

Virus, wohin des Wegs? Wirtswechsel und ihre Folgen für die menschliche Gesundheit

Martin Schwyzer (Zürich)

Zusammenfassung

Viren vermehren sich nur in lebenden Wirtszellen. Erfolgreiche Viren verursachen oft milde oder unmerkliche Infektionen und lassen ihren angestammten Wirt am Leben. Bei einem Wirtswechsel kann dieses Gleichgewicht der Kräfte gestört sein. Der neue Wirt ist auf den Erreger nicht vorbereitet und erkrankt schwer. Umgekehrt durchläuft ein Virus viele Vermehrungszyklen, bis es sich an einen neuen Wirt anpasst und seine Virulenz reduziert. Von Tieren auf Menschen übertragene, bekannte Viruskrankheiten (virale Zoonosen) sind Tollwut, H5N1-Influenza und Zeckenenzephalitis. Die Globalisierung lässt nun weitere Viren aus ihren ökologischen Nischen heraustreten. Sie tragen exotische Namen wie Ebola und Chikungunya oder Abkürzungen wie WNV und SARS. Welche Viren könnten auch für die Schweiz relevant werden, und wie bereiten wir uns vor?

Virus, whither are you wandering? Consequences of host changes for human health

Viruses multiply in living host cells only. Successful viruses often cause mild or inapparent infections and do not kill their native host. A host change may disturb this equilibrium. The new host is not prepared for the infectious agent and contracts severe disease. On the other hand, the virus has to undergo many replication cycles until it adapts to the new host and reduces its virulence. Known viral diseases that are passed on from animals to humans (viral zoonoses) are rabies, H5N1-influenza and tick-borne encephalitis. Our global society permits additional viruses to emerge from their ecological niches. They carry exotic names like Ebola and Chikungunya or abbreviations like WNV and SARS. Which viruses may gain relevance in Switzerland, and how should we get prepared?

Schlagwörter: Chikungunya – Dengue – Ebola – H5N1-Influenza – Insektenvektor – Tollwut – Virus-Wirtsbeziehung – Zoonose

Key words: Chikungunya – Dengue – Ebola – H5N1-Influenza – insect vector – rabies – virus-host-interaction – zoonoses

1 WAS SIND ZOO NOSEN?

Zoonosen sind Krankheiten, die von Tieren auf Menschen übertragen werden. Hervorgerufen werden sie durch infektiöse Erreger, namentlich Parasiten, Bakterien und andere Mikroorganismen, sowie Viren. Wer ein Virus (oder einen anderen infektiösen Erreger) beherbergt, wird als Wirt bezeichnet. Viele Virus-Wirtsbeziehungen sind spezifisch – eine Virusspezies infiziert nur eine Wirtsspezies – wie die seit 1978 ausgerotteten Menschenpocken (*Variola major*). Andere Virusspezies können ihren Wirt wechseln, wie das Virus der Tollwut (Rabies).

Viren können sich nur in einer lebenden Wirtszelle vermehren. Ausserhalb der Zelle bestehen sie aus Erbmaterial (Genom; RNA oder DNA), das in einem Proteinhülle mit oder ohne Lipidhülle verpackt ist. In diesem Zustand sind

sie tote Materie. Innerhalb der Zelle wird das Genom ausgepackt und vermehrt, sowie in Virusproteine umgesetzt. Die Instruktionen sind im Genom verschlüsselt. Aus dem neuen Material werden Tausende von quasi identischen Nachkommen-Viren zusammengebaut. Ob die Zelle dabei zugrunde geht, oder ob Viren ohne Zelltod ausgeschleust werden, hängt vom Virus und Zelltyp ab. Die produzierten Viren können weitere Zellen infizieren. In ihrer Fähigkeit zur eigenen Vermehrung (Replikation) sind Viren als lebendig zu betrachten; es ist aber kein autonomes, sondern ein von der Zelle geborgtes Leben.

Das Genom ist Programm und Triebfeder eines jeden Virus. Wie das Genom höherer Organismen unterliegt es den Gesetzen der Evolution. Langsam und stetig verändert sich dessen Nukleotidsequenz, da die für die Vermehrung

zuständigen Enzyme die Vorlage leicht fehlerhaft kopieren und somit die neu entstandenen Genome erbliche Veränderungen (Mutationen) erwerben. Viele Mutationen wirken sich negativ auf die Vermehrungsfähigkeit eines Virus aus, manche neutral und einige positiv. Nur positive Mutationen können sich über viele Vermehrungszyklen hinweg durch Auswahl der Tüchtigsten behaupten. Freilich ist das Virus nicht willentlich tüchtig. Wie ein Automat folgt es den Instruktionen seines Genoms, die es in die Wirtszelle eindringen lassen und die Zelle veranlassen, neue Viren herzustellen (FLINT et al., 2008).

Ob ein Virus sich optimal vermehrt, hängt nicht nur von den Eigenschaften des Virus und der Wirtszelle ab. Um weiter bestehen zu können, müssen die neu gebildeten Viren den infizierten Wirt verlassen und einen neuen Wirtsorganismus infizieren. Die Evolution hat dafür verschiedene Strategien entwickelt. Da neue Viren nur entstehen, solange der Wirt lebt, ist es keine gute Strategie, den Wirt rasch

zu töten. Erfolgreiche Viren verursachen oft milde oder unbemerkte Infektionen und lassen ihren angestammten Wirt am Leben. Bei einem Wirtswechsel kann allerdings dieses Gleichgewicht der Kräfte gestört sein. Der neue Wirt ist auf den Erreger nicht vorbereitet und erkrankt schwer. Umgekehrt durchläuft ein Virus viele Vermehrungszyklen, bis es sich an einen neuen Wirt anpasst und seine Virulenz reduziert (ACKERMANN et al., 2002). Übrigens kann sich ein Virus auch ziemlich rasch an den Einsatz eines antiviralen Mittels (z. B. Neuraminidase-Hemmer gegen Influenzaviren) anpassen und eine Resistenz entwickeln (COLLINS et al., 2008).

Mindestens zehn Zoonosen sind in den vergangenen zehn Jahren aufgetreten (Abb. 1), zum Teil mit epidemischer Verbreitung über den Erdball, zum Teil lokal beschränkt; andere Zoonosen sind schon länger bekannt (WOLFE et al., 2007). Vier davon werden in der Folge näher beschrieben.

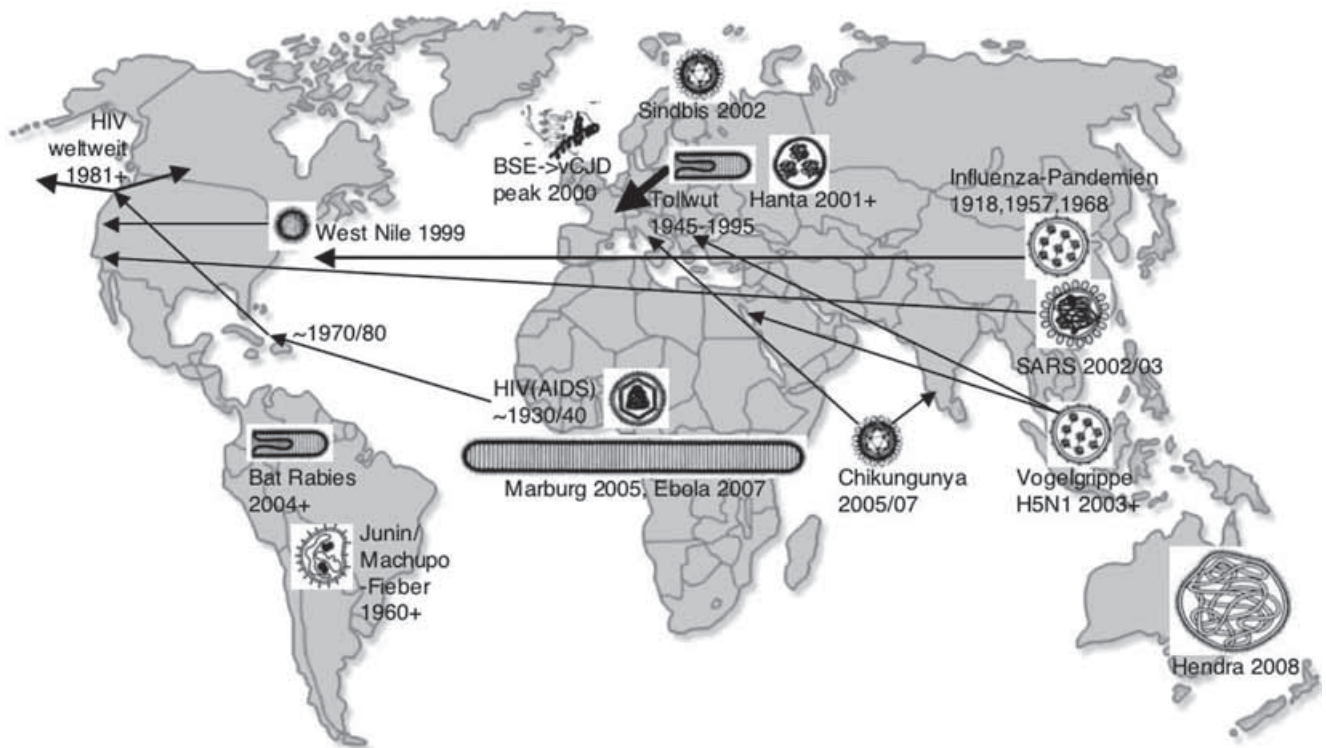


Abb. 1. Virale Zoonosen und ihre globale Ausbreitung (Pfeile). Neben den im Haupttext genannten sind folgende Zoonosen aufgetreten (in Klammern Virusfamilie): 1960 Junin/Machupo (Arenaviren); 1999 West Nile (Flaviviren); 2000 bovine spongiforme Enzephalopathie/variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (infektiöses Protein); 2001 Hanta (Bunyaviren); 2002 Sindbis (Togaviren); 2003 schweres akutes respiratorisches Syndrom (Coronaviren); 2008 Hendra (Paramyxoviren).

Fig. 1. Viral zoonoses and their global spread (arrows). Apart from those presented in the main text, the following zoonoses have emerged (virus families in parentheses): 1960 Junin/Machupo (Arenaviridae); 1999 West Nile (Flaviviridae); 2000 bovine spongiform encephalopathy/variant Creutzfeldt-Jakob disease (infectious protein); 2001 Hanta (Bunyaviridae); 2002 Sindbis (Togaviridae); 2003 severe acute respiratory syndrome (Coronaviridae); 2008 Hendra (Paramyxoviridae).

2 TOLLWUT, EINE KLASSISCHE ZOONOSE

Das Tollwut- oder Rabiesvirus gehört zur Familie der Rhabdoviren. Das sind geschloss-förmige Viren mit einer einzelsträngigen RNA von etwa 12000 Basen, zu einer Helix aufgewunden und in einer Protein- und Lipidhülle verpackt (Abb. 2). Drei verschiedene Virusproteine (G, M und N) bilden die Struktur des Virus. Zwei weitere Virusproteine (L und P) bilden die RNA-abhängige RNA-Polymerase (Replikase) und werden mitverpackt. Dieses Enzym steht bereit, um neue Kopien der Virus-RNA herzustellen, sobald das Virus in die Wirtszelle eingedrungen und die RNA ausgepackt ist. Für das Eindringen ist das in die Hülle eingelassene G-Protein verantwortlich. Es bildet auf dem Virus eine Art Stachelkleid (Spikes). Die Struktur der Stacheln passt spezifisch auf ein Zelloberflächen-Protein, den Acetylcholin-Rezeptor. Da dieser Rezeptor normalerweise der Nervenleitung dient, kommt er nur auf Nervenzellen vor. Das Virus bindet also mit Vorliebe an Nervenzellen und dringt durch Fusion der Virusmembran mit der Zellmembran ins Innere.

Am Anfang der Infektion steht der Biss eines tollwütigen Tieres (Abb. 3). Die Viren aus dessen Speichel infizieren zuerst das offengelegte Muskelgewebe. Muskelzellen tragen einen alternativen Virusrezeptor, der zwar viel schwächer bindet als auf Nervenzellen, aber doch das Eindringen des Virus unterstützt. Nach sehr diskreter Replikation im Muskel (die Immunabwehr des Wirts darf nicht geweckt werden)

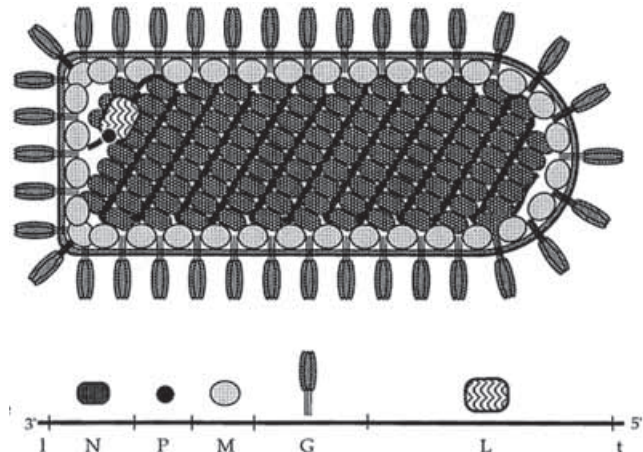


Abb. 2. Struktur (oben) und Genom (unten) eines Tollwut-Virus. N Nucleoprotein; P Phosphoprotein; M Matrixprotein; G Glycoprotein; L Replikase; l,t leader, trailer.

Fig. 2. Structure (top) and genome (bottom) of rabies virus. N Nucleoprotein; P Phosphoprotein; M Matrix protein; G Glycoprotein; L Replikase «Largest»; l,t leader, trailer.

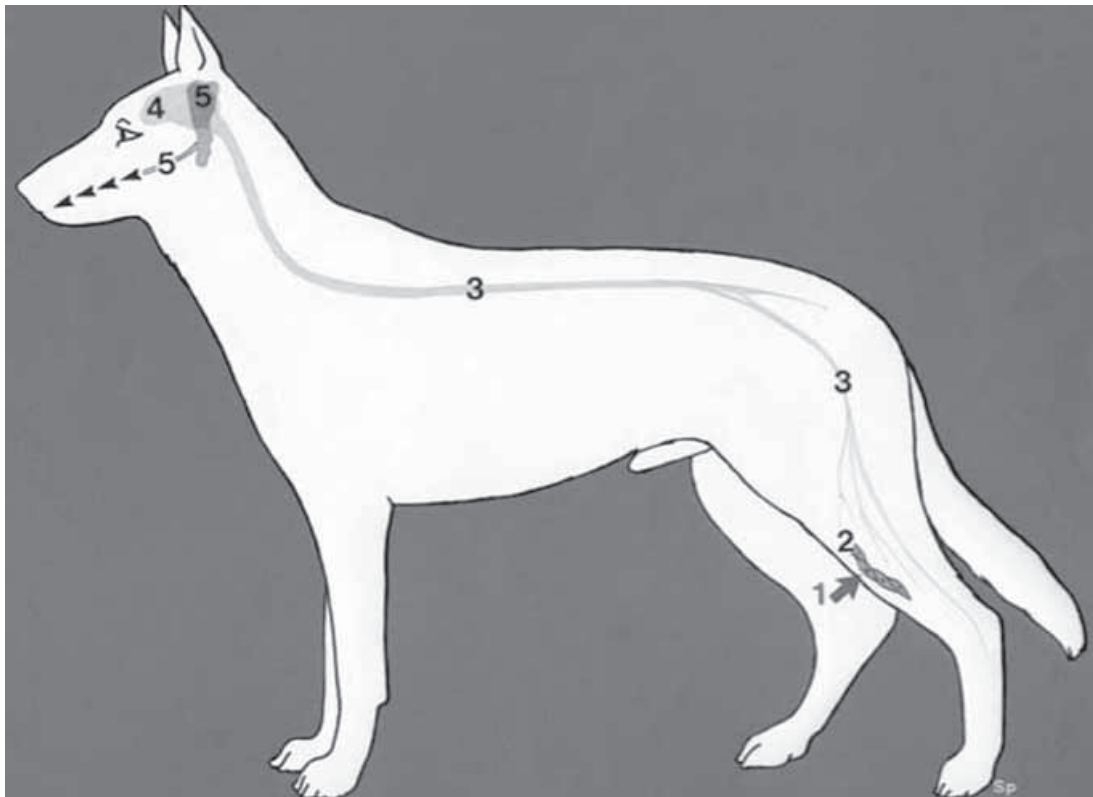


Abb. 3. Pathogenese und Übertragung von Tollwut. 1 Biss; 2 limitierte Replikation in Muskelzellen; 3 Transport in Nervenzellen; 4 Virus löst im ZNS Wesensveränderungen aus; 5 Replikation in Speicheldrüsen, Virus bereit für neue Bissinfektion.

Fig. 3. Pathogenesis and transmission of rabies. 1 Bite; 2 limited replication in muscle cells; 3 neuronal transport; 4 virus triggers behaviour changes in CNS; 5 replication in salivary glands, virus ready for new bite infection.

dringt das Virus in die peripheren Nerven, wo es definitiv vor der Immunabwehr geschützt ist. Von da gelangt es rasch ins Zentralnervensystem und löst dort Tollwutssymptome aus wie Verhaltensänderungen (Aggressivität oder Depression), Bewegungsstörungen und Lähmungen. Die berühmte Hydrophobie oder Wasserscheu wird nur beim Menschen und nur bei einem Teil der Opfer beobachtet, so dass auch Ärzte es oft verpassen, an die Tollwut zu denken. Weiter gelangt das Virus in die Speicheldrüsen, wo es bereit ist für eine neue Bissinfektion.

Die Inkubationszeit dauert vergleichsweise lange, mehrere Wochen bis mehrere Monate. Ist das Tollwutvirus einmal im Nervensystem, so führt es unausweichlich innert 10–14 Tagen zum Tode. Das gilt für Menschen wie für Haus- und Wildtiere und ist das pure Gegenteil einer milden Infektion wie in Abschnitt 1 erwähnt. Tollwutviren verfolgen eine «hit-and-run»-Strategie. Zur gleichen Zeit, wie sie in die Speicheldrüsen gelangen, lösen sie bei einem Teil der erkrankten Opfer Aggressivität aus und erreichen so neue Wirtstiere, Füchse, Hunde, Rinder, Menschen – wer sich gerade in Reichweite des Bisses befindet. Dass der Wirt nachher stirbt, ist für die Verbreitung nicht relevant, solange genügend gesunde, ungeimpfte Tiere vorhanden sind.

In Europa begann die neue Ausbreitung der Tollwut durch Füchse nach dem 2. Weltkrieg in der Gegend von Weissrussland. Sie schritt voran mit etwa 50 km/Jahr und erreichte 1967 erstmals die Schweiz. Zuerst versuchte man, durch Begasung der Fuchsbaue die Population unter die kritische Dichte von 1 Fuchs pro 2 km² zu senken. Doch neue Füchse wanderten in die leeren Baue ein, und die Krankheit schritt noch schneller voran. Die ersten von der Tollwutzentrale eingeleiteten Impfversuche 1978 im Wallis waren hingegen erfolgreich: es gelang damit, das Rhonetal abzudichten. Von da an wurden in verseuchten Gebieten 2-mal jährlich Köder (Hühnerköpfe) mit lebend-abgeschwächtem Impfstoff ausgelegt. Andere europäische Länder folgten bald diesem Beispiel. Es brauchte aber fast 20 Jahre hartnäckiger Bemühungen, bis die Schweiz 1996 von der Tollwut befreit wurde.

Die Tollwut ist im letzten Jahrhundert keineswegs aus dem Nichts entstanden. Bereits 2200 v. Chr. stand auf den Gesetzestafeln von Eshnunna (Irak): «Wenn ein Hund toll ist und die Behörden haben den Besitzer informiert – wenn dieser den Hund nicht einsperrt – wenn der Hund einen Mann beisst und dessen Tod verursacht – so soll der Besitzer 40 Schekel Silber zahlen.» Louis Pasteur führte 1885 die Tollwut-Impfung ein. Ein Knabe namens Joseph Meis-

ter wurde von einem tollwütigen Hund gebissen. Die Spritze mit Rabies-Impfstoff rettete ihm das Leben. Heute ruht die postexpositionelle Prophylaxe (PEP) auf drei Säulen: (1) Rasche Reinigung und Desinfektion der Wunde mit viel Wasser, Seife und Desinfektionsmittel, (2) passive Immunisierung mit Tollwut-Hyperimmunserum, (3) aktive Immunisierung mit Rabies-Impfstoff. Wenn die Viren während der relativ langen Inkubationszeit abgefangen werden, bevor sie in die Nervenzellen gelangen, gelingt es fast immer, die Erkrankung zu verhindern. Sobald die Viren in den Nervenzellen sind (einige Tage vor den ersten Symptomen), ist es unweigerlich zu spät.

3 CHIKUNGUNYA, EINE NEU AUFGETRETENE ZOOSE

Im April 2005 trat auf der Insel La Réunion im Indischen Ozean eine Krankheit auf, die von grippeähnlichen Symptomen begleitet war, vor allem Fieber und Gliederschmerzen. Im Unterschied zur Grippe gingen die Gliederschmerzen bei vielen Patienten nicht bald zurück, sondern sie blieben monatelang bestehen und entwickelten sich oft zu einer Art Polyarthrit. Auch Ausschläge, Hämorrhagien und Enzephalitis traten auf. Die Krankheit auf der entfernten Insel fand wenig internationale Beachtung, bis ab Dezember 2005 die Bevölkerung in Scharen erkrankte – fast ein Drittel war betroffen – und die Krankheit sich rasant ausbreitete, auf die Komoren, Mauritius, Madagaskar, Sri Lanka, Indien und weitere tropische Länder (POWERS und LOGUE, 2007).

Neu war der massive Ausbruch; die Krankheit selbst war keine Unbekannte. Der Erreger, das Chikungunya-Virus, wurde erstmals 1953 in Ostafrika isoliert. «Chikungunya» ist Suaheli für «der gebückt geht» und bezieht sich auf die chronischen Gliederschmerzen. Seither traten grössere und kleinere Ausbrüche in tropischen Ländern Afrikas und Asiens auf, unterbrochen von jahrelangen Pausen. In Afrika ist die Krankheit vorwiegend eine Zoonose (Abb. 4), indem sie von Primaten via Moskitos auf Menschen übertragen wird (silvatischer Zyklus). In Asien läuft die Übertragung vorwiegend zwischen Moskito und Mensch ab (urbaner Zyklus). Das ist vor allem bei grosser Bevölkerungsdichte möglich, so erlitt Bangkok in 1962 und 1991 eine Epidemie. Von Insekten oder Spinnenartigen (z. B. Zecken) übertragene Viren werden als Arboviren (arthropod-borne viruses) bezeichnet. Solche findet man in verschiedenen Virusfamilien.

Das Chikungunya-Virus gehört zur Familie der Togaviren, Gattung Alphavirus, wie das in Abb. 1 erwähnte Sindbis-Virus sowie mehrere Pferdeenzephalitisviren, die auch Menschen infizieren können (CHEVILLON et al., 2008). Das Chikungunya-Genom ist eine einzelsträngige RNA von knapp 12000 Nukleotiden. Seit 2005 wurden die Nukleotidsequenzen zahlreicher Virusisolate bestimmt und Stammbäume erstellt, um die Herkunft und Übertragungswege der Viren aufzuklären. Besonders aufschlussreich ist eine Mutation (A226V) im viralen Hüllprotein E1, welche die Vermehrung des Virus im Darm von Tiger-Moskitos (*Aedes albopictus*) 100-fach verstärkt (DE LAMBALLERIE et al., 2008). Ohne diese Mutation vermehrt sich das Virus in anderen, eher nachtaktiven und tierliebenden Mosquito-Arten. Tiger-Moskitos sind den ganzen Tag aktiv, stechen bevorzugt Menschen und haben sich ausserdem in den letzten Jahren von ihrem ursprünglichen Standort in Südostasien massiv ausgebreitet (ENSERINK, 2008). Man findet sie nun in grossen Teilen der USA, in Mittelmeerländern wie Italien und Spanien, aber auch im Tessin. Schuld ist der Handel mit gebrauchten Reifen. Solche werden in riesiger Zahl monatelang im Freien gelagert, füllen sich mit Wasser und sind ein ideales Biotop für Moskitos. Deren Eier werden dann mit den Reifen rund um den halben Erdball transportiert.

Im Sommer 2007 brach das Chikungunya-Fieber in Italien in der Gegend von Ravenna aus; es erfasste rund 300 Personen, bevor es zum Stillstand kam. Die Abklärung ergab, dass ein Tourist das Virus mit der A226V-Mutation aus Indien mitgebracht hatte, und dass für die lokale Verbreitung genügend Tiger-Moskitos vorhanden waren – sie fliegen nur etwa 200 Meter weit. Auch im folgenden Jahr trugen verschiedene heimkehrende Touristen das Virus in sich, doch kam es zu keinen weiteren Ausbrüchen in Europa. Entweder war der Fall von Ravenna aussergewöhnlich (etwa wegen hoher Viruskonzentration im Blut des Touristen), oder die Schutzmassnahmen wurden inzwischen verbessert. Notwendige Massnahmen sind: sofortige

Absonderung der Patienten, damit sie nicht gestochen werden; Schutz der umliegenden Bevölkerung vor Moskitos; Reduktion der Mosquito-Population durch Beseitigung von Brutstätten oder mit Hilfe von sterilen Männchen.

Übertragungszyklus mit neuem Vektor, neuem Wirt
Tiger Mosquito (*aedes albopictus*) bevorzugt Menschen

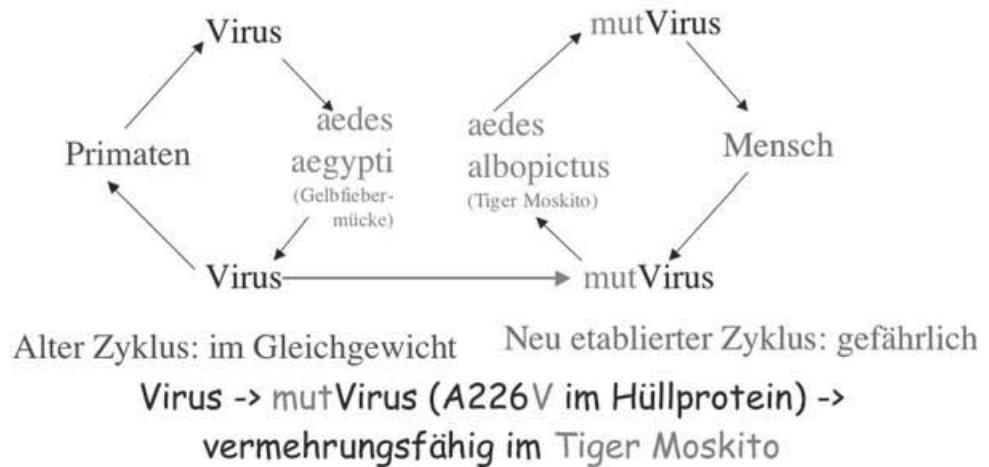


Abb. 4. Chikungunyavirus: silvatischer (links) und urbaner (rechts) Transmissionszyklus.
Fig. 4. Chikungunya virus: silvatic (left) and urban (right) cycle of transmission.

4 EBOLA UND MARBURG, GRAVIERENDE, ABER LOKAL BESCHRÄNKTE ZOONOSEN

Von März bis Juli 2005 dauerte der Ausbruch eines hämorrhagischen Fiebers, das im Norden von Angola, im Busch an der Grenze zum Kongo, über 200 Todesopfer forderte. Das waren mehr als 80% aller Erkrankten, darunter viele Kinder und auch Pflegepersonal. Zur Identifikation des Erregers wurden Blut- und Gewebeproben in ein Hochsicherheitslabor nach Atlanta, USA, geschickt. Man fand wie erwartet krumme fadenförmige Gebilde aus der Familie der Filoviren. Eher unerwartet handelte es sich aber nicht um Ebolavirus, das in diesem Teil Afrikas schon früher aufgetreten war, sondern um das bisher auf Ostafrika beschränkte Marburgvirus. Beide Viren sind wegen ihrer hohen Letalität gefürchtet (MAHANTY und BRAY, 2004). Zum Glück werden sie nur bei relativ engem Kontakt zwischen Menschen übertragen, so dass Ausbrüche auf lokale Gebiete Afrikas beschränkt bleiben. Ebola ist der Name eines kleinen Flusses im Kongo. Marburg ist allerdings kein afrikanischer Name, sondern bezieht sich auf die erstmalige Beschreibung des Virus 1967, als in Marburg, Frankfurt und Belgrad gleichzeitig Laborpersonal erkrankte. Es hatte

sich an einer Lieferung von grünen Meerkatzen aus Uganda infiziert.

Bereits damals war klar, dass Filoviren Zoonosen verursachen. Bis heute nicht völlig geklärt ist aber die Frage nach dem Ursprung dieser Viren und nach dem Wirtservoir (FELDMANN et al., 2004). Sie ist schwierig zu beantworten, weil die Krankheit sporadisch und in sehr unzugänglichen Gebieten auftritt, und weil es viel Mut und Idealismus braucht, sie im Feld zu erforschen. Im Labor werden Filoviren jedoch in ungefährliche Teile zerlegt und mit molekularbiologischen Methoden untersucht.

Die ersten Ausbrüche mit Ebolavirus wurden 1976 verzeichnet. Seither zeigte sich die Krankheit in einem Dutzend Ausbrüchen, alle in Afrika zwischen dem 10. nördlichen und 10. südlichen Breitengrad. Ebolavirus war auf den tropischen Regenwald beschränkt und trat in drei genetischen Typen auf, benannt nach den «Epizentren» Zaire, Sudan und Elfenbeinküste. Das lässt vermuten, dass für jeden Virustyp ein separates Reservoir existiert. Wo versteckt sich das Virus? Es besteht der gut begründete Verdacht, dass Menschen sich an Affenfleisch (Bushmeat) infizieren. Affen und Halbaffen sind für Ebolavirus sehr empfänglich und erkranken so schwer wie der Mensch. So haben Ebolaviren grosse Gorilla-Bestände in Parks von Gabun und Kongo dezimiert. Aber gerade deshalb sind Affen wohl nicht das ursprüngliche Virusreservoir, es muss eine andere Tierart sein, die das Virus ohne Schaden über lange Zeit beherbergt. Diese Tierart – vielleicht ein Beutetier von Affen – konnte noch nicht identifiziert werden.

Verglichen mit Ebolavirus trat Marburgvirus seltener auf, als einheitlicher Typ, und in eher trockenen Gebieten. Ein massiver Ausbruch 1998–99 erfolgte im Kongo nahe der Grenze zu Uganda und Sudan. Die meisten Betroffenen hatten dort in illegalen Goldminen gearbeitet oder waren Familienangehörige. Das liess auf Fledermäuse als Virusreservoir schliessen. In der Tat sind Fledermäuse imstande, das Virus zu vermehren, ohne krank zu werden. Ein lückenloser Beweis konnte aber wegen der oben erwähnten Schwierigkeiten, noch verstärkt durch Kriegswirren im Kongo, nicht erbracht werden.

5 H5N1-INFLUENZA, TIERSEUCHE ODER ZOOSE?

Die «Vogelgrippe» war 2005–2006 in aller Munde. Inzwischen ist es um sie wieder still geworden, weil die befürch-

tete weltweite Epidemie (Pandemie) noch nicht eingetreten ist (SCHWYZER und HOOP, 2006). Über die Hintergründe wurde in dieser Gesellschaft schon früher berichtet¹. Der Erreger der klassischen Geflügelpest, wie die «Vogelgrippe» unter Fachleuten heisst, ist ein Influenza-A-Virus. Diese Viren gehören zur Familie der Orthomyxoviren und infizieren vorwiegend Vögel, Schweine, Pferde und Menschen (GRIOT et al., 2006). Obwohl jede Wirtsspezies ihr eigenes Influenzavirus hat – beim Menschen ist es das wohlbekannte Grippevirus –, sind Infektionen einer fremden Wirtsspezies gelegentlich möglich. So wird der Weg eines Influenzavirus von Wildvögeln über Hausgeflügel zum Schwein und als Zoonose zum Menschen postuliert (Abb. 5).

Das Influenza-A-Virus trägt zwei Proteine in seiner Lipidhülle, das Hämagglutinin (H) und die Neuraminidase (N), welche beide in zahlreichen Subtypen vorkommen. Bis jetzt sind 16 Subtypen von H und 9 von N bekannt. Die Information für H und N steckt in einzelnen RNA-Genom-Segmenten, die sich in den Viren reassortieren können. Deshalb sind grundsätzlich alle Kombinationen von H1–16 mit N1–9 möglich. Bestimmte Kombinationen, so H5N1, H7N3 oder H9N2, sind speziell pathogen für Vögel. Innerhalb eines Subtyps, z. B. H5N1, beobachtet man wiederum zahlreiche Stämme, die unterschiedlich pathogen sind. So spricht man von «high pathogenic avian influenza» (HPAI). Die Variabilität ist auf eine hohe Mutationsrate zurückzuführen; sie erschwert auch die Entwicklung von Impfstoffen, die immer wieder den neuen Strukturen angepasst werden müssen.

Es sind speziell die HPAI-Stämme von H5N1-Influenza, welche die Öffentlichkeit beschäftigen. In Hong Kong starb 1997 ein Kind an einer ungewöhnlich fulminanten Grippe. Die Untersuchung ergab, dass der Erreger ein geflügel-spezifisches H5N1-Influenzavirus war und dass das Kind sich direkt an infiziertem Geflügel angesteckt hatte. Auf die gleiche Weise steckten sich weitere 17 Menschen an, wovon 5 starben. Die Seuchenpolizei schritt ein; die Märkte mit Lebendgeflügel wurden gesperrt, und über 1,3 Mio. Vögel wurden getötet. In Hong Kong hatten diese Massnahmen Erfolg.

Eine neue Welle der «Vogelgrippe» ging 2002 von China aus und erfasste ab 2003 grosse Teile Südostasiens (ZHAO et al., 2008). Sie wurde bis heute trotz grossen Anstrengungen nicht gestoppt. Festzuhalten ist, dass es immer noch in erster Linie eine Geflügelkrankheit ist. Bis 2008 mussten über 240 Mio. Vögel getötet werden. Für die betroffenen

¹ Christian Griot, Vortrag in der NGZ am 22. 10. 2007.

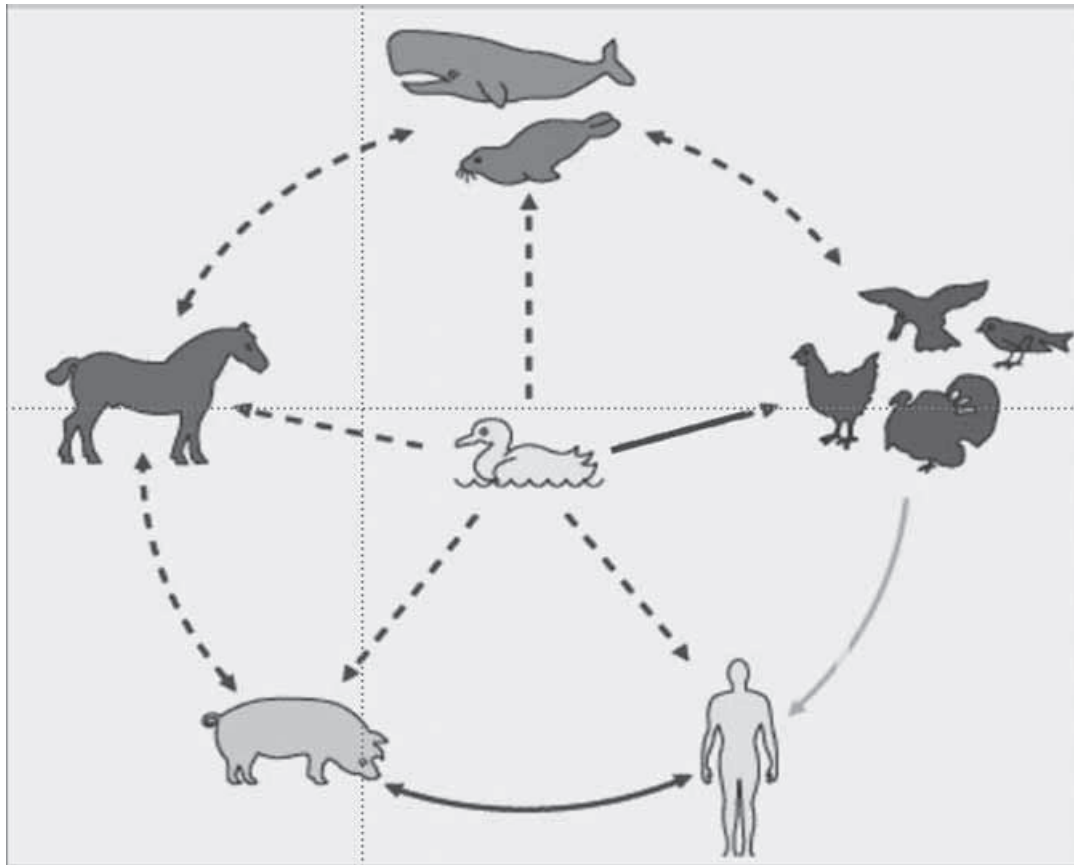


Abb. 5. Übertragungswege zwischen Tier und Mensch für Influenza-A-Viren.

Fig. 5. Pathways of influenza A virus transmission between animals and humans.

Länder wie Indonesien, Vietnam, China, Thailand ist das schlimm, weil das Geflügel eine wichtige Nahrungsbasis ist. Vom infizierten Geflügel geht jedoch auch eine Bedrohung für die Menschen aus. Gemäss WHO-Statistik sind von 2003 bis heute 387 Menschen an H5N1-Influenza erkrankt und 245 gestorben. Praktisch alle hatten sich direkt an krankem Geflügel infiziert. Gelingt es, die klassische Geflügelpest auszumerzen – dafür gibt es inzwischen Impfprogramme –, so sollte auch die Gefahr für die Menschen gebannt sein. Allerdings ist aus Indonesien (Nordsumatra) ein Fall bekannt geworden, wo eine Frau H5N1-Influenza von Geflügel erworben, dann aber an andere Familienmitglieder weitergegeben hatte, die offenbar nicht mit Geflügel in Kontakt waren. Damit rückt der Übertragungsweg von Mensch zu Mensch näher in den Bereich der Möglichkeit. Zugleich breitet sich auch die klassische Geflügelpest, begünstigt durch Handel und Tourismus, sowie durch Vogelzug, nach Westen aus. Für eine Entwarnung ist es deshalb

zu früh. Jedoch kann niemand sagen, ob und wann wieder eine Influenza-Pandemie ausbrechen wird.

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE SCHWEIZ

Tollwut. Die Schweiz ist seit 1996 dank einem hervorragenden Impfprogramm frei von Tollwut. Allerdings müssen wir wachsam bleiben. Im Jahr 2003 wurde in Genf ein Findlingshund, der nahe der französischen Grenze gefunden worden war, von einer Familie adoptiert. Im Juli wurde beim Tier Tollwut festgestellt. Molekulare Analyse des Virusisolates zeigte, dass das Virus und damit der Hund selber aus Nordafrika stammen musste². In solchen Fällen ist die Beobachtungsgabe des Tierarztes gefordert. Wichtig ist auch, dass die tierärztliche Ausbildung gefährliche, aber ausgerottete Erreger nicht vernachlässigt. Zur Minimierung des Risikos der Einschleppung von Fällen aus dem Ausland wurde von der Schweiz – noch vor der EU – eine

² Mitteilungen BVet, 20/03 vom 2. 10. 2003.

strenge, moderne Einfuhrregelung für Hunde und Katzen aus Tollwut-Risikoländern nach dem Modell von Schweden und Norwegen erlassen.

Die Bekämpfung von Tollwut in Asien und Afrika ist eine globale Herausforderung. Gute Human-Impfstoffe existieren, aber arme Länder können sie nicht bezahlen. Paradox ist, dass allein in Indien jährlich über eine Million postexpositionelle Prophylaxen durchgeführt werden. Die bessere Lösung wäre konsequente Impfung aller Hunde. Alle bisherigen Projekte³ zur nachhaltigen Lösung des Problems in den ärmsten Regionen der Welt scheiterten aus folgenden Gründen. Nur ein Teil aller Hunde können eindeutig einem Besitzer zugeordnet werden. Da diese Besitzer vorwiegend mausarm sind, kann auch kein strenges Gesetz erlassen werden, welches sie zwingt, Geld für die Impfung des Hundes auszugeben, das sie nicht einmal für kranke Kinder aufbringen können. Andererseits müsste eine Lösung für die herrenlosen Hunde gefunden werden. Naheliegender wäre ein Vorgehen wie bei den Wildtieren mit Tollwut-Ködern. Die dazu verwendeten lebend-abgeschwächten Impfstoffe sind aber gerade in diesen Gegenden mit dem Risiko einer ungewollten Infektion von Menschen behaftet, da dort Krankheiten weit verbreitet sind, die Immunschwäche verursachen. Eine Lösung wird wohl erst realistisch im Rahmen einer stetigen Entwicklung dieser Länder aus der Armut heraus.

Chikungunya ist bisher in der Schweiz erst in einem Einzelfall 2006 aufgetreten. Da die Tiger-Moskitos sich jedoch in der Schweiz etabliert haben, ist ein grösserer Ausbruch wie in Ravenna denkbar. Wichtig sind die diagnostischen Instrumente für die Früherkennung von importierten Fällen und die Abschirmung vor Moskitos. Die Bundesämter für Umwelt und Gesundheit (BAFU und BAG) haben kürzlich zusammen mit dem Kanton Tessin ein Projekt Tiger-Moskito lanciert⁴. Dies nicht nur im Hinblick auf die mögliche Übertragung des Chikungunya-Virus, sondern auch des Dengue-Virus aus der Familie der Flaviviren, welches auf die gleiche Art verbreitet wird und ebenfalls schon in Italien gefunden wurde. Dengue ist das weltweit grösste Arbovirus-Problem; eine Million Infektionen werden jährlich gemeldet und ein Vielfaches davon bleibt ohne Meldung. Die Symptome reichen von mildem Fieber bis zu schweren Hämorrhagien (Blutungen) und Schock.

Marburg- und Ebolaviren werden wohl weiterhin auf die tropischen Gebiete Afrikas beschränkt bleiben. Ein Auftreten in der Schweiz ist nur denkbar beim Import von

Primaten, was sich durch Tests vermeiden lässt, oder bei der Rückkehr von Reisenden aus Endemiegebieten. Ein Marburg- oder Ebolapatient ist zu isolieren, und das Pflegepersonal ist zu schützen. Eine weitere Gefahr ist überall auf der Welt möglich: Einsatz des Virus als Terrorwaffe. Um dagegen gerüstet zu sein, werden seit 2001 die Filoviren intensiver studiert, und Impfstoffe werden entwickelt (GEISBERT et al., 2008). In Afrika ist die Tragödie der AIDS-Epidemie unvergleichlich grösser als die relativ seltenen Filovirus-Ausbrüche. Verbesserte Gesundheitsversorgung im Hinblick auf AIDS könnte aber auch gegen Filoviren Verbesserungen bringen (BAUSCH et al., 2008).

Influenza. Die klassische Geflügelpest brach letztmals 1930 in einem Schweizer Betrieb aus. Dass die Schweiz ein volles Menschenalter von dieser Seuche verschont blieb, ist guter Hygiene, konsequenter Überwachung und Meldepflicht zu verdanken. Etwas Glück ist wohl auch dabei, mussten doch andere europäische Länder trotz vergleichbaren Massnahmen Ausbrüche hinnehmen, so Italien 1999 mit Verlusten von 13 Mio. Hühnern und Truten. Im Oktober 2005 erreichte das H5N1-Virus Osteuropa und im Februar 2006 die Schweiz, was zum temporären Verbot der Freilandhaltung in der ganzen Schweiz im Winterhalbjahr 2005/2006 führte sowie zu weniger restriktiven, auf Seengebiete beschränkte Massnahmen in Folgejahren. So liess sich bis heute vermeiden, dass das H5N1-Virus in die Population von rund 8 Mio. Schweizer Nutztieren eindrang. Wachsamkeit ist weiterhin angebracht.

Jedes Jahr erkranken rund 200000 Menschen in der Schweiz an der saisonalen Grippe, 1000–5000 werden hospitalisiert und 400–1000 sterben an den Folgen. Der Erreger war bisher nie H5N1-Influenzavirus, sondern Influenza A vom Typ H1N1, H3N2 sowie Influenza B. Gegen diese Typen sind Impfstoffe verfügbar, die jedes Jahr aktualisiert werden und besonders für Risikogruppen empfohlen werden. Pandemien mit einer viel höheren Morbidität und Mortalität sind 1918, 1957 und 1968 aufgetreten. Voraussetzung für eine Pandemie ist, dass ein neuartiges, dem menschlichen Immunsystem unbekanntes Virus auftritt, dass es krank macht und dass es leicht von Mensch zu Mensch übertragen wird. Solange die letzte Voraussetzung nicht erfüllt ist, geht vom H5N1-Virus keine Pandemie-Gefahr aus. Ebensogut könnten uns Influenzaviren anderer Subtypen überraschen. Um für jeden Fall so gut wie möglich vorbereitet zu sein, hat die Schweiz einen Pandemieplan ausgearbeitet⁵.

³ Mitteilung von Reto Zanoni, Tollwutzentrale.

⁴ Mitteilung von Georg Karlaganis, BAFU.

⁵ www.bag.admin.ch

Wer ist in der Schweiz für Zoonosen zuständig? Neben dem Bundesamt für Veterinärwesen (BVET), das jedes Jahr einen Zoonosebericht herausgibt, dem Nationalen Influenza-Zentrum in Genf und den bereits erwähnten Bundesämtern BAG und BAFU sind es drei Institute, die sich der Veterinär-Virologie widmen. Das Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Mittelhäusern BE verfügt über einen Hochsicherheitstrakt, wo nicht nur Zoonosen wie H5N1-Influenza studiert werden, sondern auch Viren, welche für Tiere hochansteckend, aber für den Menschen ungefährlich sind (z. B. Maul- und Klauenseuche sowie Blauzungenkrankheit). Das Institut für Veterinärvirologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern beherbergt die Tollwutzentrale, befasst sich aber unter anderem auch mit der bovinen Virusdiarrhöe und dem 2008 angelaufenen Programm zur Ausmerzung des Erregers. Das Virologische Institut der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich untersucht Herpesviren (das Arbeitsgebiet des Verfassers), Retroviren (bovine Leukose), Papillomaviren sowie Viruserkrankungen von Zoo- und Wildtieren.

7 DANK

Für kritische Durchsicht des Artikels und wertvolle Anregungen danke ich Reto Zaroni (Tollwutzentrale, Institut für Veterinärvirologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern), Christian Griot (Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe, Mittelhäusern BE), Werner Wunderli (Nationales Influenza-Zentrum, Genf) und Georg Karlaganis (Bundesamt für Umwelt).

8 LITERATUR

ACKERMANN, M., ENGELS, M., FRAEFEL, C., METZLER, A., SCHWYZER, M., SUTER, M. & TOBLER, K. 2002. Herpesviruses: balance in power and powers imbalanced. *Veterinary Microbiology* 86, 175–181.

BAUSCH, D.G., SPRECHER, A.G., JEFFS, B. & BOUMANDOUKI, P. 2008. Treatment of Marburg and Ebola hemorrhagic fevers: a strategy for testing new drugs and vaccines under outbreak conditions. *Antiviral Research* 78, 150–161.

CHEVILLON, C., BRIANT, L., RENAUD, F. & DEVAUX, C. 2008. The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. *Trends in Microbiology* 16, 80–88.

COLLINS, P.J., HAIRE, L.F., LIN, Y.P., LIU, J., RUSSELL, R.J., WALKER, P.A., SKEHEL, J.J., MARTIN, S.R., HAY, A.J. & GAMBLIN, S.J. 2008. Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants. *Nature* 453, 1258–1261.

DE LAMBALLERIE, X., LEROY, E., CHARREL, R.N., TTSETSARKIN, K., HIGGS, S. & GOULD, E.A. 2008. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? *Virology J* 5, 33.

ENSERINK, M. 2008. Entomology. A mosquito goes global. *Science* 320, 864–866.

FELDMANN, H., WAHL-JENSEN, V., JONES, S.M. & STROHER, U. 2004. Ebola virus ecology: a continuing mystery. *Trends in Microbiology* 12, 433–437.

FLINT, S.J., ENQUIST, L.W., RACANIELLO, V.R. & SKALKA, A.M. 2008. Principles of Virology. ASM Press, Washington, D.C. 3rd ed. Vol. 1&2.

GEISBERT, T.W., DADDARIO-DICAPRIO, K.M., WILLIAMS, K.J., GEISBERT, J.B., LEUNG, A., FELDMANN, F., HENSLEY, L.E., FELDMANN, H. & JONES, S.M. 2008. Recombinant vesicular stomatitis virus vector mediates postexposure protection against Sudan Ebola hemorrhagic fever in nonhuman primates. *Journal of Virology* 82, 5664–5668.

GRIOT, C., EYNARD, F., HOOP, R., MATHYS, P., MATTER, H.C., STEFFEN, R. & WUNDERLI, W. 2006. Die Vielfalt der Influenzaviren. *Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich* 151, 81–90.

MAHANTY, S. & BRAY, M. 2004. Pathogenesis of filoviral hemorrhagic fevers. *Lancet Infectious Diseases* 4, 487–498.

POWERS, A.M. & LOGUE, C.H. 2007. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology* 88, 2363–2377.

SCHWYZER, M. & HOOP, R. 2006. Vogelgrippe – Aktuelle Ergänzungen. *Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich* 151, 107–111.

WOLFE, N.D., DUNAVAN, C.P. & DIAMOND, J. 2007. Origins of major human infectious diseases. *Nature* 447, 279–283.

ZHAO, Z.M., SHORTRIDGE, K.F., GARCIA, M., GUAN, Y. & WAN, X.F. 2008. Genotypic diversity of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *Journal of General Virology* 89, 2182–2193.

Überarbeitete und ergänzte Fassung des Vortrags in der NGZ vom 29.9.2008.

Korrespondenz: Prof. Dr. Martin Schwyzer, Virologisches Institut, Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 266A, CH-8057 Zürich. Mail: schwyzer@vetvir.uzh.ch