinin</b>	H1	+	+	+		+		
	H2	+	+					
	H3	+	+	+	+			
	H4	+					+	
	H5	+						
	H6	+						
	H7	+			+		+	
	H8	+						
	H9	+						
	H10	+						+
	H11	+						
	H12	+					+	
	H13	+					+	
	H14	+						
	H15	+						
	H16	+						
<b>Neuraminidase</b>	N1	+	+	+				
	N2	+	+	+		+		
	N3	+				+		
	N4	+						+
	N5	+					+	
	N6	+						
	N7	+			+		+	
	N8	+			+			
	N9	+					+	

Tab. 30: Influenza A-Subtypen

Die unterschiedlichen Influenza A-Subtypen führen in den verschiedenen Vogelarten zu unterschiedlichen Krankheitsverläufen. In der Regel verlaufen Influenzavirus-Infektionen bei Geflügel außerordentlich mild oder inapparent. In einigen Fällen wird jedoch eine hoch pathogene Verlaufsform beobachtet, die so genannte *highly pathogenic avian influenza* – (HPAI). Diese Erkrankung wird als „Geflügelpest“ bezeichnet und wird nur von den Subtypen H5 und H7 verursacht (und hier auch nur in Kombination mit bestimmten Neuraminidasen). Die Infektion von Hausgeflügel mit diesen hoch pathogenen Erregern führt zur Erkrankung der Tiere (Morbidity hundert Prozent) und zu einer sehr hohen Sterblichkeit (Mortality über neunzig Prozent). Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine anzeige- und bekämpfungspflichtige Krankheit. Die Unterscheidung in HPAI und LPAI (*lowly pathogenic avian influenza*) wird nur für Vogel-Influenzaviren gemacht. Häufig sind wild lebende Wasservögel infiziert und scheiden Viren aus, ohne Symptome zu zeigen; daher ist eine Ausrottung von H5N1 in der Wildvogelpopulation in naher Zukunft nicht sehr wahrscheinlich. In der Folge müssen wir damit rechnen, dass erneut Hausgeflügel durch Wildgeflügel infiziert werden kann.

Die dramatischen Unterschiede und der Wandel in der Pathogenität der unterschiedlichen Influenza A-Subtypen können zum Beispiel durch Veränderungen im Hämagglutinin hervorgerufen werden. Ein Beispiel hierfür ist die proteolytische Aktivierung von Hämagglutinin. Untersuchungen an Influenzaviren von Vögeln und Säugern haben gezeigt, dass sich die Viren hinsichtlich der Spaltbarkeit ihrer Hämagglutinine in zwei Gruppen einteilen lassen. Das Hämagglutinin des Influenzavirus muss von Enzymen des Wirtes (also z.B. des infizierten Menschen) prozessiert werden. Einmal wird Hämagglutinin durch Furin oder verwandte Protease prozessiert und somit aktiviert. Diese Enzyme kommen praktisch in allen Geweben vor. Die Viren, deren Hämagglutinin so aktiviert wird, breiten sich daher rapide im gesamten Organismus aus und eine Infektion mit ihnen führt zu sehr schwerem, häufig letalem Krankheitsverlauf. Die andere Gruppe von Viren wird dagegen von Proteasen aktiviert, die nur in ganz speziellen Geweben vorkommen (z.B. *Tryptase Clara* in den Lungepithelien). Somit sind die Viren in ihrer Ausbreitungsfähigkeit, ihrem Gewebetropismus, beschränkt und haben in der Konsequenz eine geringere Pathogenität (niedrig pathogene Viren)

Die hoch pathogene Vogelgrippe ist keine besonders „neue“ Erkrankung; die so genannte „klassische Geflügelpest“ wurde zuerst 1878 in Italien beschrieben.

Ende der 20er Jahre des letzten Jahrhunderts gab es hohe Verluste bei Ausbrüchen unter Geflügel in Europa, Amerika und Asien. In der Zwischenzeit kam es immer wieder zu sporadischen Ausbrüchen (ca. zwanzig) in Europa, den USA und in Mexiko. Bereits 1997 gab es einen Ausbruch von H5N1 in Hongkong, hierbei fanden auch Übertragungen auf Menschen statt. Ein H7N1 Ausbruch fand 1999/2000 in Italien statt. Im Jahr 2003 gab es einen Ausbruch von H7N7 in den Niederlanden, Belgien und auch in Deutschland. Bei diesem Ausbruch wurden 453 Personen mit Verdacht auf Influenza erfasst (darunter 359 Fälle mit Konjunktivitis). In vielen dieser Fälle konnte das Virus in Proben von Patienten nachgewiesen werden. Darunter waren 87 Fälle von Konjunktivitis, zwei Fälle von Influenza-like-illness (ILI). In drei Fällen wurde eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung nachgewiesen: es handelt sich um Konjunktivitis bei Kontaktpersonen von Arbeitern, die an den Keulungen der infizierten Tiere beteiligt waren.

Die drei Kontaktpersonen mit H7-assoziiierter Konjunktivitis waren also nicht in direktem Kontakt mit infiziertem Geflügel, bei diesen Fällen handelte es sich um Schmierinfektionen, nicht um Aerosolübertragung. Eine Person ist infolge der H7N7-Infektion verstorben, hierbei handelt es sich um einen niederländischen Veterinär, der ohne ausreichende Schutzmaßnahmen Kontakt mit einer enormen Anzahl infizierter Geflügeltiere hatte und der keine Postexpositionsprophylaxe erhalten hat.

Warum kann H5N1 jetzt Menschen infizieren, wenn es das zuvor nicht konnte? Das liegt an Veränderungen im Erbgut des Virus, die sich auf seine Eigenschaften auswirken. Wenn sich diese Oberflächeneigenschaften des Virus verändern, kann es sich anpassen, z. B. an einen neuen Wirt.

Es gibt zwei prinzipielle Arten der Veränderung: wie oben ausgeführt, werden die Influenza-Subtypen nach dem Hämagglutinin „H“ und der Neuraminidase „N“ unterschieden, z. B. H1N1, H5N1 usw. Ausgehend von den bekannten Hämagglutininen und Neuraminidasen gibt es über 250 Kombinationsmöglichkeiten. Die Subtypen entstehen durch den Austausch von ganzen Genomsegmenten, dieser Vorgang wird als Antigen-Shift bezeichnet (wenn ein H6N8-Virus die Neuraminidase vom Typ 3 übernimmt, entsteht Subtyp H6N3 usw).

Eine Grundvoraussetzung für Antigen-Shift ist die gleichzeitige Infektion ein- und desselben Tieres mit zwei unterschiedlichen Influenzaviren. Diese

Viren müssen dieselbe Zelle desselben Tieres infizieren. Nur dann kann es passieren, dass die infizierte Wirtszelle Virusbestandteile produziert und beim Zusammenbau dann Komponenten der Viren miteinander vertauscht werden. Unter diesen Umständen können „neue“ Viren entstehen, die sich in ihren Eigenschaften von denen der ursprünglich infizierenden Viren unterscheiden.

Influenzaviren verändern sich aber nicht nur durch den Austausch ganzer Genomsegmente, wenn es zu Ko-Infektionen kommt. Es kommt im Verlauf der Replikation – also der Produktion von Viruspartikeln in der infizierten Wirtszelle – auch zu Mutationen. Diese Mutationen führen nicht zu einem neuen Subtyp mit einer neuen Bezeichnung für H und N, sondern zu einem neuen Virus mit veränderten Eigenschaften innerhalb des Subtyps.

Ein prominentes Beispiel für die Mutation von Influenzaviren ist die beobachtete Entwicklung von Resistenzen gegen Amantadin. Dieses Medikament greift am M2-Protein an. Es wurde beschrieben, dass nach einer Woche Amantadin-Behandlung ca. fünfzig Prozent der Viren – aufgrund von Resistenzbildung durch einzelne Mutationen – resistent gegen dieses Medikament waren.

Man hat lange Zeit geglaubt, dass pandemische Influenzaviren nur durch die Vermischung von humanen und animalen Viren entstehen können. Eine Hypothese besagt, dass die „Spanische Grippe“ ursprünglich ein Vogelvirus war. Dieses soll sich im Schwein als mixing vessel (Mischgefäß) mit humanen Influenzaviren durch Antigen-Shift verändert haben und die neu gebildete Reassortante zeigte die bekannten humanpathogenen Eigenschaften. Sequenzierungen des H1N1-Virus (gewonnen aus Proben von an der „Spanischen Grippe“ Verstorbenen) haben aber nun gezeigt, dass es sich um ein reines Vogelvirus handelt, dass durch Mutationen und nicht durch Genom-Segment-Austausch in die Lage versetzt wurde, Menschen zu infizieren und sogar von Mensch zu Mensch übertragbar wurde.

Im Schnitt gab es seit Ende des 19. Jahrhunderts alle dreißig Jahre eine Influenzapandemie unterschiedlichen Ausmaßes. Über die Zeit davor sind keine verlässlichen Aussagen über die Häufigkeit und Schwere von Influenza-Ausbrüchen bekannt. Die Pandemie 1889 wurde vermutlich von H2N2, die von 1900 von H3N8 ausgelöst. Die „Spanische Grippe“ von 1918 wurde vom Subtyp H1N1 verursacht. Die nachfolgenden Grippe-Pandemien des letzten Jahrhunderts, 1957 und 1968, die Asiatische (H2N2) und die Hongkong Grippe

(H3N2) sind zwar durch Reassortment (also Antigen-Shift) mit diesem H1N1 entstanden, aber der Genom-Austausch fand mit anderen Vogelviren statt. Die Asiatische Grippe (H2N2) gilt zurzeit als ausgerottet. Eine kleine Pandemie fand 1977 statt, die so genannte „Russische Grippe“; hierbei handelt es sich möglicherweise um eine versehentliche Freisetzung aus einem Labor. Der derzeitige Grippe-Impfstoff enthält aktuelle Varianten von H1N1 und H3N2. Aktuelle Varianten bedeutet in diesem Fall, dass die WHO jedes Jahr (meist im Februar) herausgibt, welche genetischen Veränderungen (Antigen-Drift) beobachtet wurden, so dass der Impfstoff „aktualisiert“ wird. Außerdem ist ein Influenza B-Virus im Impfstoff enthalten.

Antivirale Influenzamedikamente und Virusinaktivierung:  
Drei Strukturen des Virus bieten Angriffsflächen:

- Neuraminidase
- M2-Protein
- Lipidhülle

Neuraminidase und M2-Protein sind Ziele antiviraler Medikamente, die Zerstörung der viralen Lipidhülle ermöglicht die Inaktivierung von Viruspartikeln. Die Lipidhülle kann mit Detergenzien (Seifen) oder Alkohol zerstört werden; die notwendige Alkoholkonzentration zur Inaktivierung von Influenzaviren ist abhängig von der Kettenlänge des verwendeten Alkohols: die Konzentration nimmt mit der Kettenlänge des Alkohols ab; dieser Effekt beruht auf der Lipidhülle des Virus.

Substanz	Alkoholkonzentration (%)
Methylalkohol	60
Ethylalkokohl	40
Isopropylalkohol	30
n-Propanol	20

Tab. 31: Inaktivierung von Influenzaviren mit Alkohol

Die Lipidhülle des Virus bedeutet, dass man sich vor Schmierinfektionen durch Einhalten einfachster Hygieneregeln schützen kann. Detergenzien zerstören die Lipidhülle und machen damit eine Infektion unmöglich. Ein Schutz vor Aerosolübertragung ist nur durch die konsequente Anwendung der richtigen Schutzmasken (inklusive Schutz der Augen) gewährleistet.

### *Impfstoffherstellung:*

Antigene für Influenza-Impfstoffe werden (noch) in Massenproduktion auf befruchteten Hühnereiern hergestellt. Hierbei unterscheidet man „Ganzzellvakzine“, die mit Formalin inaktiviert werden (und in Deutschland nicht eingesetzt werden) und so genannte „Spaltvakzine“. Diese werden mit organischen Lösungsmitteln oder Detergenzien inaktiviert. Damit sind die Virusbestandteile nicht mehr infektiös, können aber als Immunogene (Bestandteile, die das Immunsystem des Geimpften in die Lage versetzen, wirksame Antikörper gegen das vorhergesagte kursierende Virus zu produzieren) bei einer Impfung zur Bildung von Antikörpern verwendet werden. Auch gereinigte Oberflächenantigene des Virus können zur Impfung eingesetzt werden. Um die embryonierten Eier mit Virus anzupflegen, muss ein geeignetes Impfvirus gefunden werden (nach Bekanntgabe der Impfvirustypen durch die WHO). Dieses muss immunogen sein, darf aber das sich entwickelnde Hühnerembryo nicht abtöten.

Die Impfstoffherstellung unter Verwendung von embryonierten Hühnereiern hat einige Nachteile: Hühnereiweiß, das nach der Reinigung noch im Impfstoff enthalten ist, kann bei Personen mit Eiweißallergie zu allergischen Reaktionen führen. Die ausschließliche Produktion von Impfstoff unter der Verwendung von embryonierten Hühnereiern setzt eine langfristige Planung voraus, um zum geeigneten Zeitpunkt eine ausreichende Menge dieser Eier zur Verfügung zu haben. Diese Verfügbarkeit ist möglicherweise nicht gegeben, wenn die Geflügelpest große Teile der Geflügelbestände eines Landes infiziert hat oder viele Tiere aus Präventionsgründen gekeult werden müssen.

Als Alternative zur Herstellung mit Hühnereiern soll in Zukunft auf die Herstellung von Impf-Viren mit Zellkulturen umgestellt werden. Die Zellkulturen haben den großen Vorteil, dass sie tief gefroren eingelagert werden können. Im Bedarfsfall werden sie aufgetaut, in Kultur genommen und vermehrt. Die Zellen werden dann ähnlich wie die Hühnerembryos infiziert und produzieren

das Virus. Die Viren werden geerntet und wie zuvor beschrieben inaktiviert. Neben der leichteren Verfügbarkeit der Zellen im Vergleich zu großen Mengen embryonierter Hühnereier ist ein weiterer Vorteil der Impfstoffe aus Zellkultur, dass diese Impfstoffe auch bei Personen mit einer Hühnereiweißallergie eingesetzt werden können.

#### *Nachweis der Influenzainfektion:*

Der Influenzavirus-Nachweis wird im Fall einer Epidemie oder Pandemie nicht für den einzelnen Erkrankten durchzuführen sein. In dieser Situation wird man davon ausgehen, dass Patienten mit den „klassischen“ Symptomen, wie beispielsweise sehr hohem Fieber, an der jeweils grassierenden Influenza leiden und sie entsprechend behandeln. Für die Überwachung des Infektionsgeschehens – also die möglichst frühzeitige Identifizierung einer Epidemie – ist eine sorgfältige Labordiagnostik für Einzelfälle zu jeder Zeit sehr wichtig. Die Identifizierung von Einzelfällen zu Beginn einer Erkrankungswelle oder außerhalb der „Saison“ kann eine Epidemie frühzeitig erkennen und geeignete Intervention und das Einleiten von Präventionsmaßnahmen ermöglichen.

#### *Nachweis über Virusanzucht:*

Das Influenzavirus kann aus verschiedenen Proben, die dem Respirationstrakt entnommen werden, früh im Krankheitsverlauf isoliert werden: Sputum, Nasen- und Rachenabstriche, nasal aspirates or washes. Rachenabstriche oder -spülungen enthalten meist weniger Virus als Proben aus dem Nasenraum; daher sind Nachweise aus Rachenproben meist weniger sensitiv. Das Virus wird dann in der Zellkultur, zum Beispiel durch das Absterben der Zellen (cytopathischer Effekt, CPE) nachgewiesen. Zum Probentransport: Einfrieren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  kann im Vergleich zur Lagerung bei  $4^{\circ}\text{C}$  zu einem beträchtlichen Verlust an Infektiosität in einer Probe führen; das Einfrieren bei  $-70^{\circ}\text{C}$  oder niedrigeren Temperaturen erhält die Infektiosität dagegen. Proben, aus den Virus angezüchtet werden soll, sollten innerhalb von ein bis vier Tagen bei  $4^{\circ}\text{C}$  gelagert und in das Labor transportiert werden.

*Antigen-Nachweis:*

Die direkte Detektion von Virusantigen (Virusmaterial, das von Antikörpern erkannt wird) ist in Sekretproben aus dem Respirationstrakt innerhalb von Stunden mit unterschiedlichen Nachweismethoden möglich (Immunfluoreszenz, Enzyme, Immunoassay, Radioimmunoassay, Time-resolved Fluoroimmunoassay). Aufgrund der sich ständig verändernden antigenen Eigenschaften der Oberflächenantigene (Antigenität) der Influenzaviren sind Tests, die Oberflächenantigene nachweisen klinisch allerdings weniger nützlich. Tests, die auf monoklonalen Antikörpern basieren, die gegen typspezifische, virale Nukleoproteine oder andere Epitope gerichtet sind, haben diese Schwäche nicht und zeigen eine höhere Genauigkeit als Tests, die polyklonale Antikörper verwenden.

*Neuraminidase-Nachweis:*

Kommerzielle Tests, die spezifisch enzymatische Aktivität von Influenza A- und B-Viren nachweisen, sind erhältlich (Schnelltests, Tab. 32).

Text	BD Direk- tigen FLU AB	BD Direkt- igen FLU A	Quick Vue Influ- enza	Actim Influ- enza A & B	FLU OA	NOW FLU-A & FLU-B	Quick S-Influ A/B	Immuno- Card STAT FLU A & B	Influ- A+B Respi- Strip
Nachweis von	A und B	A	A und B	A und B	A und B	A und B	A und B	A und B	A und B
A B Differen- zierung	Ja	Nein	Test1: Nein Test 2: Ja	Ja	Nein	Ja (zwei ver- schie- dene Tests)	Ja	Ja	ja
Sensiti- vität	A – 86 % B- 81 %	91 %	73 %	86 %	78 %	A – 82 % B – 71 %	A-90 % B- 93 %	A – 84 % B – 100 %	A – 78 % (87 %) B- 72 %
Spezia- lität	A – 91 % B – 99 %	95 %	96 %	99 %	72 %	A – 94 % B – 97 %	A – 99 % B – 96 %	A – 98 % B – 100 %	A – 96 % (99 %) B – 100 %
Art	Memb- ranen- zym- Immuno- assay	Memb- ranen- zym- Immuno- assay	Vertikale Immuno- chroma- tographie	NP Antigen Immuno- chroma- togra- phie	Hori- zontale Immuno- chroma- togra- phie	NP Antigen Immuno- chroma- togra- phie		Lateral Flow Immuno- assay	Immuno- chroma- tographi- scher Test
Hersteller	Becton Dickin- son	Becton Dickin- son	Progen/ Quidei Corp	Medix Bioche- mica	Thermo Blostar	Binax	Denka Selten	Meridian	Coris BioCon- cept
Vertrieb	Becton Dickin- son	Becton Dickin- son	Progen/ Quidei Corp	Check Dia- gnostics GmbH	VIVA-Dia- gnostika	VIVA-Dia- gnos- tika	Dako Cytoma- tion	Genzyme Virotech	Micro- test Mainz
Telefon	06221 / 305 – 134	06221 / 305 – 134	06421 / 627831	04539/ 18 16 16	0223 / 4933350	0223 / 4933350	040/ 6969470	06142 / 69090	06131 / 71071
Verfü- gbarkeit	Ja	Ja	Ja	Ja	abrufbar	Ja	Ja	Ja	Ja
Haltbar- keit	Mind. 60 Tage je Prod. Charge	Mind. 60 Tage je Prod. Charge	Etwa 12 Monate je Prod. Charge	Etwa 8 – 9 Monate je Prod. Charge	Etwa 9 Monate je Prod. Charge	Bis 9 Monate je Prod. Charge	Bis 10 Monate je Prod. Charge	Etwa 10 Monate je Prod. Charge	Etwa 8 Monate je Prod. Charge
Zeit		Ca. 15 Min.	Ca. 10 Min.	Ca. 15 – 20 Min.	Ca. 15 – 20 Min.	Ca. 15 Min.	Ca. 20 Min.	Ca. 20 Min.	Ca. 20 Min.
Preis	20 Tests/ 350 EUR	20 Tests/ 330 EUR	25 Tests / 297 EUR	20 Tests/ 320 EUR Aktion 190 EUR	30 Tests / 400 EUR	22 Tests/ 495 EUR	10 Tests/ 159 EUR	32 Tests / ca. 280 EUR	25 Tests/ 198 EUR 10 Tests/ 112 EUR

Tab. 32: Überblick über Influenza-Schnellteste zum Nachweis von Influenza A- und B-Viren, die in Deutschland erhältlich sind und NRZ-Influenza evaluiert wurden

### *Nucleinsäure-Nachweis:*

Der „Goldstandard“, der im Nationalen Referenzzentrum für Influenza eingesetzt wird, ist die „Reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion“ RT-PCR im so genannten „real-time“-Verfahren. Hierbei wird virales Erbmateriale (RNA) aus Abstrichen von Patienten isoliert und mit Hilfe der RT-PCR (Synthese von cDNA, Vervielfältigung mit PCR) nachgewiesen. Durch Sequenzierung können der Subtyp bestimmt und Mutationen nachgewiesen werden. Der Nachweis mittels RT-PCR kann innerhalb von Stunden erbracht werden.

### *Pathogenität verschiedener Influenzaviren:*

Ob ein Influenzavirus das Potenzial hat, ein pandemischer Erreger zu werden, oder ob es sich um einen interpandemischen Erreger handelt, wird von verschiedenen Faktoren bestimmt: vom Wirtsspektrum und von der Vermehrungseffizienz des Virus, von seinem Gewebetropismus, der Infektionsausbreitung, seiner Empfindlichkeit gegenüber Abwehrmechanismen des Wirtes und dem Immunstatus der Bevölkerung. Sowohl Wirts- als auch Viruskomponenten können die Pathogenität eines Virus bestimmen – wahrscheinlich ist eine Kombination aus beiden. Allerdings können einzelne Faktoren besondere Bedeutung erlangen. Können präventiv Maßnahmen gegen eine Pandemie getroffen werden? Es gibt zwei Mechanismen, durch die pandemische Erreger entstehen können (Antigen-Shift und Antigen-Drift). Gegen die Mutationen, die während der Replikation des Virus stattfinden (Antigen-Drift), kann man nichts unternehmen. Allerdings bedeutet eine erhöhte Zirkulation von mehr Viren in der Bevölkerung oder in Tierbeständen auch eine statistisch höhere Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines pandemischen Erregers.

Antigen-Shift scheint zwar aktuell die weniger wahrscheinliche Möglichkeit für die Entstehung von pandemischen Erregern, sollte aber dennoch nicht vernachlässigt werden. Die Grundvoraussetzung hierfür ist die Ko-Infektion eines Individuums oder Tieres mit zwei verschiedenen Influenzaviren. Die Verringerung der Auftrittswahrscheinlichkeit dieser Möglichkeit verringert also insgesamt die Wahrscheinlichkeit von Antigen-Shift. Verringerung der Auftrittswahrscheinlichkeit bedeutet die Verringerung der Influenza-Infektionen an sich. Dies kann durch einen konsequenten Impfschutz der Bevölkerung und durch die Eingrenzung der Erkrankung in Tieren erreicht werden.

## Literaturhinweise

- KEAWCHAROEN, J., et al. (2004). „Avian influenza H5N1 in tigers and leopards.“ *Emerg.Infect.Dis.* 10(12), 2189 – 91.
- MATROSOVICH, M. N., et al. (2004). „Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium.“ *Proc.Natl.Acad. Sci.U.S.A.* 101(13), 4620 – 4624.
- OSTERHOLM, M. T. (2005). „Preparing for the next pandemic.“ *N.Engl.J.Med.* 352(18), 1839 – 1842.
- SCHOLTISSEK, C. (1995). „Molecular evolution of influenza viruses.“ *Virus Genes.* 11(2-3), 209 – 215.
- (1997). „Molecular epidemiology of influenza.“ *Arch.Virol.Suppl.* 13, 99 – 103.
- TAUBENBERGER, J. K., et al. (2005). „Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes.“ *Nature.* 437(7060), 889 – 893.
- TUMPEY, T. M., et al. (2005). „Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus.“ *Science.* 310(5745), 77 – 80.
- UNGCHUSAK, K., et al. (2005). „Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1).“ *N.Engl.J.Med.* 352(4), 333 – 40.
- WEINSTOCK, D. M., AND ZUCCOTTI, G. (2006). „Adamantane resistance in influenza A.“ *JAMA.* 295(8), 934 – 936.
- XU, X., et al. (2004). „Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses.“ *Virus Res.* 103(1-2), 55 – 60.