



Influenza-A

Erreger: *Influenza-Virus*

Die Influenza-Viren gehören zur Familie der Orthomyxviridae und werden in die Typen A, B und C eingeteilt. Typ A kommt bei Tieren und Menschen vor, die Typen B und C treten vor allem beim Menschen auf. Influenza Typ A, zu der auch die aviäre Influenza gehört, ist für Menschen die gefährlichste Form.

Die Influenza-Viren sind ca. 100 nm gross und besitzen eine Lipidhülle, in welche die Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) verankert sind. Unter der Hülle liegt das Matrixantigen (M1), welches eine Kapsel bildet und die mit Nukleoproteinen (NP) bedeckten 8 Negativ-Strang-RNA-Segmente einschliesst. Bei

Influenza-A-Viren bildet ausserdem das M2 Protein Kanäle durch die Virushülle. Die RNA-Segmente enthalten die Erbinformation für 3 Nichtstrukturproteine (Enzyme) und 8 Strukturproteine, die am Aufbau des Virus beteiligt sind. Das Virus bindet über das Hämagglutinin an die Oberfläche der Wirtszelle und wird ins Zellinnere aufgenommen. Dort werden die 8 RNA Segmente freigesetzt und durch zelluläre und virale Proteine repliziert. Die zusammengesetzten Viren werden mithilfe der viralen Neuraminidase aus der Zelle freigesetzt und können neue Zellen infizieren.

Während die internen Proteine weitgehend stabil sind, sind die Oberflächenantigene Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) bei verschiedenen Influenza-A-Subtypen und Stämmen unterschiedlich. Es gibt mindestens 16H (H1-H16) und 9N (N1-N9), die alle bei Vögeln gefunden wurden. Bei Menschen werden gewöhnlich nur 3H (H1, H2 und H3) und 2N (N1 und N2) nachgewiesen. Gegenwärtig zirkulieren in der menschlichen Bevölkerung die Subtypen A/H1N1 und H3N2. In den letzten Jahren wurden auch kleinere Ausbrüche mit den Vogelinfluenza-Viren H5N1 und H7N7 beim Menschen beobachtet, obwohl sich Influenza-Viren von Vögeln in den Epithelzellen von Säugern gewöhnlich nur sehr schwer vermehren.

Die Oberflächenantigene H und N sind sehr variabel, durch Punktmutationen kommt es zum häufigen Austausch von Aminosäuren (**Antigendrift**). Dies führt dazu, dass jedes Jahr leicht veränderte Influenza-Viren auftauchen, welche von unserem Immunsystem nicht effizient neutralisiert werden und deshalb immer wieder eine Infektion auslösen können. Zur Entstehung neuer Virus-Subtypen kommt es durch den Austausch ganzer Gene (**Antigenshift**) zwischen zwei verschiedenen Influenza-A-Viren. Durch die Rekombination der Gensegmente entsteht ein für die Menschen völlig unbekanntes Virus, gegen das es weltweit keine Immunität gibt und das sich somit auf der ganzen Welt ausbreiten kann (**Pandemievirus**). Dies kann zum Beispiel der Fall sein, wenn ein aviäres Influenza-Virus und ein humanes Influenza-Virus die gleiche Zelle infizieren und ein kombiniertes Virus entsteht, welches vom ursprünglichen aviären Influenza-Virus die Oberflächenantigene erwirbt, vom humanen Influenza-Virus dagegen die inneren Komponenten sowie die Fähigkeiten, sich schnell von Mensch zu Mensch auszubreiten. Eine Genrekombination kann im Schwein, das sowohl Rezeptoren für humane wie auch für aviäre Influenza-Viren hat, stattfinden. Nach neusten Erkenntnissen kann dies, wenngleich weniger effizient, auch im Menschen erfolgen. Pandemieviren können aber auch durch die direkte Übertragung eines aviären Influenzavirus auf den Menschen entstehen, wobei die Viren durch adaptive Mutationen, die Fähigkeit zur Übertragung von Mensch zu Mensch erwerben.

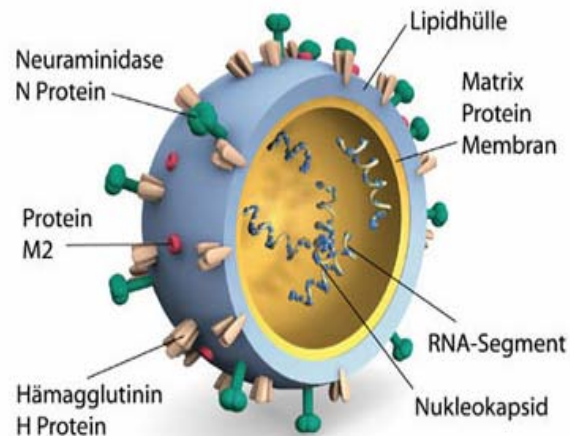


Bild: Schematische Darstellung eines Influenza-Virus
Quelle: www.medixtra.de

Als dritter möglicher Mechanismus für die Ausbreitung eines Pandemievirus gilt das Wiederauftreten eines aus der menschlichen Population verschwundenen Subtypes aus dem Vogelreservoir.

Vorkommen

Influenza-A-Viren kommen beim Menschen, bei Schweinen und Pferden, selten auch bei anderen Säugetieren (z.B. Katzen und Hunden) vor. Das wichtigste Reservoir von Influenza-A-Viren sind jedoch Vögel, insbesondere Wasservögel, bei denen alle bisher bekannten H- und N-Subtypen entdeckt wurden.

Influenza-Virus-Infektionen sind weltweit verbreitet. In der nördlichen und südlichen Hemisphäre treten regelmässig in den jeweiligen Wintern Grippewellen auf. Influenza-Erkrankungen können aber auch ausserhalb der saisonalen Grippewelle vorkommen. In den tropischen Ländern kann Influenza das ganze Jahr über auftreten und hat hohe Infektions- und Sterberaten. Während der jährlichen Grippewellen werden schätzungsweise 5-20% der Bevölkerung infiziert. Wenn es zu einer erhöhten Krankheitslast gegenüber durchschnittlichen Jahren kommt, bezeichnet man dies häufig als Grippeepidemie. Pandemien zeichnen sich durch die weltweite Ausbreitung und durch eine extrem hohe Morbidität (Anzahl Erkrankte) und Mortalität (Anzahl Tote) aus. Während bei den normalen Grippewellen weltweit mit 200'000 bis 500'000 Todesfällen gerechnet wird, geht die Zahl der Todesfälle bei einer Pandemie in die Millionen. Die schwerste Pandemie der Neuzeit war die Spanische Grippe von 1918/19, welche 40-50 Millionen Todesopfer forderte. Für die übrigen Pandemien schätzt man die Zahl der Todesopfer auf 1 bis 4 Millionen.

Menschliche und aviäre Influenza-Viren binden an unterschiedliche zelluläre Rezeptoren, was zur Folge hat, dass Vogelinfluenza-Viren sich nur schwer auf den Atemwegen von Menschen vermehren lassen. Das Schwein dagegen besitzt Rezeptoren sowohl für menschliche als auch für aviäre Influenza-Viren.

Übertragung

Das Virus wird relativ einfach über Tröpfchen und kleine Partikel, die beim Sprechen und insbesondere Husten und Niesen abgesondert werden, von Mensch zu Mensch übertragen. Das Influenza-A-Virus tritt über die Schleimhäute der Nase und des Rachens in eine Kontaktperson ein. Bis die ersten Symptome auftreten dauert es 1-4 Tage, wobei der Infizierte bereits einen Tag vor dem Auftreten erster Symptome für andere infektiös sein kann. Darüber hinaus kann die Übertragung auch durch Berühren von kontaminierten Oberflächen (mit virushaltigen Sekreten) und anschliessendem Kontakt der Hand mit Mund oder Nase erfolgen (z.B. durch Händeschütteln).

Der Erreger ist als behülltes Virus gegen schädigende Umwelteinflüsse relativ empfindlich. Bei kalten Temperaturen überlebt das Virus länger ausserhalb des Körpers; dies ist der Grund, warum die saisonalen Grippewellen in Regionen mit wechselnden Jahreszeiten hauptsächlich im Winter auftreten.

Krankheitsverlauf (Symptomatik)

Die Inkubationszeit von der Ansteckung bis zum Ausbruch der ersten Krankheitssymptome dauert 1-4 Tage. Danach kommt es zur influenzatypischen Symptomatik mit plötzlichem und hohem Fieberanstieg ($\geq 38,5$ °C), trockenem Reizhusten, Muskel- und/oder Kopfschmerzen. Weitere Symptome können allgemeine Schwäche, Schweissausbrüche, Halsschmerzen und in seltenen Fällen Magen- und Darmbeschwerden sein. Die Krankheit dauert üblicherweise ca. eine Woche. Bei schweren Verlaufsformen kann es zu einer durch das Influenza-Virus bedingten Lungenentzündung (primäre Influenzapneumonie) und in seltenen Fällen auch zu einer Hirnentzündung oder Entzündung der Herzmuskulatur kommen. Komplikationen treten vor allem auf bei älteren Personen mit Grundkrankheiten (chronische Herz- oder Lungenerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Diabetes, Immundefekte usw.) oder bei ganz jungen Kindern. Bei ihnen können sich insbesondere Pneumonien durch bakterielle Superinfektion (Infektionen mit Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, Staphylokokken in der durch Influenza-Viren beschädigten Lunge) entwickeln. Bei Kindern kommt es zudem relativ häufig zu einer Mittelohrentzündung.

Nachweis (Diagnostik)

Es ist schwierig eine Influenza-Infektion nur über die Symptome von anderen respiratorischen Infekten zu unterscheiden. Während einer Grippewelle wird davon ausgegangen, dass die Mehrheit der Patienten, die den Arzt wegen Infektionen der oberen Luftwege aufsuchen, mit Influenza-A infiziert ist. Eine Bestätigung durch Labortests ist insbesondere zwischen den jährlichen Influenzawellen, und wenn schwere Krankheitsverläufe und Komplikationen erwartet werden, sinnvoll. Für eine therapeutische Entscheidung muss die Diagnose innerhalb kurzer Zeit zur Verfügung stehen. Deshalb ist vor allem der direkte Nachweis viraler Antigene mittels Schnelltest (Lateral Flow Assay), Immunfluoreszenz, ELISA aus klinischen Materialien des oberen (Nasen, Rachen) oder unteren Respirationstraktes eine geeignete Methode. Wichtig ist, dass eine Probenentnahme in den ersten zwei Tagen nach Krankheitsbeginn erfolgt. Der Nachweis durch RT-PCR (molekularbiologische Methode für den Nachweis der Viren-RNA) und die Virusisolierung mittels Kultur ist in der Regel spezialisierten Laboratorien vorbehalten. Insbesondere die Subtypisierung von Influenza-A-Viren sowie die Identifizierung zirkulierender Varianten von Influenza-A-Viren sind sehr aufwendig.

Der Nachweis von Antikörpern bei Patienten für die Primärdiagnostik mittels ELISA oder Immunfluoreszenz ist von untergeordneter Bedeutung. Der Antikörpernachweis kann aber für epidemiologische Studien verwendet werden um den Anteil an Personen zu ermitteln, die mit dem Virus infiziert wurden, aber keine Krankheit durchgemacht haben.

Therapie

Die Behandlung der Influenzainfektion bei Personen, die nicht zu den Risikogruppen gehören und bei denen somit ein unkomplizierter Verlauf erwartet werden kann, erfolgt überwiegend symptomatisch, d.h. nur die Symptome werden behandelt. Bei bakterieller Superinfektion sind Anti-biotika indiziert. Es sollte beachtet werden, dass die Gabe von Salizylaten (z.B. Acetylsalicylsäure) bei Kindern wegen der Gefahr der Entstehung eines Reye-Syndroms (akute Enzephalopathie in Kombination mit fettiger Degeneration der Leber) kontraindiziert ist. Die Neuraminidasehemmer Relenza (Zanamivir) und Tamiflu (Oseltamivir) verhindern die Freisetzung der Influenza-A-Viren aus den Zellen und können bei frühem Einsatz (innerhalb 48 Stunden nach Krankheitsausbruch) die Ausbreitung der Viren eindämmen. Die M2-Hemmer Amantidin und Rimantidin welche normalerweise gegen Influenza-A eingesetzt werden und die Freisetzung der viralen Erbsubstanz im Zellinneren unterbinden sind erwiesenermassen gegen H5N1 unwirksam. Resistenzentwicklung ist bei M2-Hemmern häufiger als bei Neuraminidasehemmern.

Prävention

Zu den wirksamsten präventiven Massnahmen gegen Influenza gehört die Schutzimpfung. Diese wird jedes Jahr den relevanten Influenza-Virusstämmen entsprechend neu formuliert. Für die volle Ausbildung eines Impfschutzes werden etwa 2 Wochen benötigt. Bei Gesunden bietet die Impfung einen Schutz von bis zu 90%, bei älteren Personen ist der Schutz allerdings bedeutend schlechter. Trotzdem ist die Impfung gerade bei Älteren wichtig, da diese häufig mit Influenza bedingten Komplikationen konfrontiert sind. Die antiviralen Neuraminidasehemmer und M2-Hemmer sind ebenfalls für eine prophylaktische Behandlung von Kontaktpersonen einsetzbar.

Während einer Influenzaepidemie sollten grundlegende hygienische Regeln besonders beachtet werden, z.B. regelmässiges Händewaschen, Vermeiden von Anhusten und Anniesen. Bei einer grösseren Epidemie müssen gezielte Massnahmen in Betracht gezogen werden, durch die das Kontaktrisiko vermindert werden kann (z.B. die Schliessung von Schulen und Kindergärten oder die Absage von Grossveranstaltungen). Für das virologische und epidemiologische Monitoring sowie die Abschätzung des Ausmasses saisonaler Grippewellen ist eine gut funktionierende Surveillance entscheidend. In der Schweiz beruht diese auf wöchentlichen Meldungen von Influenzafällen durch die Ärzte und auf der Untersuchung von Rachenabstrichen eines Teils der Patienten im Nationalen Zentrum für Influenza (NZI) in Genf. Auf europäischer Ebene existiert das Netzwerk European Influenza Surveillance Scheme (EISS) und das European Center for Disease Control (ECDC), die mit anderen zuständigen internationalen Organisationen, insbesondere der Weltgesundheitsorganisation WHO die internationale Surveillance sichern.

Influenza-Viren als biologische Kampfstoffe

Influenza-A-Viren stellen ein erhebliches Sicherheitsrisiko dar. Dies gilt insbesondere für diejenigen Subtypen, gegen welche in der menschlichen Bevölkerung kein immunologischer Schutz besteht und die für den Menschen so stark pathogen sind wie z.B. das H5N1-Virus. Wenn das Influenza-A-Virus an den Menschen angepasst ist, kann es relativ leicht aerogen übertragen werden und verbreitet sich schnell. In der Vogelwelt gibt es eine Vielzahl von Influenza-A-Subtypen, die in der menschlichen Bevölkerung noch unbekannt sind. Durch moderne molekularbiologische Methoden lassen sich humane Influenza-A-Viren mit veränderten Oberflächenantigenen konstruieren. Diese können auf Zellkulturen, Hühnerembryonen oder in Tieren vermehrt werden. Das Virus liess sich einfach verbreiten und überlebt bei tiefen Temperaturen relativ lange: bei 4°C im Vogelkot ca. 35 Tage, bei 37°C beträgt die Überlebensdauer immerhin ca. 6 Tage.

Mit Oseltamivir steht zwar eine Therapie zur Verfügung, diese bringt aber relativ starke Nebenwirkungen mit sich. Ausserdem sind bereits resistente Viren gegen das Medikament aufgetaucht. Für die Herstellung eines Impfstoffes wird nach wie vor ca. ein halbes Jahr benötigt. In dieser Zeit wäre ein grosser Teil der Bevölkerung bereits erkrankt. Influenza könnte somit als biologische Waffe oder in einem terroristischen Akt eingesetzt werden, zumal sich der Aggressor selber möglicherweise durch einen Impfstoff schützen könnte.

Literatur

RKI-Ratgeber: Infektionskrankheiten-Merkblätter für Ärzte (online publication)

WHO: Influenza, Fact sheet (online publication)

CDC: Pandemic Flu: key Facts (online publication)