



Tiergesundheit geht auch den Menschen an

Beispiel „Vogelgrippe“

Thomas C. Mettenleiter und Elke Reinking (Insel Riems)

Wenn bei landwirtschaftlichen Nutztieren Tierseuchen wie Schweinepest oder Maul- und Klauenseuche ausbrechen, erfahren die Halter dramatische wirtschaftliche Verluste. Vom Tier auf den Menschen übertragbare Krankheiten wie BSE oder Geflügelpest („Vogelgrippe“) – so genannte Zoonosen – stellen aber auch ein direktes Gesundheitsrisiko für den Menschen dar. Das Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, erforscht sowohl klassische Tierseuchen als auch Zoonosen und trägt so dazu bei, sie bekämpfen oder gar verhindern zu können.

Das Beispiel Klassische Geflügelpest („Vogelgrippe“) zeigt das breite Arbeitsspektrum des Instituts: Es verbessert diagnostische Systeme, untersucht den Ablauf der Krankheit nach der Infektion bei verschiedenen Vogel- und Säugetierarten, analysiert die bei Wildvögeln vorkommenden aviären Influenzaviren, entwickelt Prototypen für Impfstoffe und testet sie unter höchsten Sicherheitsbedingungen. Nicht zuletzt untersucht es die molekularen Grundlagen für die krankmachenden Eigenschaften der Viren.

Herkunft von H5N1

Die epidemiologischen Untersuchungen der Veterinärbehörden vor Ort, die von Spezialisten des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) unterstützt werden, erfordern nahezu kriminalistische Detailarbeit, da sämtliche Eintragsmöglichkeiten hinterfragt werden müssen. Neben der Datenaufnahme durch Epidemiologen vor Ort, zu der Informationen über Transporte, die Art der Haltung, Lagerung von Futter und

Einstreu usw. gehören, liefert die molekulare Epidemiologie durch die Ermittlung von Verwandtschaftsverhältnissen gefundener Viren wichtige Hinweise.

Die bis jetzt aufgetretenen Stämme von hochpathogenem H5N1 ‚Asia‘ können aufgrund geringfügiger Änderungen im Erbmaterial voneinander unterschieden und in Verwandtschaftsgruppen („Cluster“) eingeteilt werden. Untersuchungen der 2006 in Deutschland nachgewiesenen H5N1-Viren durch eine Arbeitsgruppe des FLI zeigen, dass zwei unterscheidbare Varianten des Virus bei Wildvögeln in Deutschland zirkulierten. Beide sind mit den am Qinghai-See in China aufgetretenen Viren (Cluster 2.2) eng verwandt. Der vornehmlich im Norden Deutschlands festgestellte Subtyp (Cluster 2.2.2) lässt sich genetisch von dem überwiegend im Süden Deutschlands zirkulierenden Typ (Cluster 2.2.1) abgrenzen (Abb. 1). Der einzige Ausbruch bei Nutzgeflügel in 2006 bei Puten in Sachsen geht dabei auf ein Virus des „nördlichen“ Subtyps zurück. Diese Ergebnisse und die Tatsache, dass europaweit H5N1 Infektionen zunächst bei Wild-

vögeln sowie dann erst später und nur vereinzelt bei Hausgeflügel auftraten, deuten auf eine Beteiligung von Wildvögeln bei der Einschleppung und Verbreitung des Virus hin. Aus dem gleichzeitigen Auftreten zweier genetisch unterscheidbarer H5N1 Varianten schließen die Wissenschaftler, dass es 2006 mindestens zwei voneinander unabhängige Einträge des Virus nach Deutschland gab. Im Juni 2007 trat erneut „Vogelgrippe“ vom Typ H5N1 Asia bei Wildvögeln in Deutschland auf. Zu einer lokalen Epidemie kam es am Stausee Kelbra an der Landesgrenze zwischen Thüringen und Sachsen-Anhalt. Hier wurde das Virus bei mehr als 200 verendeten Schwarzhalstauchern festgestellt. Diese Wasservogelart sucht den See bevorzugt zur Brut und Mauser auf. Vor Ausbruch der Epidemie wurden dort über 500 dieser Tiere gezählt. Die hohe Zahl frisch toter Tiere deutete auf einen Neueintrag des Virus und ein akutes Infektionsgeschehen hin. Genetische Untersuchungen der Viren zeigten, dass diese zu einem neuen Cluster 2.2.3 gehören, das vorher in Deutschland nicht nachgewiesen wurde. Ein Datenabgleich mit dem EU-Referenzlabor in Weybridge, Vereinigtes Königreich, sowie den nationalen Referenzlaboren in der Tschechischen Republik und Frankreich ergab eine enge Verwandtschaft der zur selben Zeit dort aufgetretenen H5N1 Viren. Wahrscheinlich wurden die Viren etwa zur gleichen Zeit aus einer gemeinsamen, weiterhin unbekanntem Quelle neu in die betroffenen Länder eingetragen. Damit kam es in Deutschland innerhalb von eineinhalb Jahren zu insgesamt drei unabhängigen Einträgen von hochpathogenem H5N1. Weitere Einträge sind daher auch in Zukunft möglich. Entsprechend müssen Maßnahmen zum Schutz vor der Einschleppung in Nutzgeflügelbestände beibehalten werden.

Zur epidemiologischen Bedeutung der Hausenten

Als im August/September 2007 die Klassische Geflügelpest in Entenmastbetrieben in Bayern auftrat, zeigten in einer großen Mastanlage mit rund 170 000 Tieren nur einige Tiere einer Stalleinheit auffällige zentralnervöse Störungen. In einem anderen Stall mit 14 Tage alten Entenküken kam es dagegen nur zu einem geringen Anstieg der Mortalitätsrate um ein Prozent. Alle anderen Tiere zeigten keine Krankheitssymptome. In einer weiteren Anlage des gleichen Betreibers hatten viele gesunde Tiere Antikörper gegen das H5N1 gebildet. Dies deutet auf eine schon fast abgelaufene Infektion dieses Betriebes hin, ohne dass es zu auffälligen Symptomen gekommen wäre. Wie das Virus zu den ausschließlich im Stall gehaltenen Enten gelangen konnte, bleibt unklar. Auch hier ergab die genetische Analyse des Virus eine enge Verwandtschaft mit den gleichzeitig in Wildvögeln nachgewiesenen H5N1 Viren. Die Ergebnisse aus den Ausbrüchen in den Entenhaltungen zeigen, dass Hausenten nicht in jedem Fall deutliche Anzeichen einer Geflügelpest ausbilden. Zudem gibt es Erfahrungen aus Asien, dass Enten klinisch unerkannt deutlich länger Virus ausscheiden können als bisher angenommen. Die epidemiologische Bedeutung der Hausenten bei der Verbreitung der Klassischen Geflügelpest muss daher auch in Europa genau analysiert und gegebenenfalls neu bewertet werden.

Abb1.: Stammbaum deutscher H5N1-Influenzaviren. Aus der phylogenetischen Analyse des Erbmaterials von 24 Virusisolaten infizierter Wildvögel und Säugetiere, die in Deutschland gefunden wurden, entstand ein genetischer Stammbaum (Gelb = Isolate aus dem Nordosten 2006, Grün = Isolate aus dem Südwesten 2006, Rosa = Isolate aus 2007). Je enger die genetische Verwandtschaft der Viren, desto näher liegen sie auf diesem Stammbaum auch räumlich zusammen. Daraus ist abzulesen, dass es mindestens drei separate Einträge von hochpathogenem H5N1 nach Deutschland gegeben hat.

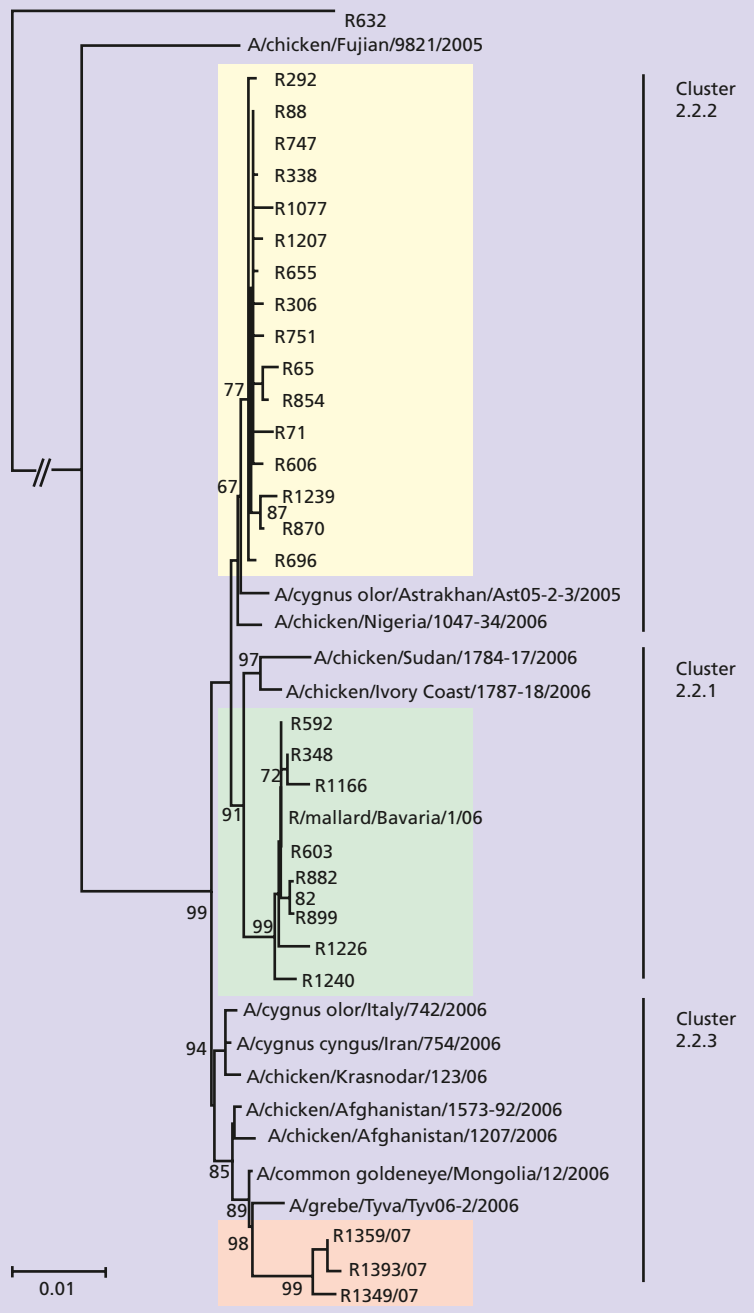




Abb. 2: Sentinel-Anlage. Wildvögel sind das natürliche Reservoir für Inflenzaviren. Das FLI untersucht mit Hilfe von Wächtertieranlagen, welche Virustypen derzeit bei Wildvögeln in Deutschland vorkommen.

Wächtertiere im Dienst der Wissenschaft

Das FLI beobachtet bereits seit einigen Jahren das Vorkommen und die Verbreitung von Inflenzaviren bei Wildvögeln. Besonders wilde Wasservögel gelten als natürliches Reservoir für aviäre Inflenzaviren. In einem Forschungsprojekt werden flugunfähige Stockenten in Gehegen gehalten, die in Gebieten liegen, in denen 2006 das Virus bei Wildvögeln auftrat. Diese „Wächtertieranlagen“ (Sentinel-Anlagen) umfassen auch Teile von Gewässern und sollen den Einflug wild lebender Wasservögel erlauben (Abb. 2). Die Stockenten erhalten regelmäßig Futter an offenen Futterstellen, die auch Wildvögel an-

locken. Gegen Fressfeinde wie Füchse sind die Gehege mit Zäunen gesichert, Unterstände ermöglichen es den Stockenten, sich auch vor Greifvögeln zu verstecken. In regelmäßigen Abständen werden Blutproben sowie Tupferproben aus Rachen und Kloake der Tiere auf Inflenzaviren untersucht. In der rund zweijährigen Projektlaufzeit konnten bisher eine Reihe verschiedener, jedoch ausschließlich geringpathogener Inflenzaviren nachgewiesen werden. Zwar können diese gering pathogenen Inflenzaviren selbst keine Geflügelpest auslösen, aber aus Viren der Subtypen H5 und H7 können nach einer Übertragung auf Hausgeflügel durch spontane Veränderungen im genetischen Material (Mutationen) jederzeit krankmachende Geflügelpestviren entstehen.

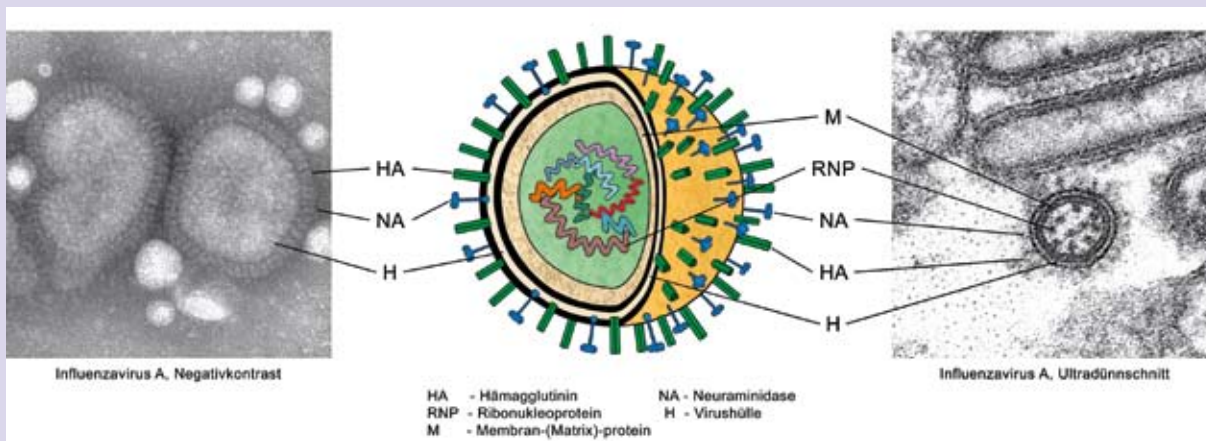
Schneller Nachweis des Virus

Seit den ersten Nachweisen von hochpathogenen H5N1 Viren in Deutschland Anfang 2006 entwickelte das FLI die diagnostischen Systeme weiter, um die Zeitspanne zwischen dem Verdacht auf Geflügelpest und der Bestätigung so gering wie möglich zu halten. So wurde den Untersuchungseinrichtungen der Bundesländer innerhalb kurzer Zeit ein verbessertes molekulares Nachweisverfahren (Polymerasekettenreaktion in Echtzeit – real-time polymerase chain reaction) zur Verfügung gestellt, das schnell und hoch empfindlich das Erbgut des Virus in diagnostischen Proben erkennt. Außerdem arbeitet das FLI an modernen Nachweissystemen wie der DNA-Chip-Technologie oder der schnellen Charakterisierung von Erbmaterial.

„Vogelgrippe“

Inflenzaviren des Typs A kommen bei Wildvögeln natürlicherweise vor. Diese aviären Inflenzaviren werden anhand bestimmter Oberflächenstrukturen, dem Hämagglutinin-(H) und der Neuraminidase-(N), charakterisiert und benannt. Derzeit sind 16 H-Typen und 9 N-Typen bekannt, die theoretisch beliebig kombinierbar sind und die Subtypen bilden. Bisher traten nur Inflenzaviren der Subtypen H5 und H7 als Erreger der klassischen Geflügelpest, einer besonders schwer verlaufenden Form der aviären Influenza, auf. Von diesen Subtypen gibt es niedrigpathogene Formen, die weder bei Wildvögeln noch bei Hausgeflügel zu einer schweren Erkrankung führt, und hochpathogene Formen, die letztlich die Geflügelpest auslösen. Niedrigpathogene Inflenzaviren der Subtypen H5 und H7 können in infiziertem Nutzgeflügel zu hochpathogenen Formen mutieren. Als „Vogelgrippe“ wird in der Öffentlichkeit meist die durch hochpathogenes Influenza A Virus vom Subtyp H5N1 ‚Asia‘ verursachte Geflügelpest bezeichnet.

Schema Inflenzavirus: Das Schema in der Mitte zeigt den Aufbau eines Influenza A Virus, zu denen auch das hochpathogene H5N1 Typ Asia gehört. Links und rechts elektronenmikroskopische Aufnahmen.





FLI Celle

Hausenten sieht man eine Infektion mit „Vogelgrippe“ nicht unbedingt an. Sie können aber unentdeckt Virus ausscheiden und so zur Verbreitung der Krankheit beitragen.



M. Weiling

Schwäne sind sehr empfänglich für das H5N1-Virus. Ein besonderes Verbreitungsrisiko liegt darin, dass infizierte Tiere über mehrere Tage hohe Virusmengen ausscheiden, ohne äußerlich krank zu erscheinen.

Welche Tiere werden krank?

Welche Tiere sind für die „Vogelgrippe“ empfänglich? Das war in den vergangenen Jahren wohl die meistgestellte Frage. In der Natur waren Höckerschwäne besonders betroffen. Doch tragen sie auch zur Verbreitung der Tierseuche bei? Versuche des FLI zeigen, dass Schwäne sehr empfänglich für das Virus sind. Infizierte Schwäne scheiden über mehrere Tage hohe Virusmengen aus; zu Beginn der Infektion sind die Tiere jedoch äußerlich gesund und können so den Erreger auch über kürzere Distanzen verbreiten. Andere Studien ergaben, dass beispielsweise Tauben zwar an „Vogelgrippe“ erkranken und sterben können, aber zu wenig Virus ausscheiden, um andere Vögel zu infizieren.

Schweine, die generell für Influenzaviren empfänglich sind, ließen sich hingegen mit den zur Verfügung stehenden H5N1 Viren asiatischer Herkunft nicht infizieren. Auch Rinder und Hunde lassen sich nur schwer infizieren und scheiden kaum Virus aus. Im Gegensatz dazu sind Katzen hochempfindlich für das Virus, was auch durch den Fund von drei infizierten Katzen 2006 auf der Insel Rügen bestätigt wurde. Eigene Untersuchungen sowie die von holländischen Kollegen zeigten, dass Katzen ausreichend Virus ausscheiden, um andere Tiere anzustecken. Da der Mensch eng mit diesen Haustieren zusammen lebt, kann eine Infektion über diesen Weg nicht ausgeschlossen werden. Allerdings können Katzen mit einer abgetöteten (inaktivierten) Viruspräparation erfolgreich geimpft werden, zeigen dann nach der Infektion keine Krankheitssymptome und scheiden sehr viel weniger Virus aus als ungeimpfte Tiere. Im Notfall könnte durch eine solche Impfung also auch das Ansteckungsrisiko für Menschen gesenkt werden.

Schutz durch markierte Impfstoffe

Für Geflügel sind inaktivierte Impfstoffe weniger geeignet, da sie einzeln an jedes Tier mit einer Spritze verabreicht werden müssen, was bei den oft hohen Tierzahlen in der Geflügelhaltung sehr auf-

wändig ist. Außerdem erlauben es die meisten verfügbaren Impfstoffe nicht, geimpfte Tiere schnell und zuverlässig von infizierten Tieren zu unterscheiden, da beide weitgehend gleiche Antikörpermuster ausbilden. Das FLI entwickelt deshalb Prototypen von Markerimpfstoffen, die eine schnelle und zuverlässige Impfung von Hausgeflügel ermöglichen. Hierfür verwenden die Wissenschaftler abgeschwächte Impfviren, die selbst keine Krankheit verursachen, aber bereits in relativ geringen Dosen eine schützende Immunität induzieren und an große Tierzahlen über Augentropfen, Spray oder Trinkwasser einfach zu verabreichen sind (vgl. ForschungsReport 1/2006). Solche Impfviren werden als Träger (Vektor) für den für den Impfschutz wichtigsten Bestandteil des Vogelgrippevirus, das Oberflächenprotein Hämagglutinin, genutzt. Diese Impfstoffe werden nun in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie zur Marktreife entwickelt.

Bei vielen Projekten des FLI arbeiten die einzelnen Fachinstitute untereinander und zum Teil mit weiteren nationalen und internationalen Forschungseinrichtungen zusammen. Viele Ergebnisse aus den Forschungen zur „Vogelgrippe“ sind auch für die Humanmedizin relevant, wenn es beispielsweise um Haustiere als mögliche Krankheitsüberträger geht. Die Tierseuche und Zoonose „Vogelgrippe“ zeigt exemplarisch, wie eng Tiergesundheit und Gesundheit des Menschen zusammen hängen. Eine intensive Zusammenarbeit von Tier- und Humanmedizin ist daher notwendig: Es gibt nur „eine Gesundheit“! ■

» Info:

Informationen zu aktuellen Forschungsprojekten finden Sie im Internet unter www.fli.bund.de



Prof. Dr. Thomas C.
Mettenleiter, Dipl.-Biol.
Elke Reinking,

Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems.
E-Mail: thomas.mettenleiter@fli.bund.de