

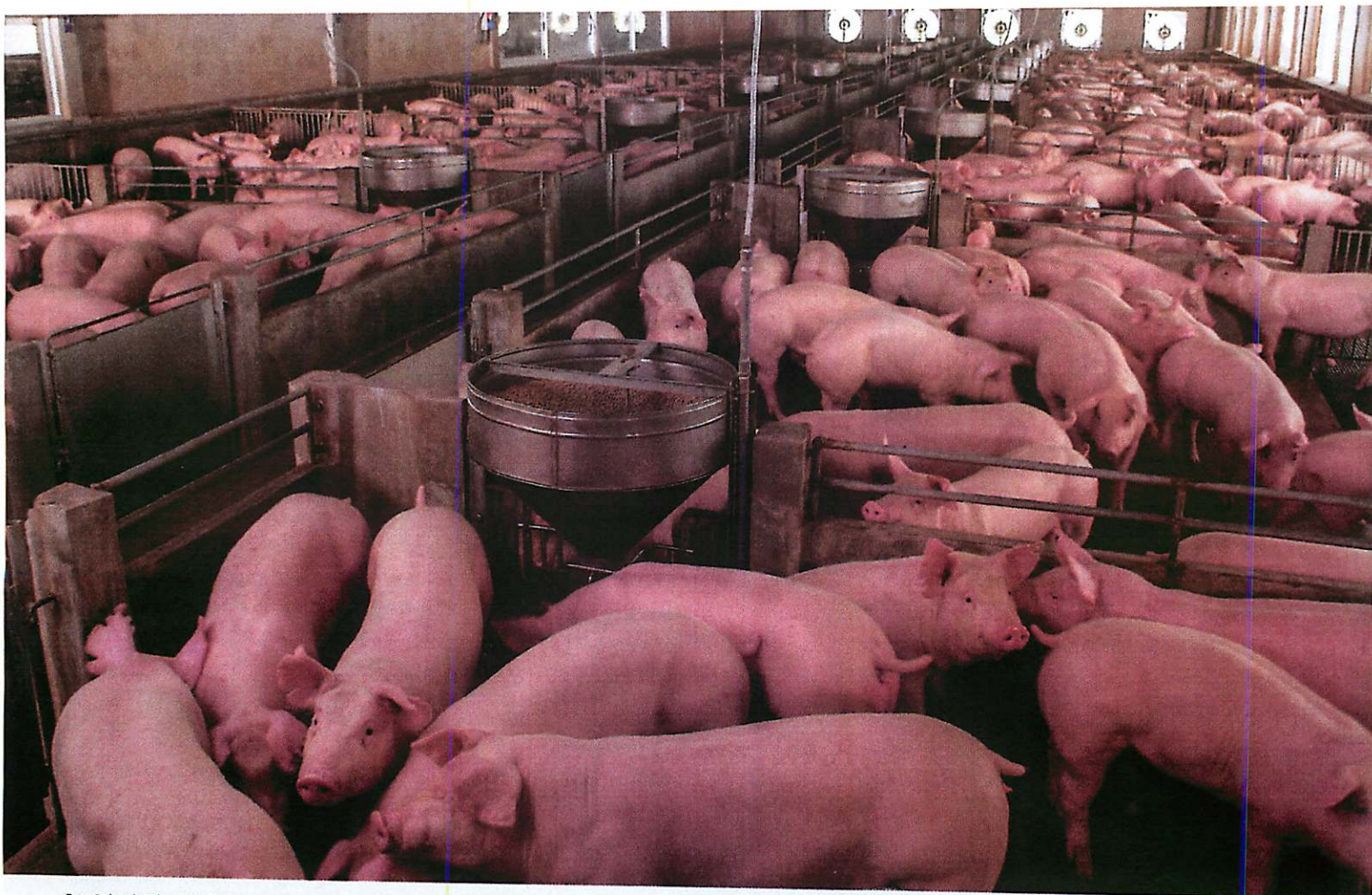


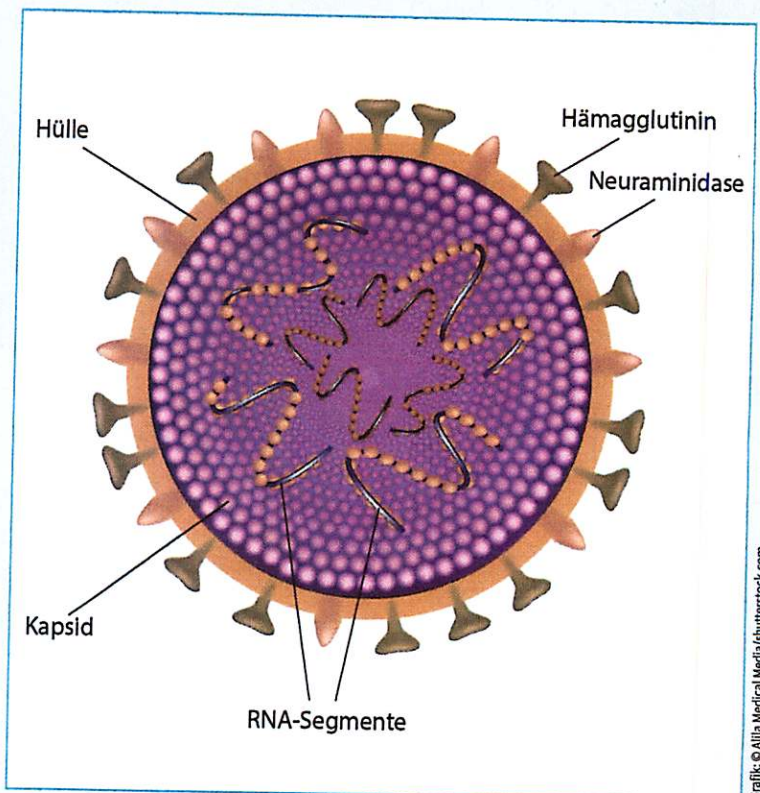
Foto: © chayakorn/stock.adobe.com

Ständig anders: Influenza

„Alle Jahre wieder, alle Jahre anders“ – so ist ein Influenza-Update aus dem Jahr 2017 überschrieben. Gemeint ist die saisonale Influenza, die jedes Jahr in den Wintermonaten durch leicht abgewandelte Virusvarianten lokale Epidemien verursacht. Daneben gibt es die zoonotische Influenza, die durch völlig neue Virusvarianten aus tierischen Wirten hervorgerufen wird und in unregelmäßigen Abständen zu Pandemien führen kann.

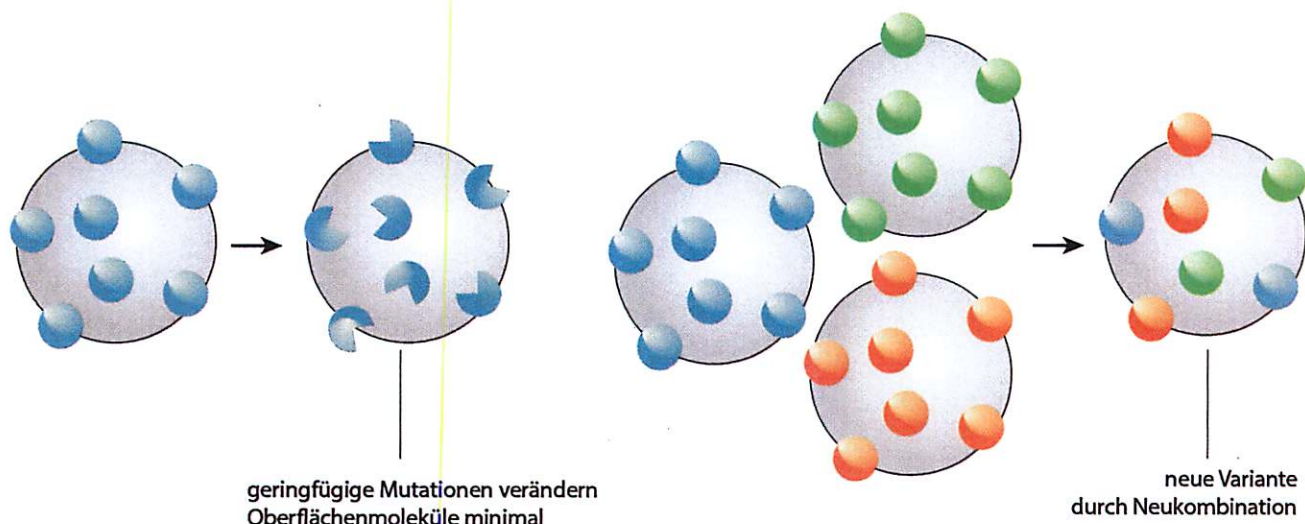
Influenza, auch „echte“ Grippe oder Virusgrippe genannt, ist die Bezeichnung für eine Infektionskrankheit, die durch Influenzaviren ausgelöst wird. Umgangssprachlich wird die Bezeichnung Grippe auch für grippale Infekte verwendet, die aber durch verschiedene andere Erkältungsviren hervorgerufen werden. Weltweit infizieren sich mit Influenza pro Jahr etwa fünf Millionen Menschen und etwa 650 000 Menschen sterben daran.

Influenzaviren bestehen aus acht RNA-Molekülen, die von Hüllproteinen und einer Lipidhülle umgeben sind, die von der Wirtszelle abstammt. In die Lipidhülle sind die virus-spezifischen Proteine **Hämagglutinin (H)** und **Neuraminidase (N)** eingelagert, die das Eindringen in die Wirtszelle vermitteln (Abb. 1). Die Übertragung der Viren von Mensch zu Mensch erfolgt hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion, d.h. durch Niesen und Husten, aber auch durch Kontaktinfektion, z. B. durch das Berühren infizierter Gegenstände. Es gibt eine Fülle von Subtypen von Influenzaviren (präziser



1: Querschnitt durch ein Influenzavirus

Grafik: © Allia Medical Media/shutterstock.com



2: Antigen-Drift (links) und Antigen-Shift (rechts)

Influenza-A-Virus, kurz IAV), die durch eine je spezifische Kombination von H und N entstehen. Zurzeit sind 18 H-Antigene und 11 N-Antigene bekannt, aus denen fast 200 Kombinationen gebildet werden könnten. Tatsächlich kommen im Menschen 10 und in Tieren 16 dieser Kombinationen vor. In der humanen Bevölkerung kursieren derzeit vor allem H1N1 und H3N2. Zu Infektionen mit Viren aus Schweinen (z.B. H1N2) oder aus Geflügel (z. B. H7N9) kommt es eher sporadisch.

Bei Influenzaviren führen zwei verschiedene Mutationstypen zu veränderten oder neuen Varianten (Abb. 2):

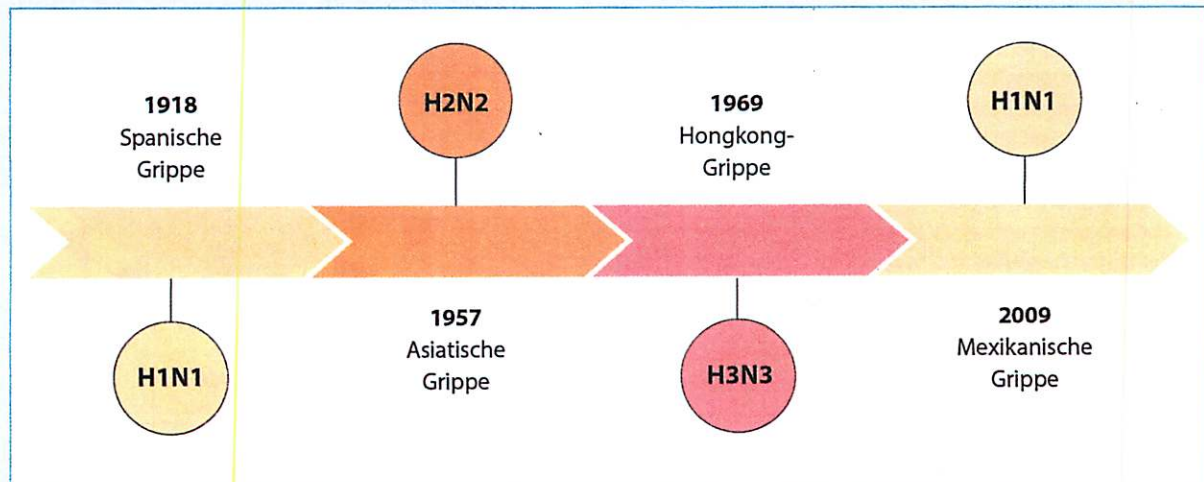
- **Antigen-Drift:** Punktmutationen verändern ständig, aber minimal, die Oberflächenmoleküle mit der Folge, dass Antikörper aus dem letzten Jahr nicht mehr oder weniger gut binden und es zu lokalen Epidemien kommen kann.
- **Antigen-Shift:** Bei einer Infektion mit zwei oder mehr Influenzavirusvarianten aus verschiedenen Wirten kommt es zur Neukombination der verschiedenen RNA-Moleküle, wobei völlig neue Viren entstehen können, die die Artgrenzen der Wirtstiere überwinden können. Auf die sind wir Menschen überhaupt nicht vorbereitet, sodass es zu Pandemien kommen kann.

In den letzten 100 Jahren gab es vier Influenzapandemien (Abb. 3):

- 1918 die sog. „Spanische Grippe“ durch das H1N1-Virus mit geschätzt 50–100 Millionen Toten weltweit – ein „*misnomer*“ wegen der Zensur während des Ersten Weltkriegs. Der tatsächliche Ursprung war in den USA.
- 1957 die sog. „Asiatische Grippe“ durch das H2N2-Virus mit geschätzt 1–2 Millionen Toten weltweit. Der Ursprung lag in China.
- 1969 die sog. „Hongkong-Grippe“ durch das H3N2-Virus mit geschätzt 1–2 Millionen Toten weltweit. Der Ursprung lag in Hongkong.
- 2009 die sog. „Mexikanische Grippe“, auch einfach „Schweinegrippe“ genannt, ausgelöst durch eine neue Variante des H1N1-Virus mit geschätzt 150 000–600 000 Toten weltweit. Der Ursprung lag in Schweinebeständen in Mexiko.

Die Krankheit Influenza verläuft entweder völlig symptomlos, als leichte Erkältung oder als schwere Lungenentzündung, die zum Tode führen kann. Die Mehrzahl der Infizierten

3: Influenzapandemien in den letzten 100 Jahren



erholt sich wieder und entwickelt eine lebenslange Immunität gegen den gleichen oder einen ähnlichen Subtyp.

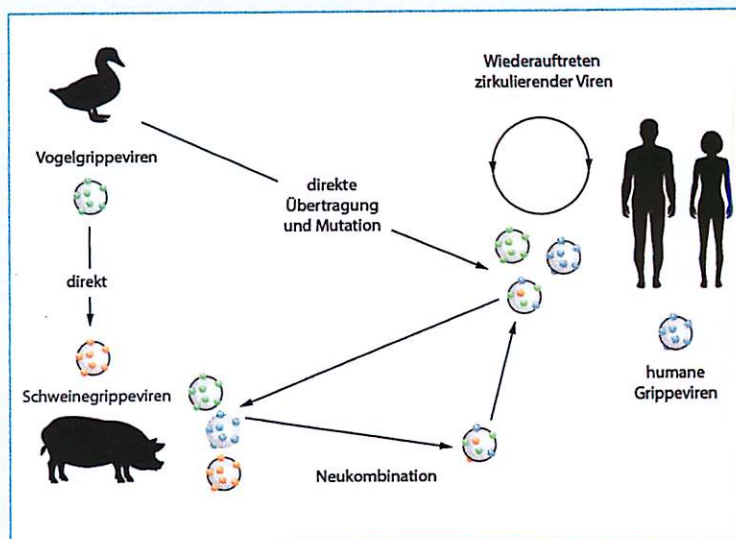
Die Bezeichnung Influenza kommt aus dem Italienischen und ist abgeleitet von *influenza di freddo*, also Einfluss der Kälte. Zumindest in den gemäßigten Zonen der Erde sind die jährlichen Grippewellen auf die Wintermonate beschränkt: von November bis März auf der Nordhalbkugel und von Mai bis September auf der Südhalbkugel. In den Tropen kommt die Krankheit ebenfalls vor, allerdings über das gesamte Jahr und mit einem Schwerpunkt während der Regenzeit (Abb. 4).

Die molekulare Ursache für die Saisonalität in den Wintermonaten ist, dass die Lipidhülle der Influenzaviren in kalter Umgebungsluft eine Gelschicht bildet. Diese macht die Viren unempfindlicher gegenüber Umwelteinflüssen. Wenn die Viren neue „Opfer“ befallen, kehrt sich der Vorgang um: Durch die Körpertemperatur geht die Lipidhülle vom gelartigen in einen halbflüssigen Zustand über. Nur in diesem Zustand sind die Viren in der Lage, in Körperzellen einzudringen. Im Frühjahr und im Sommer, wenn die Außentemperaturen höher sind als im Winter, kann sich der gelartige Zustand der Lipidhülle nicht oder nur eingeschränkt ausbilden. Die Viren sind dann anfälliger für Umwelteinflüsse und ihre Überlebensrate außerhalb von Wirtszellen ist geringer.

Influenzaviren haben ein breites Wirtsspektrum. Reservoirwirte sind Wildvögel. Die Viren werden fäkal-oral auf andere tierische Wirte und über diese auf Menschen übertragen.

Epidemien und Pandemien mit neuen Influenzaviren entstehen auf drei verschiedenen Wegen (Abb. 5):

- Direkte Übertragung und Mutation von hochpathogenen Geflügelviren. Durch die Mutation erfolgt eine molekulare



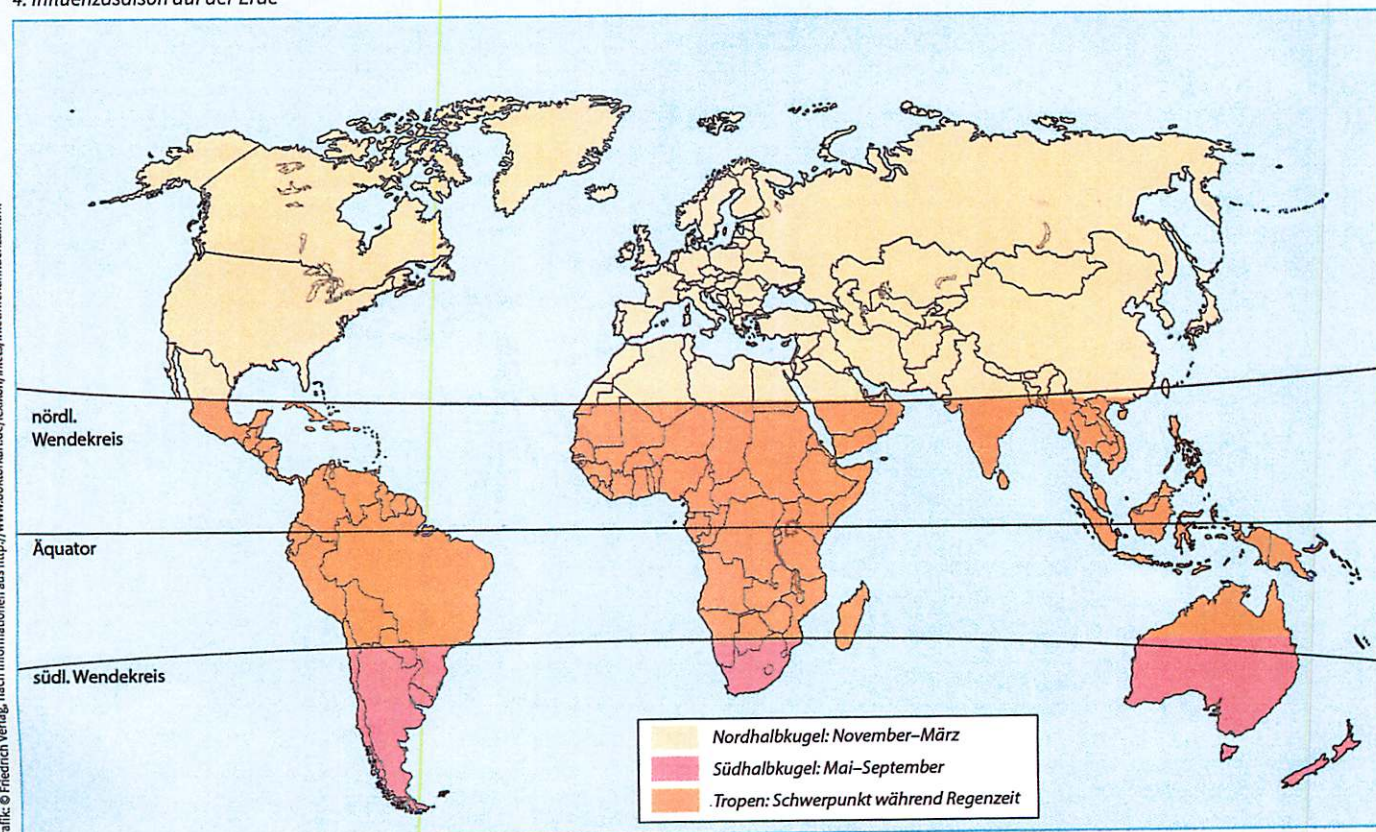
Grafik: © Friedrich Verlag, nach Informationen aus Sleman (2018)

5: Entstehung von Influenzaepidemien und -pandemien durch direkte Übertragung und Mutation von Geflügelviren, durch genetisches Neusortieren in Schweinen und durch Wiederauftreten von bereits in der Population zirkulierenden Viren

Anpassung an den neuen Wirt, die dazu führt, dass sich das neue Virus eigenständig unter den Menschen ausbreitet. Beispiel: H1N1 der „Spanischen Grippe“.

- Genetische Neukombination in Schweinen (Antigen-Shift, s.o.). Beispiele: H2N2 der „Asiatischen Grippe“, H3N2 der „Hongkong-Grippe“, neue Variante des H1N1 der „Schweinegrippe“.
- Wiederauftreten von Virusvarianten, die bereits in der Bevölkerung zirkulierten. Beispiele: H1N1 und H3N2 der saisonalen Grippewellen.

4: Influenzasaison auf der Erde



Grafik: © Friedrich Verlag, nach Informationen aus <http://www.dokortakt.de/lexikon/influenza/influenza.html>

Während und nach der „Schweinegrippe“ 2009 gab es heftige Diskussionen über die Ursachen dieser Pandemie im Zusammenhang mit der Massentierhaltung. Es wurde davor gewarnt, dass eine große Anzahl von Tieren auf engem Raum nicht nur die schnelle Übertragung und Vermischung der Viren, sondern auch deren Mutation fördere. Auf eine besondere Gefahr wurde in der Vermischung von Schweine- und Vogelgrippeviren hingewiesen, wie sie beim Erreger der Schweinegrippe zu beobachten war. Eine große Anzahl von Schweineanlagen in der Nachbarschaft zu Geflügelanlagen würde die Entwicklung der nächsten Pandemie weiter vorantreiben.

► Aufgaben

1. Erläutern Sie den Unterschied zwischen saisonaler und zoonotischer Influenza.
2. Erläutern Sie, wodurch es bei Influenzaviren zu veränderten oder neuen Varianten kommt.
3. Erläutern Sie, welcher Einfluss bei Influenza gemeint ist.

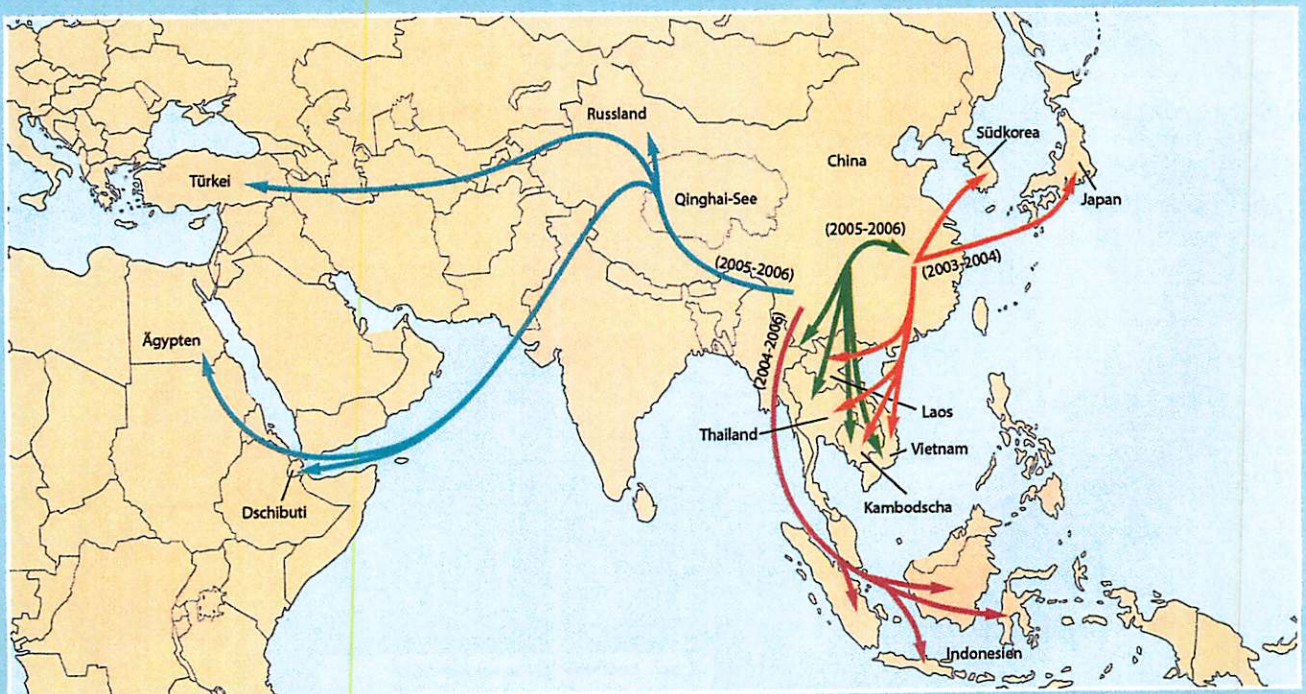
Literatur

- Earn, D. J. D. u. a. (2002). Ecology and evolution of the flu. *Trends in Ecology & Evolution*, 17 (7), S. 334–340
- Goneau, L.W. u. a. (2018). Zoonotic Influenza and Human Health – Part 1: Virology and Epidemiology of Zoonotic Influenzas. *Current Infectious Disease Reports*, 20 (10), 37
- Polozov, I.V. u. a. (2008). Progressive ordering with decreasing temperature of the phospholipids of influenza virus. *Nature Chemical Biology*, 4 (4), S. 248–255
- Sleman, S. S. (2018). How influenza a causes “epidemics and pandemics” among the population: novel targets for anti-influenza molecules. *Biometrics & Biostatistics International Journal*, 7 (5), S. 453–456
- Tognotti, E. (2009). Influenza pandemics: a historical retrospect. *Journal of Infection in Developing Countries*, 3 (5), S. 331–334
- Wahlgren, J. (2011). Influenza A viruses: an ecology review. *Infection Ecology & Epidemiology*, 1, 6004
- Webster, R. G./Govorkova, E. A. (2006). H5N1 influenza – continuing evolution and spread. *NEJM*, 355 (21), S. 2174–2177

H5N1-Influenza – die nächste Pandemie?

Die nächste Pandemie kommt bestimmt. Es ist nicht bekannt, wann und wo sie kommt, aber diesmal könnte es H5N1 sein. Vieles spricht dafür. Das Virus tauchte erstmals 1996 in China in der Provinz Guangdong auf, wo es einige Gänse tötete. Niemand nahm Notiz davon, bis es ein Jahr später auf Geflügelmärkten in Hongkong auf Menschen übersprang und 6 von 18 Infizierten tötete.

Die sofortige Tötung aller Geflügelbestände beendete zwar den örtlichen Ausbruch, aber das Virus überlebte in gesunden Enten in China. Bis 2005 blieb das Virus auf Südostasien begrenzt, aber nach der Infektion von Wildgänsen in China breitete es sich nach Europa, Indien und Afrika aus (Abb. 6). Inzwischen ist das Virus nahezu weltweit verbreitet – bis auf Australien.



6: Verbreitung des Influenzavirus H5N1