

## 6.3 Infektionen durch H5N1 beim Menschen – Ausnahmen oder Vorboten einer Pandemie?

*Anne Becker*

### Zusammenfassung

Das aviäre Influenzavirus A H5/N1 wird zurzeit als möglicher Kandidat zur Auslösung einer neuen Influenzapandemie gehandelt. Diese Gefahr besteht jedoch nur, wenn sich das Virus so verändert, dass es effektiv auf den Menschen übertragbar wird.

In diesem Vortrag wird die Gefährdung des Menschen durch H5N1 in seiner jetzigen Form behandelt. Es werden die bisherigen Ausbrüche von aviärer Influenza beim Menschen, die Klinik der Erkrankung, die Übertragbarkeit des Virus auf den Menschen und Therapieoptionen vorgestellt.

Die folgenden Informationen zu den humanen Erkrankungen, die durch den aktuellen Stamm des aviären Influenzavirus H5N1 ausgelöst werden, wurden auf einem Vortrag im Rahmen der GERMAN BIOSAFETY 2005 in Stuttgart präsentiert. **An einigen Stellen wurden aktuelle Ergebnisse hinzugefügt.**

### Hongkong 1997

#### *Die ersten Ausbrüche*

Im Mai 1997 wurde parallel zu einem Ausbruch bei Geflügel in Hongkong erstmalig eine direkte Übertragung eines aviären Influenzavirus A H5N1 auf einen Menschen registriert. In einer zweiten Welle im November und Dezember des gleichen Jahres wurden weitere 17 Erkrankungsfälle labordiagnostisch gesichert. Insgesamt kam es zu sechs Todesfällen (JAMA, 1998).

## *Gegenmaßnahmen*

Zum Zeitpunkt der zweiten Erkrankungswelle waren zwanzig Prozent des Geflügels in Hongkong mit Influenza A vom Subtyp H5N1 infiziert. Um eine weitere Übertragung auf den Menschen zu verhindern, wurden Ende Dezember 1997 innerhalb von drei Tagen 1,5 Millionen Stück Geflügel, der gesamte Hühnerbestand Hongkongs, getötet. Dadurch wurde der Ausbruch von H5N1-Infektionen sowohl bei Menschen als auch bei Geflügel gestoppt (Yuen et al., 1998). Nach 1997 fanden sich nur noch wenige Hinweise auf das Vorkommen von H5N1 in Hongkong. So wurden 1999 Antikörper gegen das Virus bei aus Guangdong (Südchina) importierten Gänsen nachgewiesen. In Guangdong war bereits 1996 der Influenza A-Erreger H5N1 erstmalig bei Gänsen gefunden worden (Xu, Subbarao, Cox & Guo, 1999). Im Februar des Jahres 2001 wurde H5N1 in Geflügelkotproben nachgewiesen, ohne dass es zu Krankheitsausbrüchen bei Geflügel gekommen war.

## *Beginn der Ausbreitung in Südostasien*

Im Januar 2003 erkrankten zwei Mitglieder einer Familie, die aus China eingereist war, an einer Infektion mit dem Influenza A-Erreger H5N1. Eine Person verstarb in Hongkong an der Infektion. Ein weiteres Familienmitglied war bereits in China an einer nicht näher diagnostizierten respiratorischen Erkrankung verstorben. Bei diesen Fällen wurde eine direkte Verbindung zu einem Ausbruch von H5N1-Infektionen bei Geflügel nicht gefunden (Peiris et al., 2004).

Ende 2003 begann in Thailand und Vietnam die erste von drei Erkrankungswellen. Im Zeitraum von Dezember 2003 bis März 2004 wurden in diesen Länder 35 menschliche Erkrankungen durch den aviären Influenza-Typ H5N1 labordiagnostisch bestätigt, 24 Erkrankungsfälle endeten letal. Es folgte eine zweite Welle von Juli bis Oktober 2004, die erneut Thailand und Vietnam betraf, mit neun Erkrankten, von denen acht verstarben. Die dritte Welle begann im Dezember 2004. Sie hält bis heute an.

### *Ansteigende Letalität*

1997 lag die Letalität der Erkrankung in Hongkong bei 33 Prozent, für den Zeitraum Dezember 2003 bis September 2005 betrug sie 52 Prozent (114 Erkrankte, davon 59 Todesfälle). Da die Fallzahlen inzwischen nicht mehr auf einzelne Wellen, sondern auf Kalenderjahre bezogen werden, zeigt die Abbildung die Letalität in den einzelnen Jahren.

Die Fallzahlen sind zu gering, um eine Erhöhung der Pathogenität des Erregers von 1997 bis heute zu bestätigen, doch gibt es Daten aus Tierversuchen, die einen Anstieg der Pathogenität beim Vergleich eines Influenza A-H5N1-Stammes von 1997 mit einem Stamm von 2004 für Nager zeigen (Maines et al., 2005). Inzwischen werden labordiagnostisch gesicherte menschliche Fälle aus Vietnam, Thailand, Kambodscha, Indonesien, China, Türkei, Aserbaidshan, Dschibuti, Irak und Ägypten gemeldet (Stand 13.11.06). Von der WHO werden 258 Krankheitsfälle bestätigt, von denen 153 zum Tode führten, so dass die Letalität zur Zeit 59 Prozent beträgt (WHO cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5/N1) reported to WHO [web page] (Abb. 84).

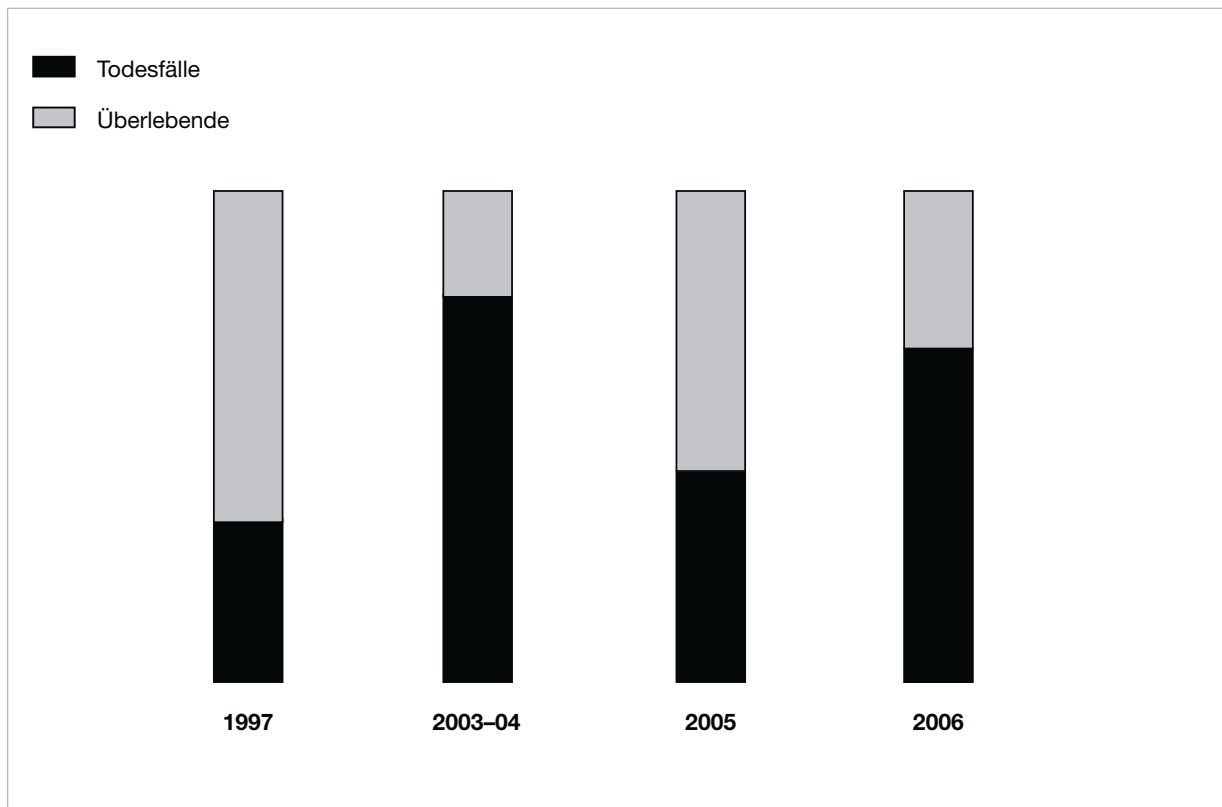


Abb. 84: Verhältnis Todesfälle zu Überlebenden

## Erkrankung

### *Der erste Patient*

Am 10. Mai 1997 wurde in Hongkong ein bis dahin gesunder dreijähriger Junge mit 40° C Fieber und Bauchschmerzen einem praktischen Arzt vorgestellt. Vom Arzt wurden Antibiotika und ein fiebersenkendes Arzneimittel verschrieben. Die Krankheitssymptome hielten an, so dass das Kind am 13. Mai ins Krankenhaus aufgenommen wurde. Bei der Untersuchung fanden sich eine Halsentzündung und entzündliche Veränderungen der Bronchien. Die Zahl der weißen Blutkörperchen war vermindert. Mit weiterhin schweren Bauchschmerzen wurde der Junge drei Tage später in ein anderes Krankenhaus auf eine Kinderintensivstation verlegt. Im Aufnahmebefund werden eine nässende Halsentzündung und Fieber bei einem schwer kranken, aber wachen Kind beschrieben. Die Zahl der weißen Blutkörperchen hatte sich weiter vermindert. Werte, die auf einen Leberschaden hinweisen, waren angestiegen.

In der darauf folgenden Nacht wurde das Kind unruhig und verwirrt. Die Versorgung des Blutes mit Sauerstoff wurde trotz zusätzlicher Sauerstoffgabe schlechter, so dass das Kind intubiert und beatmet werden musste. Im Röntgenbild der Lunge zeigte sich eine schwere Pneumonie. Die weißen Blutkörperchen waren weiterhin erniedrigt und die Leberwerte deutlich angestiegen. Als Diagnose wurde eine schwere Sepsis unbekannter Ursache mit Lungenversagen gestellt. Im weiteren Verlauf kam es zu Nierenversagen, Leberversagen und einem Versagen der Blutgerinnung. Trotz intensiver medizinischer Therapie wie Hochfrequenzbeatmung, Dialyse, Bluttransfusionen und der Gabe von Gammaglobulinen und Surfactant verstarb der Junge elf Tage nach der ersten Arztvorstellung am 21. Mai 1997.

In einer Blutprobe vom 18. Mai wurde ein erhöhter Influenza A-Titer gefunden, ein Befund, der zeigt, dass sich der Körper mit diesem Virus auseinandergesetzt hat. Im August wurde schließlich in einem am 18. Mai gewonnenen Rachenabstrich des Patienten das bereits vorher nachgewiesene atypische Influenza A-Virus als Subtyp H5N1 identifiziert.

Nach dem Tod des Patienten wurden keine Autopsie des gesamten Körpers, sondern nur Biopsien einzelner Organe vorgenommen. Hier fanden sich allgemeine Gewebeschädigungen, die für eine Virusinfektion typisch sind, aber keine Einschlüsse von Viruspartikeln. Der Nachweis von Viruspartikeln wäre ein Beweis für eine Virusvermehrung außerhalb der normalerweise betroffenen Atemwege gewesen. Trotzdem wurde damals schon die Annahme gemacht, dass sich die Infektion mit diesem Influenza A-Virus nicht auf die Atemwege beschränkt, sondern auch in anderen Organsystemen wie Leber und Gehirn eine Virusvermehrung stattfindet (Ku & Chan, 1999b; Ku & Chan, 1999a).

### *Krankheitssymptome*

Da sich mit dem auslösenden Influenza A-Virus H5N1 auch das Bild der Erkrankung seit den ersten Infektionen in Hongkong gewandelt hat, basieren die Beschreibungen des aktuellen Krankheitsbildes nur auf den vorliegenden Fallberichten seit Ende 2003 (Apisarnthanarak et al., 2004; Chokephaibulkit et al., 2005; Chotpitayasunondh et al., 2005; de Jong et al., 2005; Tran et al., 2004; Ungchusak et al., 2005) (Abb. 85).

### ***Inkubationszeit***

Die Inkubationszeit vom Kontakt zu erkranktem oder gestorbenem Geflügel bis zum Auftreten der ersten Symptome liegt bei durchschnittlich vier Tagen. Die mögliche Spannweite bewegt sich zwischen zwei und acht, eventuell sogar siebzehn Tagen.

### ***Erstsymptom***

Das erste Symptom ist Fieber, meist zusammen mit oder gefolgt von respiratorischen Symptomen wie Husten und in allen beschriebenen Fällen Atemnot. Dies ist als Zeichen einer frühen und ausgeprägten Mitbeteiligung der tieferen Lungenabschnitte zu werten.

### ***Weitere Symptome***

Magen-/Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sind häufig und waren in einigen Fällen zusammen mit Fieber die einzigen Hinweise auf eine schwere Erkrankung. Zur für Influenza typischen Atemwegsbeteiligung kam es erst in einer sehr späten Phase der Krankheit.

Hals-, Kopf- und Muskelschmerzen, die fast jede „reguläre“ Influenza durch humane Influenzaviren kennzeichnen, werden nur selten angegeben.

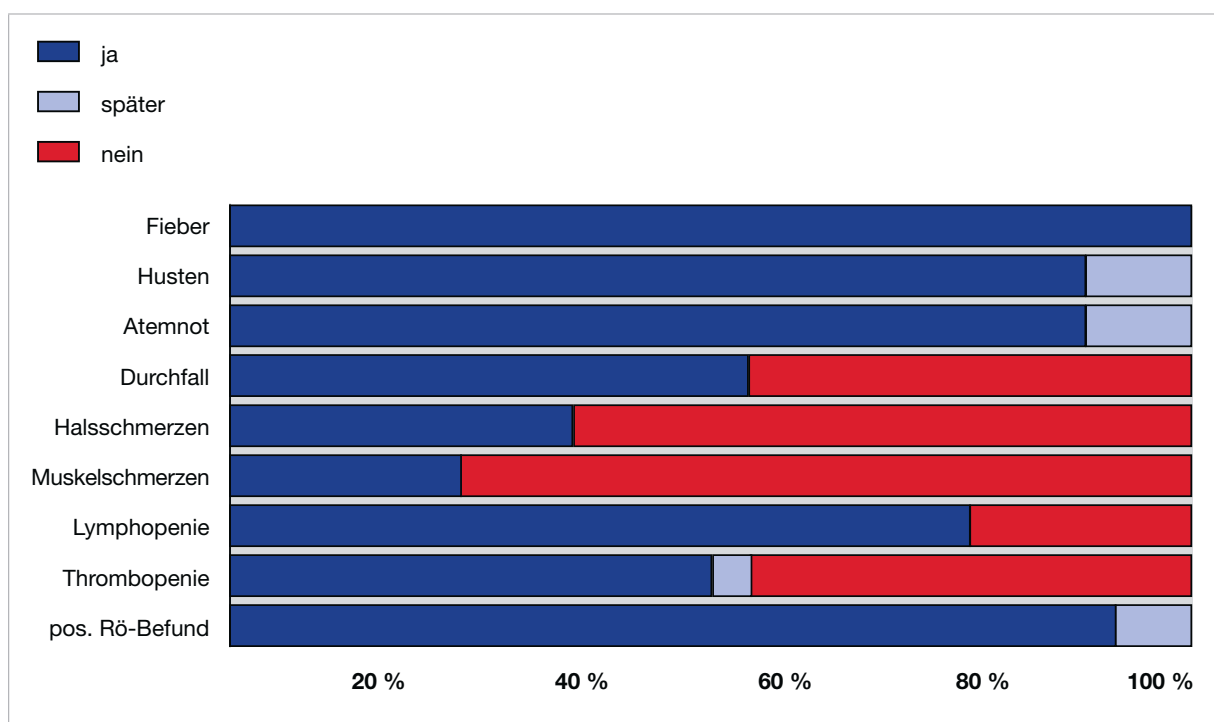


Abb. 85: Häufigkeit einzelner Symptome bei Aufnahme ins Krankenhaus

### *Komplikationen*

Die häufigste und schwerste Komplikation der Erkrankung ist eine virale Lungenentzündung. Es kommt zu einem direkten Befall des Lungengewebes durch Influenzaviren. Vermutlich aufgrund einer überschießenden Reaktion des Immunsystems führt dies zu einem Gewebeschaden, der den Gasaustausch in der Lunge behindert. In der Folge versagt die Funktion der Lunge, was trotz Beatmungstherapie die Ursache für die hohe Sterblichkeit der Erkrankung ist.

Eine bakterielle Sekundärinfektion der Lunge, wie sie häufig als Komplikation einer humanen Influenza beobachtet wird, tritt nicht auf. Möglicherweise wird dies durch die Antibiotikatherapie verhindert, die die Patienten aufgrund ihrer schweren Atemwegserkrankung meist schon frühzeitig erhalten.

## *Untersuchungsbefunde*

Die frühe und ausgeprägte Beteiligung der Atemwege spiegelt sich wieder in den Röntgenaufnahmen der Lunge. Auf den Röntgenbildern zeigen sich schon früh und in fast allen Fällen Hinweise auf schwerwiegende Schädigungen der Lunge durch die Infektion.

Im Blut ist die Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten) und der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) häufig vermindert. Es gibt Hinweise darauf, dass die Tiefe des Abfalls dieser Blutbestandteile mit dem tödlichen Ausgang der Erkrankung korreliert.

## **Übertragbarkeit**

### *Allgemeines*

Das aviäre Influenzavirus H5N1 ist ein hauptsächlich für Zuchtgeflügel extrem ansteckender und tödlicher Erreger. Eine Übertragung auf den Menschen ist ein Ausnahmeereignis, das in fast allen beschriebenen Fällen auf einen sehr engen und längeren Kontakt mit erkranktem Geflügel zurückzuführen ist. Wenn es aber zur Übertragung auf den Menschen gekommen ist, führt dies meist zu einer schweren Erkrankung, die sehr häufig tödlich endet. Eine Anpassung des Virus an den Menschen im Sinne einer besseren Übertragbarkeit ist ein wesentlicher Schlüssel für den Beginn einer Influenzapandemie. Kenntnisse über die genauen Mechanismen der Übertragbarkeit und die Orte auf dem Erbgut des Virus, die für die Übertragbarkeit verantwortlich sind, ermöglichen bessere Vorhersagen, wann sich das Virus so verändert hat, dass es eine Pandemie auslösen könnte.

### *Zahlen zur Antikörperbildung*

Nach den ersten menschlichen Fällen von aviärer Influenza in Hongkong wurde festgestellt, dass die Durchseuchung mit dem verursachenden Virus H5N1 bei Hühnern zwanzig Prozent beträgt. Daher wurden Arbeiter vom Staat angestellt, um sämtliches Geflügel in Hongkong zu töten. Unmittelbar darauf wurde eine Studie gestartet, bei der sowohl Arbeiter auf Geflügelfarmen als auch



die zur Tötung des Geflügels angestellten Personen auf Ansteckung mit H5N1 untersucht wurden. Die Arbeiter wurden zu Krankheitssymptomen befragt und ihr Blut auf Antikörper gegen H5N1 untersucht. Zur Antikörperbildung kommt es, wenn Erreger in den Körper eindringen können. Es muss dadurch aber nicht unbedingt zu einer Erkrankung kommen.

Im Blut der 1525 getesteten Arbeiter von Geflügelfarmen fanden sich in zehn Prozent der Proben Antikörper gegen H5N1. Bei den Arbeitern, die nur zur Tötung der Hühner angestellt worden waren, wurden in drei Prozent der Proben Antikörper gefunden (von 293). Ein direkter Zusammenhang mit einer in der fraglichen Zeit aufgetretenen Erkältungskrankheit konnte bei den Personen, die Antikörper gebildet hatten, nicht gezeigt werden. Das bedeutet, dass es keine sicheren Zeichen einer Influenza-Erkrankung bei den Personen gab, die auf Grund der Antikörperbildung nachweislich mit dem Virus konfrontiert waren. Die hohe Rate von Antikörpern im Blut der Arbeiter von Geflügelfarmen im Vergleich zu den Arbeitern, die nur kurzfristig zur Tötung des Geflügels angestellt waren, erklärt man sich über den langfristigen Kontakt der Geflügelarbeiter mit virushaltigem Material, dem sie im Gegensatz zu den kurzfristig Angestellten ohne Barrieren wie Atemschutz, Handschuhen oder Schutzanzügen ausgesetzt waren (Bridges et al., 2002).

In anderen Studien wurde die Antikörperrate bei Pflegekräften im Krankenhaus untersucht. Pflegekräfte, die Erkrankte mit aviärer Influenza versorgt hatten, wiesen eine positive Antikörperrate von 3,7 Prozent (von 217) auf, Pflegekräfte, die diese Erkrankten nicht versorgt hatten, eine Rate von 0,7 Prozent (von 309) (Buxton et al., 2000).

Bei Haushaltskontakten von erkrankten Personen betrug die Rate zwölf Prozent (von 51 Personen). Hierbei ist aber nicht zu unterscheiden, ob die Ansteckung über eine erkrankte Person oder über einen gemeinsamen Kontakt zu infiziertem Geflügel zustande kam (Katz et al., 1999). Diese Zahlen zeigen, dass es bei engem Kontakt zu Virusmaterial relativ häufig zu einer Übertragung des Hongkonger H5N1-Virus auf den Menschen gekommen ist, diese Übertragung aber in keinem gesicherten Fall zu einer Erkrankung geführt hat. Es ist hier jedoch nur die Übertragung des Hongkonger Stammes von H5N1 auf den Menschen untersucht worden. Da sich das Virus zwischenzeitlich sehr gewandelt hat, sind diese Ergebnisse nur mit großer Vorsicht auf die aktuellen Stämme zu projizieren.

## *Rezeptoren*

Ein wesentlicher Grund für die schlechte Übertragbarkeit der aviären Influenza auf den Menschen sind die Rezeptoren, an die die Viren im Epithel der Lunge andocken müssen, um die Zellen zu infizieren. Die humanen Influenzaviren haben speziell an menschlichen Verhältnisse angepasste Rezeptoren, während die aviären Influenzaviren sich auf Strukturen spezialisiert haben, die bei den Vögeln vorherrschen. Es handelt sich jedoch nicht um ein absolutes Fehlen der Rezeptoren bei der anderen Spezies, sondern nur um ein mengenmäßiges Überwiegen des passenden Rezeptors. Außerdem befinden sich die für H5N1 passenden Rezeptoren beim Menschen hauptsächlich in den für das Virus schlechter erreichbaren tiefen Atemwegen. Aus diesem Grund kommt es vermutlich nur gelegentlich und bei Konfrontation mit großen Virusmengen zu einer Infektion beim Menschen.

Bei Untersuchungen an menschlichen Zellkulturen wurde festgestellt, dass auch, wenn es zur Anheftung des aviären Influenzavirus am menschlichen Epithel kommt, die Virusvermehrung nur verlangsamt abläuft. Die Ursache dafür ist bisher nicht bekannt.

Auf Grund des dargestellten Mechanismus birgt eine Anpassung des Virus an die beim Menschen in den oberen Luftwegen vorherrschenden Rezeptortypen die große Gefahr, dass sich die Übertragbarkeit des Virus auf den Menschen deutlich verbessert (Matrosovich, Matrosovich, Gray, Roberts & Klenk, 2004; Uprasertkul et al., 2005).

## **Therapie**

### *Antivirale Arzneimittel*

Zur ursächlichen Therapie der Influenza eignen sich grundsätzlich Virusstatika, die die Vermehrung der Viren in der befallenen Zelle blockieren und Neuraminidasehemmer, die das Ausschleusen der neu gebildeten Viren aus der befallenen Zelle verhindern. Als Virusstatika wirkt Amantadin, das auch zur Therapie anderer Erkrankungen eingesetzt wird. Da die aktuellen Stämme von H5N1 jedoch resistent gegen diese Substanz sind, besitzt es zurzeit keinen therapeutischen Nutzen.

### *Neuraminidasehemmer*

Die beiden zugelassenen Neuraminidasehemmer Zanamivir (Relenza<sup>®</sup>) und Oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>) sind beide zur Therapie und zur Prophylaxe der Influenza geeignet. Sie verkürzen die Krankheitsdauer um ca. einen Tag und verhindern bei der prophylaktischen Anwendung innerhalb der Familie in siebzig bis neunzig Prozent eine Ansteckung, wenn ein Familienmitglied erkrankt ist.

Zanamivir ist ein Pulver, das inhaliert werden muss. Es wirkt lokal in der Lunge und den Atemwegen. Daher gelangt es kaum in den Blutkreislauf und hat entsprechend fast keine Nebenwirkungen. Wenn die Erkrankung aber schon fortgeschritten ist und sich die Viren auch außerhalb der Atemwege vermehren, werden diese Orte von der Substanz nicht erreicht. Oseltamivir wird als Kapsel oder Pulver eingenommen, im Magen-/Darmtrakt ins Blut aufgenommen und im Körper verteilt. Daher führt die Einnahme häufiger zu Nebenwirkungen, aber die Substanz wirkt auch, wenn sich die Vermehrung der Viren außerhalb der Atemwege abspielt.

### *Wirksamkeit bei Influenza durch H5N1*

An Zellkulturen wurde gezeigt, dass Zanamivir und Oseltamivir gegen alle Untergruppen der Influenzaviren wirksam sind. Am Menschen wurden die Substanzen aber nur bei Erkrankten getestet, die an einer Infektion durch die „regulären“ an den Menschen angepassten Influenzaviren litten.

Auf Grund der Schwere und des häufig tödlichen Ausgangs der Erkrankungen durch H5N1 sind in diesem Fall weniger eine Verkürzung der Krankheitsdauer, sondern eher die Erhöhung der Überlebensrate Ziele einer Therapie mit Neuraminidasehemmern. Da bisher keine kontrollierten Studien zu Wirksamkeit beim Menschen durchgeführt werden konnten, muss man sich bei der Beurteilung auf Anwendungsbeobachtungen beschränken. Diese geben Hinweise darauf, dass Oseltamivir als hauptsächlich verabreichte Substanz die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht, zumindest, wenn es rechtzeitig innerhalb der empfohlenen 48 Stunden verabreicht werden konnte (Abb. 86). Sichere Daten existieren nur aus Tierstudien. Fünfzig Prozent der Mäuse, die 24 Stunden nach experimenteller Infektion mit H5N1 Oseltamivir erhalten hatten, überlebten (Stamm Vietnam 2004). Im Vergleich dazu starben alle Mäuse, die keine

Therapie erhalten hatten (Leneva, Roberts, Govorkova, Goloubeva & Webster, 2000; Yen, Monto, Webster & Govorkova, 2005).

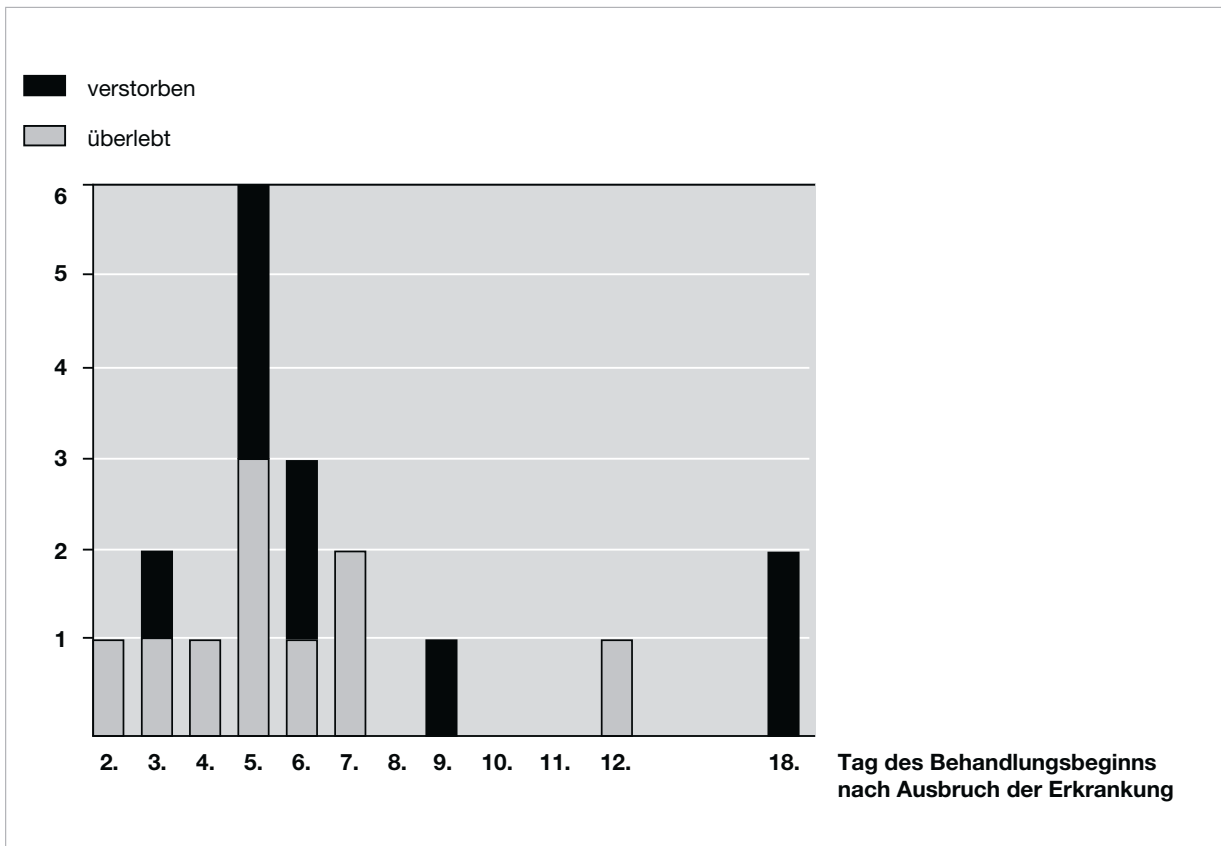


Abb. 86: Zusammenstellung der dokumentierten mit Oseltamivir behandelten Fälle (aus: Outbreak news, 2006; Chotpitayasunondh et al., 2005; Ungehusak et al., 2005)

## Literaturhinweise

Isolation of avian influenza A(H5N1) viruses from humans--Hong Kong, May-December 1997 (1998). *JAMA.*, 279, 263-264.

Outbreak news. Chikungunya, India (2006). *Wkly.Epidemiol.Rec.*, 81, 409 – 410.

APISARNTHANARAK, A., KITPHATI, R., THONGPHUBETH, K., PATOUMANUNT, P., ANTHANONT, P., AUWANIT, W., et al. (2004). Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg. Infect.Dis.*, 10, 1321-1324.

BRIDGES, C. B., LIM, W., HU-PRIMMER, J., SIMS, L., FUKUDA, K., MAK, K. H., et al. (2002). Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J.Infect.Dis.*, 185, 1005-1010.

BUXTON, B. C., KATZ, J. M., SETO, W. H., CHAN, P. K., TSANG, D., HO, W., et al. (2000). Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J.Infect.Dis.*, 181, 344-348.

CHOKEPHAIBULKIT, K., UIPRASERTKUL, M., PUTHAVATHANA, P., CHEARSKUL, P., AUEWARAKUL, P., DOWELL, S. F., et al. (2005). A child with avian influenza A (H5N1) infection. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 24, 162-166.

CHOTPITAYASUNONDH, T., UNGCHUSAK, K., HANSHAOWORAKUL, W., CHUNSUTHIWAT, S., SAWANPANYALERT, P., KIJPHATI, R., et al. (2005). Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg.Infect.Dis.*, 11, 201-209.

DE JONG, M.D., BACH, V. C., PHAN, T. Q., VO, M. H., TRAN, T. T., Nguyen, B. H., et al. (2005). Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N.Engl.J.Med.*, 352, 686-691.

KATZ, J. M., LIM, W., BRIDGES, C. B., ROWE, T., HU-PRIMMER, J., LU, X., et al. (1999). Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J.Infect.Dis.*, 180, 1763-1770.

KU, A. S. & CHAN, L. T. (1999a). The first case of H5N1 avian influenza infection in a human with complications of adult respiratory distress syndrome and Reye's syndrome. *J.Paediatr.Child Health.*, 35, 207-209.

KU, A. S. & CHAN, L. T. (1999b). The first case of H5N1 avian influenza infection in a human with complications of adult respiratory distress syndrome and Reye's syndrome. *J.Paediatr.Child Health.*, 35, 207 – 209.

LENEVA, I. A., ROBERTS, N., GOVORKOVA, E. A., GOLOUBEVA, O. G. & WEBSTER, R. G. (2000). „The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses.“ *Antiviral Res.*, 48, 101 – 115.

MAINES, T. R., LU, X. H., ERB, S. M., EDWARDS, L., GUARNER, J., GREER, P. W., et al. (2005). „Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals.“ *J.Virol.*, 79, 11788 – 11800.

MATROSOVICH, M. N., MATROSOVICH, T. Y., GRAY, T., ROBERTS, N. A. & KLENK, H. D. (2004). Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 101, 4620-4624.

PEIRIS, J. S., YU, W. C., LEUNG, C. W., CHEUNG, C. Y., NG, W. F., NICHOLLS, J. M., et al. (2004). „Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease.“ *LANCAO* |, 363, 617 – 619.

TRAN, T. H., NGUYEN, T. L., NGUYEN, T. D., LUONG, T. S., PHAM, P. M., NGUYEN, V. C., et al. (2004). „Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam.“ *N.Engl.J.Med.*, 350, 1179 – 1188.

UIPRASERTKUL, M., PUTHAVATHANA, P., SANGSIRIWUT, K., POORUK, P., SRISOOK, K., PEIRIS, M., et al. (2005). „Influenza A H5N1 replication sites in humans.“ *Emerg. Infect.Dis.*, 11, 1036 – 1041.

UNGCHUSAK, K., AUEWARAKUL, P., DOWELL, S. F., KITPHATI, R., AUWANIT, W., PUTHAVATHANA, P., et al. (2005). „Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1).“ *N.Engl.J.Med.*, 352, 333 – 340.

XU, X., SUBBARAO, COX, N. J. & GUO, Y. (1999). Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology.*, 261, 15 – 19.

YEN, H. L., MONTANO, A. S., WEBSTER, R. G. & GOVORKOVA, E. A. (2005). Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J.Infect.Dis.*, 192, 665 – 672.

YUEN, K. Y., CHAN, P. K., PEIRIS, M., TSANG, D. N., QUE, T. L., SHORTRIDGE, K. F., et al. (1998). Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *LANCAO I*, 351, 467 – 471.