

Illesha-Virus

- ▶ Bunyaviren

Ilheus-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpatogene

Immundefektsyndrom, erworbenes

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

Immunoblastisches Lymphom

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Impfvaccinia

- ▶ Variola- und Vacciniavirus

Implantat-Infektion

- ▶ Candida
- ▶ Staphylococcus (koagulasenaktiv)

Infektiöse Hepatitis

- ▶ Hepatitis A Virus (HAV)

Infektiöses Amyloid

- ▶ Prione

Infektionskrankheiten weltweit: Epidemiologie, Erfassung, Surveillance

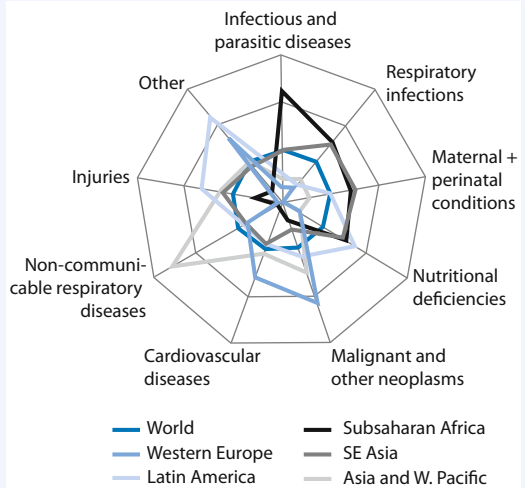
HANS-GÜNTHER SONNTAG

“The Millenium Development Goals, among other things, aim at relieving developing countries from the heavy burden of infectious diseases. But the results achieved so far are sobering.”

(Dr. Anna Holzscheiter, London School of Tropical Hygiene, Centre for Global Change and Health, June 2010)

Aktuelle Situation der Infektionskrankheiten weltweit

Nach aktueller WHO-Statistik (2005) liegen Infektionskrankheiten mit 41 % der Todesfälle weltweit als häufigste Todesursache deutlich vor den Herz-Kreislauf-Erkrankungen (20 %), den Krebserkrankungen (18 %) und den zerebrovaskulären Erkrankungen (13 %). Bezogen auf die regionale Verteilung ergeben sich allerdings hierbei erhebliche Unterschiede, so dass für die Drittländer die Letalität durch Infektionskrankheiten deutlich höher als 60 % rangieren kann (▶ Abb. 1). Bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Infektionskrankheiten stehen Pneumonien an erster Stelle vor Tuberkulose, Gastroenteritiden, Malaria, AIDS und Hepatitis B.



■ **Abb. 1.** Woran Menschen sterben (nach <http://uc-atlas.ucsc.edu/cause.php>; eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

Durch Bakterien verursachte Erkrankungen

Pneumonien

Bezogen auf die Häufigkeit der weltweit vorkommenden Pneumonien stehen als Erreger Influenzaviren deutlich im Vordergrund (siehe unten). Dabei dürfen nicht die bakteriell bedingten Pneumonien z. B. durch Mykobakterien, Pneumokokken, *Haemophilus influ-*

enzae, Staphylokokken, einschließlich der weltweit vorkommenden nosokomialen Pneumonien vernachlässigt werden. Allerdings liegen im internationalen Vergleich keinerlei Daten vor. Immerhin wird die Todesfallrate durch die WHO mit 11,2 % angegeben. Auch in der BRD sind diese Erkrankungsformen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) in der Regel nicht meldepflichtig. Lediglich aufgrund des Laborsentinals des Robert Koch Instituts (RKI) gibt es Hinweise für Pneumokokken bedingte Pneumonien. So wurden von 1997–2005 von 349 Laboratorien insgesamt 3.401 Pneumokokken-Erkrankungsfälle entsprechend der Falldefinition – Anzucht von Pneumokokken aus normalerweise sterilem Patientenmaterial – gemeldet. Die für invasive Erkrankungen durch *Haemophilus influenzae* in der BRD gemeldete Zahl lag für 2009 bei 184.

Gastroenteritiden

Bakterielle Gastroenteritiden zählen neben Pneumonien weltweit zu den häufigsten infektionsbedingten Krankheits- und Todesursachen (WHO Angaben 6,9 %). Da es insbesondere für Drittländer außerordentlich schwierig ist, konkrete Erkrankungszahlen zu erhalten, hat die WHO 1997 ein Programm zur globalen Surveillance von Erkrankungen – the „Epidemic Alert and Verification Programme“ – eingerichtet. Im September 2006 wurde ein erster Bericht über die aufgrund dieses Programms gemeldeten Ausbrüche veröffentlicht. Von den im Zeitraum vom 01.01.05 bis 31.12.05 erfassten 310 Ausbrüchen konnten die nachfolgenden 225 verifiziert werden, von denen knapp 50 % in Afrika und der Rest gleichmäßig verteilt in den übrigen Kontinenten auftraten. (► Tab. 1)

Auch in den hoch entwickelten Industriestaaten zählen die Gastroenteritiden immer noch zu den am häufigsten gemeldeten Infektionskrankheiten. Allein in der Bundesrepublik Deutschland wurden für das Jahr 2009 über 31.185 Salmonellosen, 62.269 Campylobacter-Erkrankungen, 3.699 Yersiniosen und 612 Shigellosen gemeldet. Bei den Shigellosen handelt es sich bei der überwiegenden Anzahl der Erkrankungen (ca. 70 %) um Infektionen aufgrund eines Auslandsaufenthaltes, wobei die Länder Ägypten (25 %), Indien (7 %) und Türkei (6 %) im Vordergrund stehen.

Weltweit wird die Zahl der durch *S. typhi* hervorgerufenen Typhus abdominalis-Erkrankungen auf 17 Millionen Fälle pro Jahr mit einer Letalität von 600.000 geschätzt. Der Mensch als alleiniges Reservoir ist für die Weiterverbreitung über verunreinigtes Wasser und kontaminierte Lebensmittel verantwortlich. Regionale Schwerpunkte der Erkrankungshäufigkeit sind Afrika, Südamerika und Südostasien. In der BRD wurden 2009 63 Fälle von Typhus abdominalis gemeldet, wobei über 85 % aus Infektionsländern wie u.a. Indien (36 %), Pakistan (10 %), Bangladesch, Indonesien und Türkei (je 5 %) eingeschleppt wurden.

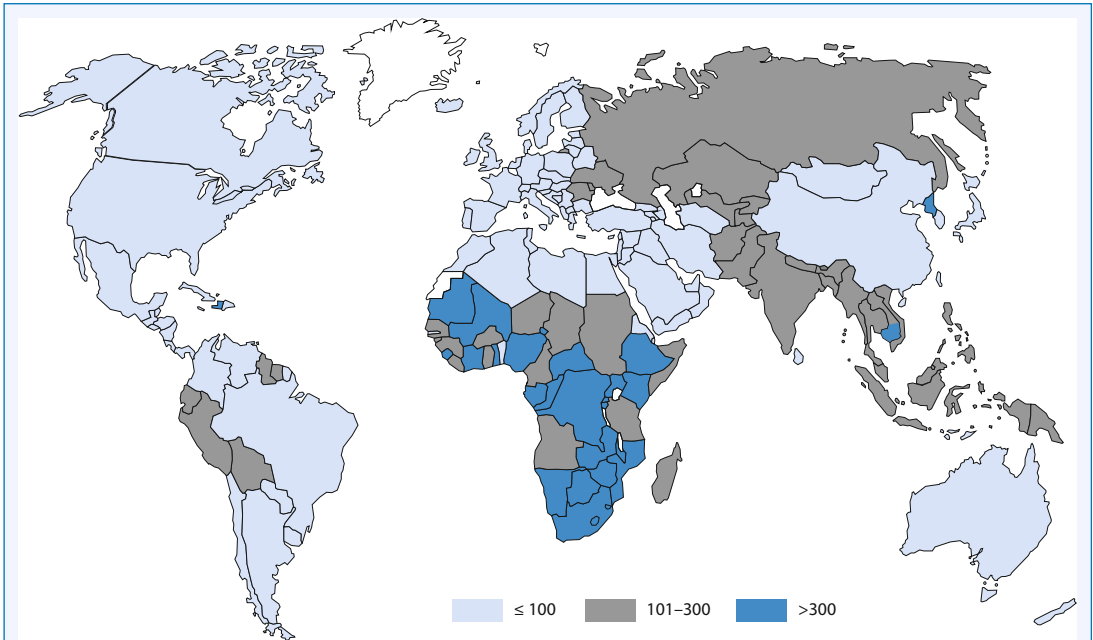
■ **Tab. 1. Bestätigte Fälle von Krankheiten oder Syndromen, 1. Januar–31. Dezember 2005 (Gesamtzahl: 225)**

Krankheiten oder Syndrome	Anzahl der Fälle (in Klammern Angaben in %)
Cholera oder akute wässrige Diarrhoe	54 (24)
Influenza oder akutes respiratorisches Syndrom	23 (10)
Meningokokken-Erkrankung oder akutes neurologisches Syndrom	16 (7)
Akute Diarrhoe	14 (6)
Masern oder akutes Fieber mit Hautausschlag	14 (6)
Salmonellenerkrankung, Ausbruch in mehreren Ländern	12 (5)
Gelbfieber	11 (5)
Dengue-Fieber und Dengue-hämorrhagisches Fieber	8 (4)
Poliomyelitis	8 (4)
Akutes hämorrhagisches Fieber	8 (4)
– Krim-Kongo	– 1 (0,4)
– Ebola	– 1 (0,4)
– Lassa	– 1 (0,4)
– Marburg	– 1 (0,4)
Andere	53 (24)
Gesamt	225

Neben den bakteriell bedingten Gastroenteritiden muss insbesondere für bestimmte Altersgruppen auf die zunehmende Zahl von virusbedingten Gastroenteritiden (Rotaviren/Noroviren siehe unten) hingewiesen werden.

Tuberkulose

Nach Angaben der WHO (2005) ist ein Drittel der Weltbevölkerung latent mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert. Bei einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 8–10 Millionen Fällen wird die Letalität auf 2-3



■ **Abb. 2.** Tuberkulose: geschätzte Zahl der Neuinfektionen je 100.000 Einwohner (Quelle: WHO 2007)

Millionen Fälle pro Jahr geschätzt. Damit rangiert die Tuberkulose bezüglich der Todesursache auf einem der obersten Plätze weltweit. Über 95 % der Tuberkulose-Erkrankungen und der dadurch verursachten Todesfälle lassen sich in so genannten Drittländern nachweisen und stehen damit in direkter Relation zum sozialen Umfeld (Armut, nicht ausreichende Ernährung, Wohnungsnot) der jeweiligen Bevölkerung. Ein besonderes Problem stellen die in den letzten Jahren vermehrt aufgetretenen gegen Tuberkulostatika resistenten Tuberkulosebakterien (XDR-Stamm) dar. Im November 2006 wurde über regelrechte Ausbrüche in Südafrika (Provinz KwaZulu-Natal) mit einer hohen Letalität, insbesondere bei HIV-Infizierten, berichtet. Auch in der BRD wurden 2009 noch 4.390 Neuerkrankungen an Tuberkulose gemeldet (▶ Abb. 2).

Meningokokken-Erkrankungen

Meningokokken-Erkrankungen (Meningokokken-Meningitis) kommen weltweit vor und können auch in den hoch entwickelten Industriestaaten zu lokalen Ausbrüchen mit zum Teil hoher Letalität führen. (BRD 2009: 485 gemeldeter Fälle) Als Erreger stehen dabei in der Regel *Neisseria meningitidis* der Serogruppen B und C im Vordergrund. Trotz intensiver Forschungsaktivitäten steht bisher noch kein Impfstoff zur Prävention der Erkrankung durch die Serogruppe B zur Verfügung. Ausbrüche mit hohen Erkrankungszahlen (2005 über 300.000 Fälle) treten in regelmäßigen zeitlichen Intervallen im so genannten Meningokokken-

Gürtel, der Sahelzone in Afrika, auf und werden vorwiegend durch die Serogruppe A hervorgerufen. Risikoereignisse für Ausbrüche von Meningokokken-Erkrankungen stellen die jährlichen Pilgerfahrten nach Mekka dar, für deren Ursache Massenunterkünfte mit entsprechend schlechten hygienischen Verhältnissen und der damit verbundenen hohen Übertragungsrate verantwortlich gemacht werden. Für die Pilger ist daher die Impfpflicht mit den vorhandenen Impfstoffen gegen die Serogruppen A, C, W 135, Y, Z vorgeschrieben worden.

Rickettsiosen

Rickettsien sind kleine, kokkoide bis stäbchenförmige Bakterien von gramnegativer Struktur und einer Größe von 0,3–1µm. Aufgrund ihrer Größe (diese entspricht den Pockenviren) und der Vermehrung in lebenden Zellen wurden sie früher den Viren zugeordnet, gehören aber entsprechend neuerer molekular-genetischer Charakterisierung zur Gruppe der Bakterien. Als Erreger von Infektionen beim Menschen werden heute aus der Familie der Rickettsiaceae die Gattungen *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* und *Neorickettsia* zugeordnet. Rickettsien kommen zum Teil weltweit, zum Teil lokal begrenzt, auf allen Kontinenten vor. Sie werden durch Gliederfüßler (Arthropoden) und hier insbesondere durch Zecken einerseits und Flöhe, Läuse und Milben andererseits übertragen. Bei den durch Zecken übertragenen Rickettsiosen entwickelt sich an der Eintrittsstelle meistens ein so ge-

nannter Eschar, ein kleines schmerzloses und nekrotisierendes Ulkus, das den Befall von Endothelien und kleinen Gefäßen der Haut durch Rickettsien charakterisiert und durch den Austritt von Erythrozyten aus den geschädigten Gefäßen der Haut zum typischen Erythem führt.

Das epidemische Fleckfieber wird durch *Rickettsia prowazekii* hervorgerufen und durch die Kleiderlaus übertragen, indem sie von einem infizierten Menschen Blut saugt und beim erneuten Saugakt bei einem neuen Wirt Rickettsien enthaltene Kot auf der Haut absetzt, der dann durch Einkratzen über kleinste Hautverletzungen oder durch Einatmen von erregerehaltigem Aerosol zur Infektion führt. Der Mensch ist alleiniges Reservoir. Historisch spielte das epidemische Fleckfieber unter dem Namen „Kriegs-, Hunger- oder Gefängnistyphus“ eine wichtige Rolle, hat es doch unter der Bevölkerung und den Soldaten zahllose Opfer gefordert und somit den Ausgang eines Krieges oft mitbestimmt. So wurde die napoleonische Armee im Russlandfeldzug 1813 durch Fleckfieber auf etwa ein Fünftel reduziert und während des 1. und 2. Weltkrieges traten in vielen Ländern Europas Fleckfieber-Epidemien mit mehreren 10.000 Toten auf. Trotz weltweiter Verbreitung finden sich heute regionale Schwerpunkte in den Hochlagen Afrikas, Asiens und Südamerikas. Auch die Verschlechterung von Hygienebedingungen z. B. in Flüchtlingslagern oder nach Katastrophen kann Fleckfieberausbrüche zur Folge haben. *Rickettsia conorii* ist der Erreger des Mittelmeer-Fleckfiebers mit einem Verbreitungsgebiet im Mittelmeerraum, Afrika, der Region um das Schwarze Meer und Indien. Hauptreservoir sind Hunde. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch die braune Hundezecke (*Rhipicephalus sanguineus*). Klinisch äußert sich die Erkrankung mit Fieber, einem fleckförmigen Exanthem (mit Eschar), Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen und allgemeinem Krankheitsgefühl. Die Letalität liegt bei ausbleibender Behandlung bei 2–3 % durch Nierenversagen und Pneumonie.

Das afrikanische Zeckenbissfieber wird durch *Rickettsia africae* hervorgerufen und ist inzwischen in 14 Ländern Afrikas (neben Südafrika, Simbabwe, Tansania, Kenia, Burundi, Sudan, Äthiopien, Zentralafrikanische Republik, Gabun, Mali, Niger, Elfenbeinküste und Gambia) nachgewiesen worden. Reservoir und Infektionsquellen sind Ein- und Paarhufer, die Übertragung erfolgt durch Zecken (*Amblyomma variegatum*, *A. hebraeum*), die auch den Menschen befallen. Die klinische Symptomatik entspricht der des Mittelmeer-Fleckfiebers mit zusätzlicher meningitischer Beteiligung (Nackensteifigkeit), jedoch gutartigem Verlauf.

Das Krankheitsbild TIBOLA (Tick-borne Lymphadenopathy) wird mit der Infektion durch *Rickettsia slovaca* in Verbindung gebracht. Erstmals 1968 in der Slowakei isoliert sind inzwischen auch in Armenien,

Russland, Frankreich Schweiz und Portugal Erkrankungen durch infizierte Zecken (*Dermocentor marginatus*) nachgewiesen worden. Klinisch steht ein Eschar am behaarten Kopf mit geschwollenen Halslymphknoten im Vordergrund. Als Reservoir werden Säugetiere und Vögel angegeben.

Durch Viren verursachte Erkrankungen

Aufgrund ihres enormen Reproduktionspotenzials und der damit verbundenen hohen Mutationsrate stellen Viren insgesamt ein hohes Infektionsrisiko dar. So konnten von 1975–2005 mehr als 25 zum Teil gänzlich neue Viren, aber auch durch Mutation in ihrer Virulenz veränderte bekannte Viren gefunden und charakterisiert werden.

Influenza

Influenzaviren sind verantwortlich für akute respiratorische Erkrankungen beim Menschen. Aufgrund einer kurzen Inkubationszeit, einer hohen Kontagiosität bei der Übertragung von Mensch zu Mensch und der Verbreitung durch Wildvögel können sie weltweit Pandemien auslösen. Zudem führt die hohe Mutationsrate mit der Folge von Antigenshift bzw. Antigen drift zu immer neuen Virusvarianten, die damit eine bestehende Immunität beim Menschen unterlaufen. Der „Spanischen Grippe“ fielen 1918 weltweit zwischen 20 und 40 Millionen Menschen zum Opfer. Im Verlauf der „Asiatischen Grippe“, 1957 und der „Hongkong-Grippe“, 1968 erkrankten jeweils über 40 Millionen Menschen mit einer hohen Letalität (1–2 Millionen), insbesondere bei Säuglingen, Kleinkindern und alten Menschen. Der „Schweinegrippe“ Pandemie 2008/2009 fielen nach WHO Angaben weltweit mehr als 18.000 Menschen zum Opfer, was aufgrund der geringen Letalität von < 1 % bedeutet, dass mehrere Millionen Menschen erkrankten. Zwischen den Pandemien treten regelmäßig Influenza-Epidemien auf. So wurden allein in der BRD im Jahre 2009 auch unter Berücksichtigung der „Schweinegrippe“ Pandemie über 226.000 Influenza-Erkrankungen gemeldet, wobei sicherlich mit einer entsprechenden Dunkelziffer der nicht erfassten Fälle gerechnet werden muss.

Vogelgrippe

Die Entdeckung, Isolierung und Charakterisierung eines außerordentlich kontagiosen, aviären Influenzavirus (H5N1) mit einer hohen Letalität bei Vögeln löste bei den verantwortlichen Epidemiologen der WHO die Sorge aus, dass es zu einer Mutation einer humanpathogenen Variante mit der Folge einer pandemischen Ausbreitung beim Mensch kommen könnte. Diese Entwicklung hat sich zum Glück (bisher) nicht bestätigt. Sicher sind die Voraussetzungen für die Mutation durch eine rigorose Tötung (Keulung) von erkrankten Wildvögeln und von infizierten Geflügelbeständen weltweit enorm reduziert worden. Allerdings

sind aufgrund eines direkten Kontaktes von Menschen mit vor allem infizierten Vögeln weltweit über 300 Erkrankungen beim Menschen und aufgrund einer hohen (über 50 %) Letalität über 160 Todesfälle aufgetreten. Allein Vietnam hatte 93 Erkrankungen bei 42 Todesfällen zu verzeichnen, gefolgt von Indonesien mit 72 Erkrankungen und 55 Todesfällen, Thailand mit 25 Erkrankungen und 17 Todesfällen sowie China mit 21 Erkrankungen und 14 Todesfällen, Ägypten mit 15 Erkrankungen und 7 Todesfällen und der Türkei mit 12 Erkrankungen und 4 Todesfällen (Stand Oktober 2007).

SARS (severe acute respiratory syndrome)

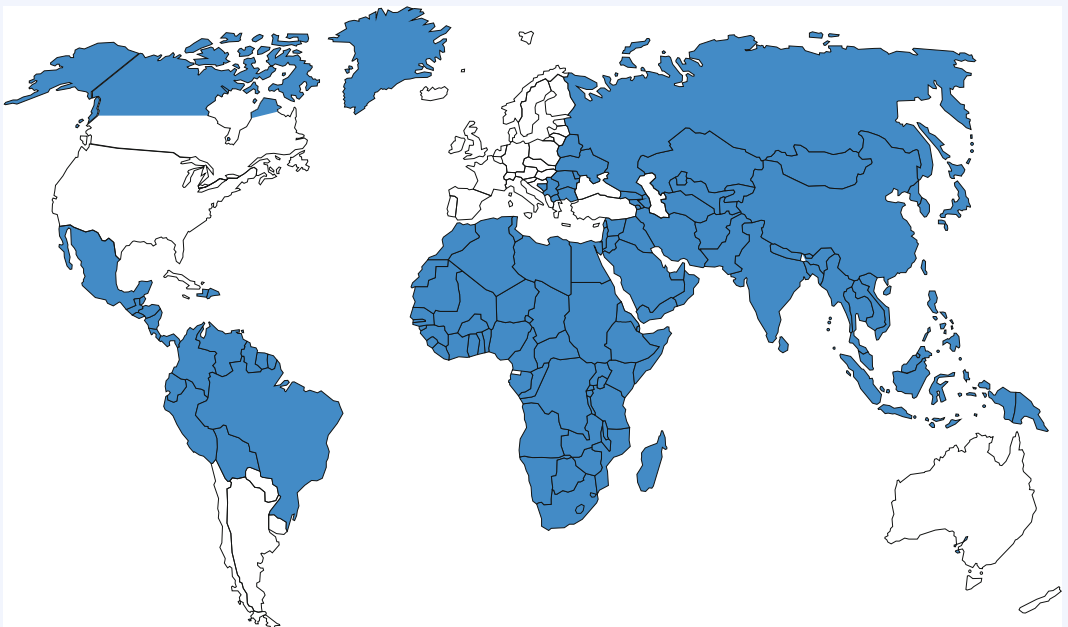
Die Mutation zum humanpathogenen Influenzavirus, die beim Vogelgrippevirus bisher ausgeblieben ist, hat sich allerdings beim tierpathogenen Coronavirus mit einer entsprechenden pandemischen Auswirkung vollzogen. Das möglicherweise dem Reservoir von Fledermäusen oder Kriechkatzen zugehörige Virus, dessen Auslösemechanismus bezüglich der Mutation zur humanpathogenen Variante bisher noch unbekannt ist, löste Anfang 2003, beginnend in China, eine Erkrankungswelle aus, von der über 8.400 Menschen betroffen wurden und in deren Folge über 900 Menschen verstarben. Besonders betroffen waren dabei China einschließlich Hongkong, Vietnam, Singapur und Taiwan, aber auch Kanada und die USA. Obwohl die neue humanpathogene Variante des Coronavirus sehr schnell entdeckt und charakterisiert wurde, konnte aufgrund der hohen Virulenz des Virus, seiner aerogenen und auch faekal-oralen Übertragbarkeit, der

fehlenden kausalen Therapie sowie der Primärinfektion auch von Touristen aus westlichen Ländern, die pandemische Ausbreitung der Erkrankung nur beschränkt beeinflusst werden.

Hepatitis-Infektionen

Die Hepatitis A-Infektion manifestiert sich zunächst im Darm, ehe eine Beteiligung der Leber auftritt. So erfolgen auch die Ausscheidung der Hepatitis-A-Viren und damit die erneute Kontamination über menschliche Fäkalien zeitlich deutlich vor dem klinischen Bild einer möglichen Hepatitis. Die WHO schätzt die Anzahl der Hepatitis-A-Erkrankungen beim Menschen weltweit auf 1,4 Millionen pro Jahr, wobei sie für das Vorkommen eine unterschiedliche regionale Gradeinteilung vornimmt:

- In Entwicklungsländern mit äußerst schlechten hygienischen Bedingungen wird die Infektion meistens während der Kindheit erworben und verläuft in der Regel asymptomatisch.
- In Ländern mit besseren ökonomischen und hygienischen Bedingungen treten die Erkrankungen bei älteren Altersgruppen auf und führen häufiger zu klinisch fassbaren Erkrankungen.
- In Westeuropa, Nordamerika und Australien ist die Inzidenz im Allgemeinen niedrig, es kommt gelegentlich zu Ausbrüchen.
- In Gebieten mit sehr niedriger Endemierate (Nord-europa, Japan) treten Hepatitis A-Infektionen hauptsächlich durch Reisen in Gebiete mit höherer bzw. hoher Endemierate auf (▶ Abb. 3).



■ **Abb. 3.** Hepatitis B: Risikoländer und -regionen (Quelle: WHO 2008)

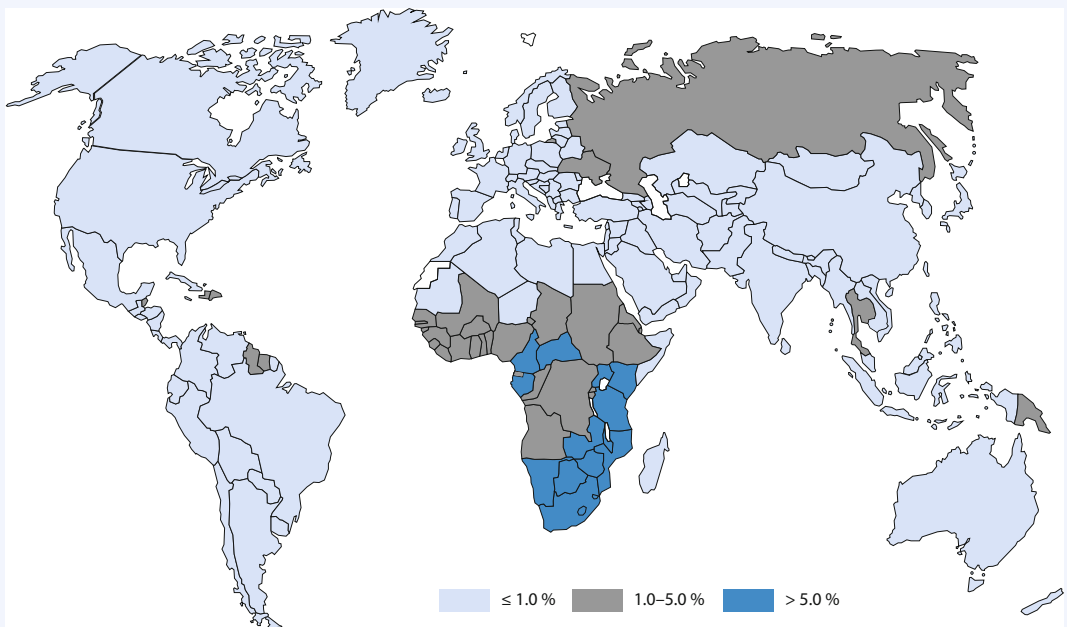
Die Virushepatitiden B und C weisen bezüglich der Übertragung durch Blut und Körperflüssigkeiten sowie einer möglichen chronischen Verlaufsform Gemeinsamkeiten auf. Weltweit sind schätzungsweise 2 Milliarden Menschen mit dem Hepatitis-B-Virus und davon etwa 300–420 Millionen Menschen chronisch mit Hepatitis-B-Virus sowie ca. 200–300 Millionen Menschen mit Hepatitis-C-Virus infiziert. Die WHO geht davon aus, dass jährlich global 20,6 Millionen akute Hepatitis-B-Erkrankungen und 2,0 Millionen akute Hepatitis-C-Erkrankungen auftreten, wobei als Ursache vor allem verunreinigte Kanülen/Spritzen angenommen werden, und etwa 1 Million Todesfälle aufgrund von Hepatitis-B-Erkrankungen resultieren. Bezüglich der regionalen Verteilung beider Erkrankungsformen gibt es insbesondere für Afrika, Mittel- und Südostasien wie auch Südamerika nur Schätzwerte. So geht man davon aus, dass allein in China mit einer Durchseuchungsrate der Bevölkerung von über 45 % gerechnet werden muss. Die Anzahl der chronisch mit Hepatitis-B-Virus infizierten Europäer wird aufgrund regionaler Unterschiede mit 0,1–8 % angegeben, für die mit Hepatitis-C-Virus Infizierten werden für die Bevölkerung der USA 1,6 %, für die von Europa 1,2 %, Südamerika 1,1–2,7 %, Indien 1,5 %, Ägypten 15 %, Kamerun 13 % und Vietnam 10 % vermutet.

Da seit Anfang der 80er Jahre zum Schutz vor Hepatitis B ein Impfstoff mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszu-

gehen, dass in den Ländern, in denen eine Finanzierung gesichert ist, mit einem deutlichen Rückgang der Durchseuchung gerechnet werden kann. In Taiwan, einer für Hepatitis B hyperendemischen Region, konnte durch ein 1984 eingeführtes Impfprogramm die Inzidenz und Prävalenz von Hepatitis B insbesondere bei Kindern drastisch gesenkt und in ihrem Gefolge die Säuglingssterblichkeit aufgrund fulminanter Hepatitiden wie auch die Inzidenz hepatozellulärer Karzinome deutlich verringert werden.

HIV-Infektion

Neben vielen anderen virusbedingten Erkrankungen hat die Infektion und Erkrankung durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), insbesondere wegen der enormen Ausbreitung und auch der bisher fehlenden kausalen Therapie, einen besonderen Stellenwert eingenommen. Bis Ende 2009 waren weltweit über 40 Millionen Kinder und Erwachsene mit HIV infiziert mit regionalen Schwerpunkten in Afrika, südlich der Sahara (25,4 Mio.), Süd- und Südostasien (7,1 Mio.), Lateinamerika (1,7 Mio.), Osteuropa und Zentralasien (1,4 Mio.), Ostasien (1,1 Mio.) Nordamerika (1,0 Mio.) West- und Zentraleuropa (0,6 Mio.), Nordafrika und mittlerer Osten (0,5 Mio.) und Karibik (0,4 Mio.). Im Vordergrund der Behandlung steht seit 1995 im Gegensatz zur früheren Monotherapie die Kombinationstherapie mit Virostatika, für die heute ca. 25 Präparate verfügbar sind. Die schnelle Entwicklung von Virostatika-resistenten HIV-Varianten bei Monothera-



▣ Abb. 4. HIV: Prävalenz, geschätzt, 2007 (Quelle: WHO)

pie (an jedem Tag entstehen im nicht behandelten Erkrankten 10–100 Milliarden neue HIV = Evolution im Zeitraffer) kann durch die Kombinationstherapie deutlich reduziert werden und ermöglicht heute in der BRD HIV-Infizierten eine normale Lebenserwartung. Trotz großer Anstrengung gibt es bis heute keine Therapie, die zur Heilung führt. Bei Aussetzen der Kombinationstherapie treten die Viren im Körper schnell wieder auf, da sie in so genannten ruhenden Zellen latent im Organismus verweilen und dort nicht therapeutisch zu erreichen sind. Da die heutigen therapeutischen Möglichkeiten in den Drittländern insbesondere aus finanziellen Gründen nicht umsetzbar sind, stellen die Auswirkungen der weltweit nicht kontrollierbaren HIV-Infektionen nicht mehr nur ein infektionsepidemiologisches, sondern insbesondere in Südafrika, aber zunehmend auch in Asien und Lateinamerika ein soziales Problem dar (► Abb. 4).

Pocken

Die Pocken, hervorgerufen durch *Variola major*, werden aufgrund der von 1969–1980 erfolgreich durchgeführten Impfkampagne der WHO seit 1980 weltweit als ausgerottet betrachtet. Entsprechend offizieller Angaben werden nur noch in zwei Laboratorien (CDC, Atlanta USA und VECTOR, Kolcovo, Russland) vermehrfähige Pockenviren für wissenschaftliche Zwecke aufbewahrt. Sehr eng verwandt mit *Variola major* sind die Affenpocken, die eine den Pocken entsprechende Krankheit hervorrufen. Das natürliche Reservoir sind Nagerarten des tropischen Regenwaldes in Afrika. Als Wirt fungieren neben Affen auch Menschen. Infektionen treten beim Menschen durch engen Kontakt mit infizierten Affen (Verzehr von Affenfleisch) und Nagetieren auf, eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bei engem Kontakt ebenfalls möglich. Eine Pockenimpfung bietet ebenfalls Schutz vor einer Affenpockeninfektion. Insbesondere in Afrika (Kongo) treten immer wieder epidemisch Ausbrüche auf. Die im Jahre 2003 in den USA durch Import einer infizierten Gambischen Riesenratte ausgelöste Affenpocken-Epidemie, die sich über mehrere Bundesstaaten ausbreitete, zeigt, dass auch Industriestaaten von solchen Erkrankungen betroffen werden können, insbesondere bedingt durch die fehlende Immunität gegen Pocken bei der jüngeren Population, bei der keine Pockenimpfung mehr durchgeführt worden ist.

Virales hämorrhagisches Fieber

Auch wenn aufgrund von Medienberichten die Aufmerksamkeit auf nur wenige Sonderformen des viralen hämorrhagischen Fiebers (VHF, u. a. Ebola-Fieber, Lassa-Fieber) gelenkt wird, so darf nicht verkannt werden, dass mehr als 15 Virenspezies beim Menschen das Krankheitsbild eines VHF verursachen können. Unter diesen besitzt das Dengue Hämorrhagische Fie-

ber, das durch vier verschiedene Virustypen verursacht wird, die größte Bedeutung. Weltweit wird die Häufigkeit auf 50–100 Millionen Infektionen mit ca. 500.000 bis 1 Million hämorrhagischen Verlaufsformen pro Jahr geschätzt. Schwerpunkte betreffen die südost- und ostasiatische Region (Malaysia, Singapur, Indonesien, Thailand, Philippinen, Vietnam, Brunei, Ost-Timor). 2005 traten erstmals auch Dengue Hämorrhagische Fieber-Erkrankungen größeren Ausmaßes auf der arabischen Halbinsel (Saudi-Arabien, Jemen), am Horn von Afrika sowie im Norden Australiens und in Ozeanien auf.

Gelbfieber

Gelbfieber kommt im so genannten Gelbfieber-Gürtel Afrikas und Südamerikas vor. Obwohl jährlich mehrere 100 bis 1.000 Erkrankungen gemeldet werden, muss wegen der hohen Dunkelziffer dieser Erkrankung – im Verlauf eines epidemischen Ausbruchs wird nur jeder 100. Erkrankungsfall diagnostiziert – mit mehr als 200.000 Erkrankungen pro Jahr gerechnet werden. Gelbfieber-Ausbrüche wurden 2005 in Westafrika (Mali, Ghana, Burkina Faso, Elfenbeinküste, Senegal, und Guinea) wie auch im Süden des Sudans beobachtet.

Obwohl zu den Alphaviren gehörend, kann bezogen auf das klinische Krankheitsbild das durch Stechmücken übertragene Chikungunya-Fieber klinisch nicht vom Gelbfieber oder Dengue-Fieber unterschieden werden. Dies führt somit auch häufig zu Fehldiagnosen, was einerseits eine epidemiologische Erfassung, andererseits aber auch eine effiziente Behandlung erschwert. Ausbrüche größeren Ausmaßes von Chikungunya-Fieber wurden auch bei Einheimischen und Touristen der Seychellen-Inseln beschrieben. Durch die Erderwärmung aufgrund der Klimaveränderungen muss damit gerechnet werden, dass die übertragenden Stechmücken auch in solche Regionen einwandern, in denen sie bisher keine Vermehrungsmöglichkeiten hatten (Südspanien, Süditalien).

Ebola- und Marburg-Fieber

Während die Ebola-Fieber-Aktivität in den letzten Jahren als mäßig eingestuft werden kann – es wurde nur über ein epidemisches Auftreten im Kongo mit wenigen Erkrankungsfällen, die vermutlich durch den Genuss von Affenfleisch verursacht worden waren, berichtet – trat 2005 das Marburg-Fieber erstmals in der angolischen Region Uige in Afrika auf, in der es bisher noch nicht beobachtet wurde. Diese bisher größte Epidemie mit insgesamt 365 Erkrankungsfällen und einer Letalität von 85 % (325 Todesfälle) scheint durch einen besonders virulenten Marburg-Virus-Stamm verursacht worden zu sein. Erschwerend kommt beim Marburg-Fieber hinzu, dass einerseits wie beim Ebola-Fieber häufig eine Verbreitung über nosokomiale Infektionen auftritt und zum anderen, dass das natür-

liche Reservoir und die Übertragung der Marburg-Viren aus dem Reservoir auf weitere Wirte bisher unbekannt sind.

Lassa-Fieber

Lassa Fieber ist in Teilen Westafrikas (Sierra Leone, Guinea, Liberia, Nigeria) endemisch und zählt dort zu den häufigsten Ursachen für fieberhafte Infektionen. Bei einer erhöhten Lassa-Fieber-Aktivität in dieser Region wurden 2005 mehr als 35 Todesfälle gemeldet. Wegen der Übertragung von Mensch zu Mensch muss auch hier das vermehrte Risiko bezüglich nosokomialer Infektionen im Verlauf einer Krankenhausbehandlung beachtet werden.

Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber (CCHF)

CCHF zählt zu den am weitesten verbreiteten VHF. Es kommt in Süd-Südosteuropa, in weiten Teilen Afrikas, in Vorder- und Mittelasien bis nach China vor. Die Letalitätsrate liegt je nach auslösendem Virusstamm bei 10 % bis über 30 %. Neben epidemischen Ausbrüchen kommt es auch hier nicht selten zur nosokomialen Übertragung. Das klinische Krankheitsbild kann dem der durch Hantavirus hervorgerufenen Erkrankung oder einer Leptospirose ähneln, sodass für eine effiziente Therapie die regelrechte Diagnose außerordentlich wichtig ist.

Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom

Diese Erkrankung wird durch eine Reihe verschiedener Hantaviren hervorgerufen und geht mit einem grippeähnlichen Krankheitsbild mit überwiegend renalen Komplikationen, typischerweise mit akuter Niereninsuffizienz, einher. Reservoir für Hantaviren (u. a. Puumala-Virus) sind Wühlmäuse. 2005 konnte eine hohe Aktivität von Puumala-Virus-Infektionen in weiten Teilen Zentraleuropas (Belgien, Frankreich, Luxemburg), im europäischen Teil Russlands (Sverdlowsk, Tatarstan, Wolga-Region), im Fernen Osten (Sibirien) und erstmals auch in Kasachstan beobachtet werden. In der BRD wurden 2007 1688 Erkrankungsfälle gemeldet, 2008 (243 Fälle) und 2009 (164 Fälle) waren diese Erkrankungen aber wieder rückläufig. Durch Langschwanzmäuse übertragene Hantaviren (u. a. Dobrava-Virus, Hantaan-Virus) verursachen häufig einen hämorrhagischen Krankheitsverlauf mit zum Teil hoher Letalität.

Japanische Enzephalitis (JE)

Unter den viralen Enzephalitiden hat die in weiten Regionen Südasiens endemisch vorkommende Japanische Enzephalitis die größte Bedeutung. Mit einer Erkrankungshäufigkeit von bis zu 50.000 Erkrankungen pro Jahr ist sie die häufigste virusbedingte Gehirnhautentzündung weltweit und zählt mit einer Letalität bis zu 30 % und neurologischen Langzeitschäden bei etwa 50 % der Überlebenden zu den schwersten For-

men der Enzephalitis, für die zudem bisher keine kausale Therapie vorhanden ist. Besondere Regionen mit hohen endemischen Aktivitäten sind die südlichen chinesischen Provinzen, Vietnam, Indien und das südliche Nepal.

Nipah-Virus (NV) -Enzephalitis

Das durch Flughunde übertragene NV verursacht eine schwere Enzephalitis mit einer Letalität bis zu 50 %. Regionale Schwerpunkte sind Teile Indonesiens und Malaysias wie auch Bangladesch. Im Ausbreitungsgebiet der Japanischen Enzephalitis muss die Nipah-Virus-bedingte Enzephalitis als wichtiger differenzialdiagnostischer Parameter berücksichtigt werden.

West-Nil-Enzephalitis

Das über Vögel verbreitete West-Nil-Virus (WNV) hat nach erstem epidemischem Auftreten 1999 in den USA Aufmerksamkeit erfahren. Nach anfänglicher Nord-West-Ausbreitung änderte sich das Verbreitungsgebiet in 2005 vorwiegend in Richtung Süden der USA. Beim Menschen verursacht das WNV die schwer verlaufende West-Nil-Enzephalitis. Verbreitungsgebiete für WNV sind auch Süd-Südosteuropa, Südostasien und der gesamte afrikanische Kontinent, sodass insbesondere auch wegen der Antigen bedingten Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren (Dengue-Virus, Gelbfieber-Virus) die Diagnostik außerordentlich erschwert ist, was gerade hinsichtlich der epidemiologischen Erfassung zu unklaren Ergebnissen führt.

Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME)

In großen Teilen Mittel-, Ost- und Südosteuropas, so auch im Süden der Bundesrepublik, ist die durch Zecken übertragene FSME endemisch. Allein in der BRD wurden 2005 mehr als 400 Erkrankungsfälle (2009 310 Fälle) registriert und zwar auch in Regionen, in denen bisher keine Erkrankungen aufgetreten waren. Ähnliche Veränderungen werden auch aus der Schweiz, Österreich und Tschechien sowie für das Baltikum und Russland für die östliche Form der FSME gemeldet. Mit ihrer großen regionalen Verbreitung von Skandinavien bis Japan und im Süden bis in die Mongolei stellt die FSME weltweit eine differenzialdiagnostisch wichtige Form der virusbedingten Enzephalitis dar.

Tollwut

Die Tollwut sollte, abhängig von der Region, differenzialdiagnostisch bei enzephalitischen Krankheitsbildern immer mit einbezogen werden. In den letzten Jahren konnte eine erhöhte Aktivität in Nord- und Südamerika (Übertragung durch Fledermäuse), in Russland und einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion (Ukraine, Kasachstan, Kirgisien) sowie in Teilen Indonesiens und in der südlichen chinesischen

Region Guangdong, d. h. in den Regionen, die zu den endemischen Tollwutgebieten zählen, beobachtet werden.

Rotavirus-Infektionen

Neben den bakteriell bedingten Gastroenteritiden werden Rotaviren weltweit für 70 % der schweren Durchfallerkrankungen bei Kindern verantwortlich gemacht und sind damit als häufigste Ursache von Darminfektionen in dieser Altersgruppe anzusehen. Von den sieben bekannten Serogruppen (A–G) besitzt die Serogruppe A weltweit die größte epidemiologische Bedeutung. In westlichen Industrieländern erkranken vorwiegend Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren, da sie wegen der fehlenden Immunität eine hohe Empfänglichkeit für diese Infektion besitzen. Im Erwachsenenalter treten Erkrankungen, meist milder verlaufend, vor allem als Reisediarrhoe auf. Hauptreservoir ist der Mensch, allerdings wurden Rotaviren auch bei Haus- und Nutztieren gefunden. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral durch Schmierinfektion wie auch durch kontaminiertes Wasser und Lebensmittel. In der BRD wurden 208 77.500 und 2009 61.890 Erkrankungsfälle gemeldet

Norovirus-Infektionen

Von den Rotavirus-Infektionen sind die durch Norovirus hervorgerufenen Gastroenteritiden abzugrenzen. Auch sie zeitigen eine weltweite Verbreitung und sind für einen Großteil der nicht bakteriell bedingten Gastroenteritiden bei Kindern (ca. 30 %) und Erwachsenen (bis zu 50 %) verantwortlich. Bei Säuglingen und Kleinkindern stellen sie nach den Rotaviren die zweithäufigste Ursache akuter Gastroenteritiden dar. Norovirus-Erkrankungen sind als die überwiegende Ursache von akuten Gastroenteritis-Ausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen, Krankenhäusern und Altenheimen anzusehen, können allerdings auch für sporadisch auftretende Gastroenteritiden verantwortlich sein. Der Mensch ist das einzige bekannte Reservoir, die Übertragung erfolgt hauptsächlich fäkal-oral, allerdings sind auch Ausbrüche, verursacht durch kontaminierte Speisen und Getränke, beschrieben worden. Im Gegensatz zur Rotavirus-Infektion steht bei der Norovirus-Infektion das heftige Erbrechen vor den anschließenden starken Durchfällen mit erheblichem Flüssigkeitsverlust im Vordergrund. Nach Einführung der Meldepflicht durch das IfSG wurden allein in der BRD 2002: 51.600 Fälle, 2005: 70.000 Fälle, 2008: 212.724 Fälle und 2009: 177.580 Fälle gemeldet.

Erkrankungen durch Parasiten

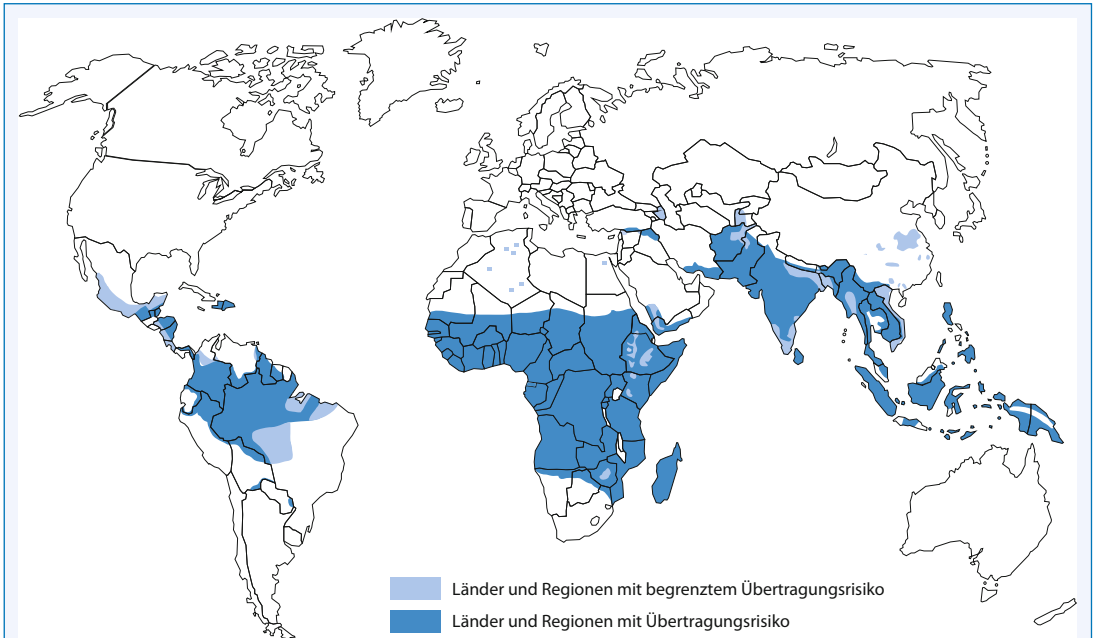
Malaria

Von den durch Parasiten hervorgerufenen Erkrankungen nimmt die Malaria weltweit die größte Bedeutung ein. In mehr als 100 Staaten der Erde ist die Ma-

laria endemisch und ca. 2,5 Milliarden Menschen, d. h. mehr als ein Drittel der Menschheit, sind von ihr betroffen. Die WHO schätzt die Neuerkrankungsrate pro Jahr auf 300–500 Millionen und geht von einer Letalität von 1,7–2,7 Millionen Menschen pro Jahr aus, wobei in etwa 50 % Kinder unter 5 Jahren betroffen sind. Regionale Schwerpunkte sind Afrika, Asien und Südamerika, wobei Afrika mit etwa 90 % der Erkrankungsfälle am meisten betroffen ist. Die Malaria wird durch die Plasmodien: *P. falciparum* (Malaria tropica), *P. ovale*, *P. vivax* (Malaria tertiana) und *P. malariae* (Malaria quartana) hervorgerufen, wobei bezüglich des klinischen Verlaufs die Malaria tropica als die gefährlichste Malaria-Erkrankung bewertet werden muss. Die Übertragung erfolgt durch den Stich einer weiblichen Anopheles-Mücke, bei dem Sporozysten freigesetzt werden, die sich dann über einen Leberkreislauf und einen anschließenden Erythrozytenkreislauf im Menschen zu geschlechtlichen Formen entwickeln, die wieder aufgenommen von der Anopheles-Mücke über die Ausbildung von Oozysten und Sporozysten den Infektionskreislauf schließen. Einziges Reservoir für die humanpathogenen Plasmodien ist der Mensch. Obwohl vereinzelt Übertragungen von Plasmodien durch Bluttransfusionen, kontaminierte Kanülen und Spritzen wie auch eine diaplazentare Übertragung von der Mutter auf das Ungeborene beschrieben worden sind, steht die Weiterverbreitung durch die Anopheles-Mücke deutlich im Vordergrund. Entsprechende Programme der WHO seit den 60er Jahren (Trockenlegung von Sümpfen zur Ausrottung der Anopheles-Mücke, Chemoprophylaxe etc.) haben, wie auch die vielfältigen Versuche zur Etablierung einer Impfung, bisher keine Erfolge gezeitigt. Trotz empfohlener und in der Regel wirksamer Chemoprophylaxe – die für die verschiedenen Regionen bestehenden Resistenzsituationen sollten dabei beachtet werden – werden Malariaerkrankungen immer wieder in die BRD (500–1000 Fälle pro Jahr) eingeschleppt (► Abb. 5).

Leishmaniose

Die Leishmaniose, hervorgerufen durch die zu den Protozoen zählenden Leishmanien, steht bezüglich der Erkrankungshäufigkeit deutlich hinter den Malaria-Erkrankungen zurück; allerdings wird die Erkrankungsrate weltweit auch auf 1,5–2 Millionen bei einer Letalität von 60.000 pro Jahr geschätzt. Die regionalen Schwerpunkte liegen außerhalb Europas, es gibt aber auch einige Herde im Mittelmeerraum (Spanien und Italien). Das Reservoir für diese Erreger sind verschiedene Nagetierspezies und die Übertragung erfolgt durch den Stich von Phlebotomen (Schmetterlingsmücken). Das Krankheitsbild reicht vom Haut- und Schleimhautbefall bis zu potenziell tödlich verlaufendem Organbefall.



■ **Abb. 5. Malaria: Länder und Regionen mit Übertragungsrisiko, 2009 (Quelle: WHO)**

Schistosomiasis (Bilharziose)

Die Schistosomiasis, die durch Trematoden (Saugwürmer) der Gattung *Schistosoma* verursacht wird, ist in über 70 überwiegend tropischen Ländern (vorwiegend Afrika) endemisch. Es wird geschätzt, dass etwa 200 Millionen Menschen infiziert sind und etwa 120 Millionen unter Krankheitsbeschwerden leiden. Die Letalität liegt bei ca. 15.000 pro Jahr. Die Übertragung erfolgt durch den Kontakt mit einer Süßwasserschnecke, die als Zwischenwirt fungiert. Es gibt eine ausgesprochen wirksame Chemotherapie, die aber wohl aus Kostengründen in den Drittländern bisher nicht zu einer durchschlagenden Reduzierung dieser Erkrankungsform geführt hat.

Literatur

1. Dobler G, Wölfel R, Essbauer S, Pfeffer M, Finke EJ (2006) Globale Infektionsrisiken im Jahre 2005 aus Sicht des Medizinischen B-Schutzes. Wehrmed Mschr 50, Heft 7:178–184
2. Gäßler M, Schleucher R, Knobloch J (2006) Malaria-schutz für Langzeitreisende ImpfDialog 17:31–37
3. Müller T (2006) Ein äußerst virulenter Tuberkulose-Stamm lässt HIV-Infizierten in Südafrika kaum eine Chance. Ärzte Zeitung, Klinik Report, Nov. 2006:1–2
4. Robert Koch Institut (2006) Epidemiologisches Bulletin Nr. 47, 2005, 1–43
5. Robert Koch Institut (2010) Epidemiologisches Bulletin Nr. 3, 2010, 28–30
6. Robert Koch Institut Infektionskrankheiten A bis Z, Malaria, Noroviren, Rotaviren, www.rki.de
7. Sonntag H-G, Harke H-P (2006) Beitrag der Hygiene zur Infektionsprävention. HygMed 31, 7+8:332–339
8. Volkmer KJ (2006) Vogelgrippe – update. Symposium Medical, ISSN 0943-9250 – 30969 – Aug. 4, 2006, 8– 0
9. WHO-Informationen (2006) Weekly epidemiological record. Epidemic alert and verification: summary report 2005, 81, No. 38:357–364, <http://www.who.int/en/>
10. Wölfel R, Pfeffer M, Essbauer S, Dobler G (2006) Rickettsiosen im Einsatzgebiet der Bundeswehr – Aspekte zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. Wehrmed Mschr 50, Heft 7:185–189

Influenzaviren, aviäre

- ▶ Aviäre Influenzaviren

Influenza-Virus

STEPHAN BECKER, HANS-DIETER KLENK

Erreger

Synonym(e)

Influenzaviren, Grippeviren.

Erregerspezies

Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, Influenza-C-Virus

Taxonomie

Die Influenzaviren gehören zur Familie *Orthomyxoviridae* und werden in die Genera *Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Thogotovirus* und das ausschließlich tierpathogene *Isavirus* eingeteilt. Das gebräuchliche Nomenklatorsystem gibt Spezies, Wirt, Isolierungsort, Stammnummer, Isolierungsjahr sowie bei Influenza-A-Viren den Serotyp von Hämagglutinin (H1-H16) und Neuraminidase (N1-N9) an (z. B. A/chicken/Germany/1/49 (H10N7)). Bei menschlichen Isolaten wird der Wirt nicht angegeben (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)). Bei *Thogotovirus* und *Dhorivirus*, die im Genus *Thogotovirus* zusammengefasst sind, handelt es sich um exotische Erreger, die durch Zecken übertragen werden und beim Menschen eine Enzephalitis verursachen.

Historie

Influenza ist als hoch kontagiöse, akute Infektionskrankheit des Menschen seit dem Altertum bekannt. Die Krankheit tritt epidemisch auf, wobei sich die einzelnen Epidemien deutlich in ihrem Schweregrad voneinander unterscheiden. Ausgangspunkt scheint häufig Asien zu sein. Im 20. Jahrhundert kam es 1918 („Spanische Grippe“, 20–40 Millionen Tote weltweit), 1957 („Asiatische Grippe“) und 1968 („Hongkong-Grippe“) zu Pandemien. Im Jahr 2009 kam es zu der ersten Pandemie des 21. Jahrhunderts. Ausgehend von Mexiko verbreitete sich ein H1N1 Virus in extrem kurzer Zeit weltweit. Influenzavirus wurde 1933 entdeckt.

Morphologie

Viruspartikel sind sphärisch oder pleomorph mit einem Durchmesser von 80–120 nm. Filamentöse Formen mit einer Länge von mehreren Mikrometern kommen ebenfalls vor. Viruspartikel bestehen aus einem helikalen, segmentierten Nukleokapsid, das das Virusgenom enthält, und einer Lipidhülle mit Glykoproteinspikes, die eine Länge von 10–14 nm besitzen.

Genom

Das Virusgenom besteht aus 6–8 Segmenten linearer, einzelsträngiger RNS mit negativer Polarität. Es hat eine Gesamtgröße von 10,0–13,6 Kb. Jedes Genomsegment trägt die genetische Information für 1–2 viruspezifische Proteine. Zu den Strukturproteinen gehören drei Polymeraseproteine (PB1, PB2, PA), das gruppenspezifische Nukleokapsidprotein (NP) sowie ein Matrixprotein (M1, M). Influenza-A- und -B-Viren besitzen ein Hämagglutinin-Glykoprotein (HA), das für Rezeptorbindung und Membranfusion verantwortlich ist, und das Neuraminidase-Glykoprotein (NA) als rezeptorzerstörendes Enzym. Influenza-C-Viren besitzen ein einziges Glykoprotein (HEF), dem neben Rezeptorbindung und Fusion auch die Aufgabe des rezeptorzerstörenden Enzyms zufällt. HA und HEF werden durch zelluläre Proteasen aktiviert. Außerdem kommen bei Influenzaviren eine Reihe kleinerer integraler Membranproteine (M2, NB, BM2, oder CM2) vor, von denen einige (M2, BM2) Ionenkanalfunktion haben. Das Protein NS2/NEF dient als Kernexportfaktor für die viralen Ribonukleoprotein-komplexe. Neben den Strukturproteinen existieren zwei Nicht-Strukturproteine (NS1, PB1_{F2}).

Vermehrung

In vivo vermehren sich die Influenzaviren primär in den Epithelzellen der Mund-, Rachen- und Nasenschleimhaut. Es folgt eine Ausbreitung auf die Zellen des unteren Respirationstrakts. *In vitro* können Influenzaviren in der Zellkultur (z. B. MDCK-Zellen) und im embryonierten Hühnerei vermehrt werden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Influenzaviren zeigen große Unterschiede in Organotropismus und Schweregrad der Erkrankung. Während es sich bei den Influenzaviren von Mensch und Säugern um pneumotrope Erreger handelt, führen einige Influenzaviren bei Vögeln zu systemischen Infektionen, die in der Regel letal sind. Zur Pathogenität tragen viele biologische Eigenschaften der Erreger bei, wie z. B. Vermehrungseffizienz, Gewebstropismus, Infektionsausbreitung und Empfindlichkeit gegenüber den Abwehrmechanismen des Wirts. So sind der Immunstatus der menschlichen Bevölkerung und das Ausmaß der Antigenunterschiede zwischen den verschiedenen Erregern wesentliche Ursachen dafür, dass neue pandemische Viren in der Regel zu schwereren Verlaufsformen führen als inter pandemische Erreger. In jeder Phase des Vermehrungszyklus gehen die verschiedenen Virusproteine spezifische Wechselwirkungen mit Wirtsfaktoren ein, z. B. mit Zellrezeptoren, Kernproteinen und Proteasen. Sowohl die Virus- wie auch die Wirtskomponenten können dabei die Rolle von Pathogenitätsfaktoren einnehmen. Besonders deutlich wird dies bei der proteolytischen Aktivierung von HA (▶ oben). Untersuchungen, die zunächst an Influenzaviren von Vögeln, dann aber auch an Säuger-

viren durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass sich die Erreger hinsichtlich der Spaltbarkeit ihrer Hämagglutinine in zwei Gruppen einteilen lassen. Bei der einen Gruppe wird HA aufgrund spezifischer struktureller Eigenschaften durch Furin oder verwandte Proteasen aus der Familie der sog. Proprotein-Konvertasen aktiviert, die in praktisch allen Geweben vorkommen. Diese hoch pathogenen Viren breiten sich deswegen rapide im gesamten Organismus aus und führen zu einem sehr schweren, häufig letalen Krankheitsverlauf. Die andere Gruppe, zu denen die saisonalen Influenzaviren des Menschen zählen, wird dagegen durch Proteasen aktiviert, die nur in ganz speziellen Geweben vorkommen. So konnten in Lungenepithelien vorkommende Proteasen identifiziert werden, die das HA spalten können (Trypsin Clara, TMPRSS2). Diese in ihrer Ausbreitungsfähigkeit eingeschränkten Viren zeigen somit eine geringere Pathogenität. Interessanterweise sezernieren bestimmte Bakterien, z. B. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* HA-aktivierende Proteasen. Bei Koinfektion mit derartigen Bakterien zeigen Influenzavirusinfektionen deswegen eine besonders schwere Verlaufsform.

Erkrankung

Influenza

Synonym(e)

Grippe.

Inkubationszeit

1–5 Tage.

Leitsymptome

Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Husten, hohes Fieber, Muskelschmerzen.

Symptome

Die Inkubationszeit liegt zwischen 1 und 5 Tagen. Die ersten Krankheitssymptome sind Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Husten, gefolgt von hohem Fieber, Muskelschmerz und Übelkeit. Nach 2–3 Tagen kommt es in der Regel zum Fieberabfall. Husten und Schwächegefühl dauern jedoch 1–2 Wochen. Im Kindesalter unterscheidet sich der Verlauf vor allem durch höheres Fieber mit Fieberkrämpfen, häufigeres Auftreten von gastrointestinalen Symptomen sowie Krupp und Otitis media. Die häufigste Komplikation ist die Influenzapneumonie, die beim Kind und bei Erwachsenen auftritt. Hierbei kann es sich um eine primäre virale Pneumonie handeln, die kurz nach dem ersten Auftreten der Grippesymptome beginnt und sich innerhalb von 6–24 Stunden zum voll ausgebildeten Krankheitsbild mit hoher Atemfrequenz, Tachykardie, hohem Fieber und Hypotonie entwickelt. Röntgenologisch lassen sich beidseitige interstitielle Infiltrate nachweisen. Innerhalb von 1–4 Tagen kann es zum Tode kommen. Bei nicht letalem Verlauf tritt Besserung nach

5–16 Tagen ein, wobei der Röntgenbefund sich erst nach 4 Monaten normalisieren kann. Weit häufiger als die primäre Influenzapneumonie ist die Influenzapneumonie mit bakterieller Beteiligung, bei der in erster Linie *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* als Miterreger nachgewiesen werden. Hierbei kommt vermutlich der Aktivierung des Hämagglutinins durch bakterielle Proteasen eine pathogenetische Bedeutung zu. Enzephalitis, Myokarditis und Reyes Syndrom sind seltene Komplikationen der Influenza, bei denen die pathogenetische Rolle des Virus unklar ist. Influenza-B-Viren erzeugen die gleichen Krankheitsbilder wie Influenza-A-Viren, während Influenza-C-Virus-Infektionen häufig einen subklinischen Verlauf haben.

Pathophysiologie

Bei den Influenzaviren handelt es sich in erster Linie um eine Erkrankung des Respirationstrakts. Die Verlaufsformen variieren bei Influenza-A-Viren von asymptomatischer Infektion bis zu primärer viraler Pneumonie mit letalem Ausgang. Typisch ist eine Tracheobronchitis mit Beteiligung der unteren Luftwege.

Immunantwort

Im Verlauf der viralen Infektion werden zytotoxische T-Zellen gebildet, die spezifische Epitope des hoch konservierten, gruppenspezifischen Nukleokapsidproteins im Zusammenhang mit MHC-Klasse-I-Proteinen erkennen. Es kommt zur Bildung von CD8⁺-Gedächtniszellen. Auch das M-, NS- und das Polymeraseprotein weisen T-Zell-Epitope auf. Die Produktion von MHC-Klasse-I-Proteinen wird durch die Sezernierung von Interferon- γ gefördert. Daneben kommt es zur Bildung von IgM-, IgA- und IgG-Antikörpern. Neutralisierende IgA- und IgG-Antikörper sind gegen die HA-Proteine gerichtet. Antikörper gegen die Neuraminidase bremsen die Ausbreitung der Infektion im Organismus.

Differenzialdiagnose

Verschiedene virale Atemwegsinfektionen können ähnliche Symptome wie die Influenza zeigen, dazu gehören die Erkrankungen an RSV, Adenoviren, Parainfluenzaviren, Coronaviren und Enteroviren. Die labor diagnostische Abklärung ist Voraussetzung für eine gezielte Therapie.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Für den Direktnachweis von Influenzaviren eignen sich Rachen- und Nasenabstriche wegen der einfachen Gewinnung sehr gut. Bei der Entnahme von Rachenabstrichen ist besonders auf die Abstrichtechnik zu achten: Der Tupfer wird unter leichtem Druck mit drehender Bewegung über den geröteten Bereich an der hinteren Rachenwand geführt. Nasopharyngeal-aspirate (NAP) und Bronchoalveolärlavage (BAL) sind

ebenso geeignet. Sie enthalten in der Regel ausreichende Mengen von Epithelzellen. Viren sind schon einen Tag nach Infektion bei beginnender Symptomatik nachzuweisen. Der Abstrich ist also so früh wie möglich abzunehmen. In den ersten vier Krankheitstagen ist die Virusausscheidung am größten, danach sinkt die Viruskonzentration wieder ab. Rachenabstriche dürfen auf keinen Fall austrocknen. Das Probenmaterial wird für den Transport in ein Flüssigmedium gegeben.

Für den serologischen Nachweis werden Vollblut-, Serum- oder Plasmaproben verwendet. Am besten sind Probenpaare, gewonnen im frühen Stadium der Erkrankung und 14 Tage später. Blutproben können ungekühlt versandt werden. Serum wird bei 4 °C aufbewahrt oder besser bei -20 °C eingefroren.

Diagnostische Verfahren

Zu den Direktnachweisen gehören die Polymerasekettenreaktion (PCR), der Antigen-Elisa-Test, der Antigen-Immunfluoreszenztest und die Virusanzucht auf Zellkulturen. Die größte Bedeutung bei der Diagnostik der akuten Influenza kommt der PCR und den Antigen Schnelltests zu. Die Reverse-Transkriptase-PCR ermöglicht nicht nur den Nachweis der Influenzaviren, sondern ist auch, bei entsprechender Auswahl der verwendeten Primer, zur Typisierung und Subtypisierung der Viren geeignet. Der Antigen-Immunfluoreszenztest (IFT) ist wie die PCR zum schnellen Nachweis einer akuten Influenzainfektion innerhalb von ca. 2 Stunden geeignet. In Bezug auf Sensitivität und Spezifität ist die PCR dem IFT überlegen. Enzymimmunoassays (EIA): Virale Antigene werden durch mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatten gebunden, ein zweiter enzymgekoppelter Antikörper dient zum Nachweis des Antigens, die Sensitivität des Assays liegt bei 50–90 %, Durchführungszeit etwa 2–4 h. In den letzten Jahren setzen sich Schnelltests zum Nachweis der Influenzaviren durch, die eine schnelle Diagnose am Krankenbett oder in der Praxis ermöglichen. Die Tests sind etwas weniger sensitiv als der EIA. Es handelt sich um membrangebundene EIA mit spezifischen monoklonalen AK gegen Influenzaviren allgemein oder gegen die beiden Typen A und B getrennt. Die Virusanzucht ist auch heute noch eine unerlässliche Methode, um verschiedene Influenzavirusvarianten zu erkennen, die zur gleichen Zeit in einer Saison auftreten können. Die Differenzierung gibt über die individuelle Diagnostik hinaus Aussagen zur epidemiologischen Situation und Hinweise für die Impfstoffzusammensetzung in der nächsten Saison. Im Rahmen der Influenza-Surveillance werden weltweit in den nationalen Referenzzentren Virusisolierungen durchgeführt. Eine Virusisolierung gelingt am sichersten in Proben aus den ersten Krankheitstagen. Ein positives Ergebnis ist ab dem dritten Tag nach Ansatz der Proben zu erwarten. Zur Virusisolierung werden Kulturen einer permanenten Hundenierenzellli-

nie MDCK-Zellen (Madin-Darby Canine Kidney) verwendet. Die Isolierung ist aber auch in embryonierten Hühnereiern und in Affenierenzellkulturen möglich (ATCC LLC MK2).

Für eine schnelle Diagnose einer akuten Influenza sind serologische Tests wenig hilfreich, da häufig Reinfektionen auftreten und zwei Seren für eine sichere Aussage nötig sind: eines aus der akuten Phase der Erkrankung und eines aus der Rekonvaleszenzphase nach etwa 14 Tagen. Titeranstiege sichern die Diagnose.

Für spezielle Fragestellungen sind serologische Tests aber trotzdem unentbehrlich, z. B. zur Bestimmung der Populationsimmunität gegen bestimmte Virusvarianten und zum Nachweis protektiver Antikörper. Zur Abwehr einer Influenzainfektion spielen die neutralisierenden Antikörper gegen das Hämagglutinin die wichtigste Rolle. Antikörper gegen NA haben keine virusneutralisierende Wirkung. Sie wirken allerdings abschwächend auf den Krankheitsverlauf.

Als virologische Marker zum Nachweis einer Protektion gegen Influenza kommen somit Tests in Frage, die neutralisierende Antikörper bestimmen. Dazu eignen sich Neutralisationstests (plaque reduction), der Hämagglutinationshemmtest (HHT) und der Single-Radial-Hemolysis-Test (SRH). Da der HHT relativ einfach durchzuführen und preiswert ist, hat sich der HHT zur Bestimmung der protektiven Kapazität eines Einzelserums durchgesetzt. Außerdem wird die Komplexbindungsreaktion angewendet.

Befund / Interpretation

Akute Infektion. Ein positiver Nachweis in der PCR aus Patientenmaterial zeigt eine akute Infektion an. Beweisend ist auch der Nachweis eines Titeranstiegs (2 Titerstufen) von spezifischen Antikörpern mittels KBR, HHT oder EIA in Serumpaaren. Ein einzelner Antikörpertiter reicht nicht aus, um eine akute Infektion zu diagnostizieren.

Immunität. Im Neutralisationstest, im SRH und im HHT lassen sich Immunitätsbestimmungen durchführen. Durchgesetzt hat sich der HHT, um Immunität gegen Virusstämme nachzuweisen. Impfter können bestimmt werden, wobei ein Titer von 1:40 eine Schutzrate von ca. 50 % gegen den getesteten Virusstamm anzeigt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zur Therapie der Influenza stehen als antivirale Medikamente Neuraminidase-Inhibitoren und M2-Ionenkanal-Inhibitoren zur Verfügung.

Neuraminidase-Inhibitoren blockieren spezifisch die virale Neuraminidase der Influenza-A- und B-Viren und verhindern damit die Virusvermehrung im Körper, indem sie die Infektion der Zelle und die Freisetzung neu gebildeter Viren aus der infizierten Zelle unterbinden. Die Medikamente sind gut verträglich

und wirken am besten, wenn sie möglichst frühzeitig zu Beginn der Erkrankung eingesetzt werden. Zanamivir (Relenza™) und Oseltamivir (Tamiflu™) werden inhalativ bzw. oral als Tablette gegeben.

Die Therapie der Influenza A ist auch möglich mit M2-Ionenkanal-Inhibitoren, Amantadin und Rimantadin (in Deutschland ist nur Amantadin zugelassen). Wegen der recht erheblichen Nebenwirkungen (ZNS-Toxizität) sollten die Medikamente auch in Hinblick auf Resistenzbildung während einer Therapie nur mit Zurückhaltung angewendet werden. Amantadin wirkt auf das Tunnelprotein M2 der Influenza-A-Viren.

Resistenz

Sowohl gegen Amantadin und Rimantadin wie auch gegen Neuraminidase-Inhibitoren bilden sich resistente Virusstämme aus.

Epidemiologie

Verbreitung

Influenzaviren sind weltweit verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

Von grundlegender Bedeutung für die Epidemiologie der Grippe ist die hohe genetische Variabilität der Influenzaviren. Besonders augenfällig ist diese bei den Influenza-A-Viren, die ein breites Wirtsspektrum besitzen und mit einer Vielzahl von Varianten, die durch 16 Hämagglutinin- und 9 Neuraminidase-Subtypen definiert werden, auftreten. Während bei Mensch, Schwein, Pferd und einer Reihe anderer Säuger bislang nur ein Teil dieser Subtypen beobachtet wurde, findet man bei Vögeln das gesamte Spektrum. In der Tat kann man heute davon ausgehen, dass Wasservögel die natürlichen Wirte der Influenza-A-Viren sind. Influenza-B- und -C-Viren kommen dagegen in der Regel nur beim Menschen vor. Hier kann nicht zwischen verschiedenen Subtypen unterschieden werden.

Da die Speziesbarriere für Influenza-A-Viren kein unüberwindbares Hindernis darstellt, kommt es zur Übertragung von Vögeln auf den Menschen, wobei das Schwein eine besondere Rolle als Zwischenwirt spielen könnte. Durch Mutation oder durch Genaustausch nach Koinfektion mit einem anderen Influenza-Virus erfolgt eine Anpassung an den neuen Wirt. Auf diese Weise entstehen Viren mit neuen Oberflächenproteinen und damit einer stark veränderten Antigenität. Wenn ein Erreger nach einem derartigen Antigenesprung (antigen shift) beim Menschen auftritt, trifft er auf eine praktisch ungeschützte Bevölkerung, in der er sich ungehemmt ausbreiten kann. Es kommt zur Pandemie. Grippepandemien sind relativ seltene Ereignisse. Im vergangenen Jahrhundert führte nach der Spanischen Grippe des Jahres 1918 (H1N1) ein Antigenesprung in Hämagglutinin und Neuraminidase 1957 zur Asiatischen Grippe (H2N2) und ein weiterer Antigenesprung im Hämagglutinin 1968 zum Erreger der Hongkong-Grippe (H3N2); daneben zirkuliert

seit 1977 wieder ein Virus mit der H1N1-Konstellation der Spanischen Grippe. Interessanterweise war der Verursacher der Pandemie im Jahr 2009 ein Influenza-A-Virus vom Subtyp H1N1, obwohl eines der kursierenden saisonalen Influenza A-Viren vom gleichen Subtyp war. Molekularbiologische Untersuchungen ergaben, dass das pandemische H1N1-Virus wahrscheinlich vom Schwein stammte und nur geringe Ähnlichkeit mit dem menschlichen H1N1 aufwies. Deshalb war ein großer Teil der Bevölkerung dem neuen Virus gegenüber immunologisch naiv. Allerdings ergaben weitere Untersuchungen, dass eine gewisse Immunität in der Bevölkerung gegenüber dem neuen Virus bestand, was den insgesamt relativ milden Verlauf der Pandemie erklären könnte.

Vom Antigenesprung muss die Antigenverschiebung (antigen drift) unterschieden werden. Hierbei handelt es sich um schwächere Änderungen in der Antigenität von Hämagglutinin und Neuraminidase, die auf sukzessiv auftretenden Punktmutationen beruhen und für die im Abstand von wenigen Jahren auftretenden Epidemien verantwortlich sind. Im Gegensatz zum Antigenesprung, der nur bei den Influenza-A-Viren vorkommt, ist die Antigenverschiebung eine Eigenschaft aller Influenzaviren.

Seit 1997 werden beim Menschen in zunehmendem Maße Infektionen mit aviären Influenzaviren (Vogelgrippe) beobachtet. Diese Viren, die zu den Subtypen H5N1, H9N2 und H7N7 gehören, haben sich bislang allerdings noch nicht an den Menschen angepasst.

Risikogruppen

Eine erhöhte Pneumoniegefahr besteht bei der Altersgruppe ab dem 65. Lebensjahr, bei Patienten mit kardiopulmonaler Insuffizienz, bei Patienten mit Stoffwechselerkrankungen und bei Kleinkindern.

Transmission / Vektoren

Die natürliche Übertragung der humanpathogenen Influenzaviren erfolgt auf aerogenem Weg. Die Kontagiosität ist hoch.

Prävention / Impfstoffe

Die Impfung ist die wichtigste Prophylaxe gegen eine Influenzaerkrankung. In der Regel werden inaktivierte Vakzine (Totimpfstoffe) verwendet. Es handelt sich um trivalente Impfstoffe gegen die aktuell vorkommenden Viren: A (H3N2), A (H1N1) und B. Es sind 15 µg pro Antigen (Hämagglutinin) im Impfstoff enthalten. Die Impfstoffe müssen wegen der großen Variabilität der Influenzaviren jedes Jahr neu aus den aktuellen Komponenten hergestellt und klinisch getestet werden. Diese Prozedur vom Saatvirus über Kulturen auf Hühnereiern bis zur fertigen Vakzine benötigt etwa 6–8 Monate. Neuere Protokolle zur Herstellung des Impfstoffes verwenden statt der embryonierten Hühnereier Zellkulturzelllinien. Dies hat den Vorteil, dass die teilweise komplizierte Organisation von Mil-

lionen bebrüteter Hühnereier, die jedes Jahr benötigt werden, entfällt.

Als Totimpfstoff werden vornehmlich Splitvakzine und Subunitvakzine angeboten. Eine Liste der aktuellen Impfstoffe wird regelmäßig auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (www.pei.de) veröffentlicht. Die Empfehlung für die Impfstoffzusammensetzung wird von der WHO zweimal jährlich, im Februar für die nördliche Hemisphäre und im September für die südliche Erdhalbkugel herausgegeben (www.who.int).

Ausbruchsmangement

Zur Krankheitsvorbeugung sollten die allgemeinen hygienischen Regeln (Händehygiene, Vermeiden von Anhusten und Anniesen) eingehalten werden. Besonders gefährdete, nicht geimpfte Personen wie z. B. Säuglinge, Immuninkompetente und chronisch Kranke sollten sich von erkrankten Personen fernhalten.

Meldepflicht

Meldepflichtig gemäß § 7 IfSG nach direktem Virusnachweis namentlich an das Gesundheitsamt.

Influenzavirus A/H1N1/2009 – ein Überblick vom Ausbruch bis zur Vakzination

PAUL SCHNITZLER

Einleitung

Influenzaepidemien und Influenzapandemien treten immer wieder auf, unterscheiden sich aber deutlich im Schweregrad der klinischen Symptome. Ein Beispiel hierfür ist der Ausbruch von Influenza A/H1N1/2009, der im April 2009 in Mexiko und Kalifornien beschrieben wurde und vermutlich schon einige Wochen zuvor aufgetreten war. Dieses Virus ist genetisch nicht näher mit der zirkulierenden saisonalen Influenza aber mit zirkulierenden Schweineviren verwandt. Der neue Virusstamm ist eine Reassortante zwischen zwei verschiedenen Virusstämmen, die bei Schweinen vorkommen, und kann nun auch von Mensch zu Mensch übertragen werden. Entsprechend den Leitlinien der WHO handelt es sich um ein pandemisches Virus, bis Juli 2010 wurden weltweit insgesamt ca. 18.000 Todesfälle gemeldet. Diese Pandemie ist im Vergleich zu den Pandemien im vorigen Jahrhundert vergleichsweise mild. Bei Influenzaviren wurden 16 verschiedene Hämagglutinine beschrieben, 6 davon wurden beim Menschen isoliert, 3 (H1, H2, H3) waren in den Pandemien im 20. Jahrhundert involviert.

Influenzaviren

Influenzaviren haben ein sehr breites Wirtsspektrum und infizieren neben dem Menschen auch Wasservögel, Hunde, Pferde, Schweine und zahlreiche andere

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Robert-Koch-Institut, FG 12 (Virale Infektionen), Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: 030/4547-2456/-2454, Fax: 030/4547-2605, E-Mail: schweigerb@rki.de

Web-Adressen

- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (<http://www.dvv-ev.de>)
- Gesellschaft für Virologie e.V. (<http://www.g-f-v.org>).

Schlüsselliteratur

1. Klenk H-D, Rott R (1988) The molecular biology of influenza virus pathogenicity. *Adv Virus Research* 34:247–281
2. Palese P, Shaw ML. (2006) Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology* 5th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; pp 1647–1689.
3. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin, Heidelberg, New York
4. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. (2007) Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp 1691–740.

Tiere. Das Genom ist segmentiert und besteht aus negativsträngiger RNA, die für insgesamt 11 Proteine kodieren, z. B. für die Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase. Die Viren werden entsprechend den 16 verschiedenen Hämagglutinin-Subtypen und 9 Neuraminidase-Subtypen klassifiziert. Die drei Polymeraseuntereinheiten PB1, PB2 und PA sind gemeinsam für die Replikation und Transkription der viralen RNA zuständig. Die Neuraminidase entfernt Sialinsäure von der Zelloberfläche und ermöglicht dadurch das Freisetzen der neu gebildeten Viren, Sialinsäure wiederum ist der Rezeptor für das Influenza-Hämagglutinin. Die hohe Mutationsrate der viralen RNA ermöglicht eine hohe Diversität, die durch Mutationen und immunologische Selektion vorangetrieben wird. Ähnlich wie bei HCV und HIV findet man durch die hohe Zahl der Mutationen viele Virusquasispezies.

Doppelinfectionen mit zwei verschiedenen Influenza-subtypen im gleichen Wirt kommen sehr selten vor, können aber zu einem Reassortment der Gensegmente und damit zu einer Neukombination des genetischen Materials führen. Diese Reassortanten bilden unter Umständen die Quelle für ein neues pandemisches Virus, und enthalten Typen von Hämagglutinin oder Neuraminidase, gegen die in der Bevölkerung keine Immunität besteht. Das plötzliche Auftreten eines neuen Hämagglutinins bei zirkulierenden humanpathogenen Viren nennt man Antigenshift. Schweine sind als Schmelzgefäße für den Genaustausch bei Influenzaviren prädestiniert, da sie für viele verschiedene Influenzaviren empfänglich sind. Unkomplizierte