

GOTTFRIED BREM (HRSG.)

ZOONOTISCHE INFLUENZAVIREN
ERREGER ZWISCHEN BANALITÄT UND GLOBALER BEDROHUNG

Symposium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW)
am 29. und 30. März 2012 in Wien

ACADEMIA SCIENTIARUM AUSTRIACA
Classis mathematica et historico-naturalis

ACTA ET COMMENTATIONES 2

ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE

Zoonotische Influenzaviren Erreger zwischen Banalität und globaler Bedrohung

Symposium der Österreichischen Akademie
der Wissenschaften (ÖAW)
am 29. und 30. März 2012 in Wien

Wissenschaftliche Vorbereitung und Organisation:

Gottfried Brem

Mit 58 Abbildungen und 16 Tabellen

Verlag der
Österreichischen Akademie
der Wissenschaften



Wien 2013

ÖAW

Vorgelegt von w. M. GOTTFRIED BREM in der Sitzung am 12. Dezember 2013

Die Veranstaltung wurde unterstützt von der Christian Doppler Forschungsgesellschaft.



Umschlagbild:

Siehe Abb. 4 auf S. 31 Struktur der Influenza-A-Viren (nach KLENK, 2005)

Diese Publikation wurde einem anonymen, internationalen
Peer-Review-Verfahren unterzogen.

This publication has undergone the process of anonymous, international peer review.

Die verwendete Papiersorte ist aus chlorfrei gebleichtem Zellstoff hergestellt,
frei von säurebildenden Bestandteilen und alterungsbeständig.

Alle Rechte vorbehalten.

ISBN 978-3-7001-7597-1

Copyright © 2013 by
Österreichische Akademie der Wissenschaften
Wien

Druck und Bindung: Prime Rate kft., Budapest

<http://hw.oeaw.ac.at/7597-1>
<http://verlag.oeaw.ac.at>

Inhalt

MARSCH, Elisabeth: Grußwort..... 7

BREM, Gottfried: Zur (Tier)Medizin- und Pandemiegeschichte 9

I. Struktur und genetische Variation von Influenzaviren

CZUDAI-MATWICH, Volker und KLENK, Hans-Dieter: Influenza-A-Viren des Subtyps H5N1 – Determinanten von Wirtsbereich und Pathogenität unter besonderer Berücksichtigung der Polymerase 23

DORNFELD Dominik, GÖTZ Veronika und SCHWEMMLE Martin: Die Schwierigkeit aviärer Influenza-A-Viren der antiviralen Aktivität von humanem MxA zu entgehen 57

STECH Jürgen, VEITS Jutta, WEBER Siegfried, STECH Olga und METTENLEITER Thomas C: Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Influenzaviren..... 63

II. Epidemiologie, Diagnostik und Resistenz

HESS Michael: Zur Epidemiologie der klassischen Geflügelpest (Vogelgrippe)..... 71

BÜTTNER Mathias und NEUBAUER-JURIC A.: Influenza A bei Vögeln: Langzeit-Monitoring in Bayern 77

LEISER, Robert-Matthias, KLÜHR, Marco, LUGMAIER, Veronika, HEIDER, Alla, SCHWEIGER, Brunhilde, BOVIN, Nicolai KORTSHAGINA, Elena und BREM Gottfried: Sialoglyko Rezeptorstrukturen – ein neues Konzept für den diagnostischen Virusnachweis?..... 91

DUWE Susanne C. und SCHWEIGER Brunhilde: Resistenzen bei Influenzaviren..... 121

III. Influenzaviren als Zoonoseerreger

OSTERRIEDER Klaus: Influenzaviren bei Pferd, Hund und Katze –
Epidemiologie einmal anders 131

PUNYADARSANIYA Darsaniya, WINTER Christine, PETERSEN Henning,
RAUTENSCHLEIN Silke, HENNIG-PAUKA Isabel, SCHWEGMANN-WESSELS Christel
und HERRLER Georg: Influenzaviren auf dem Sprung vom Vogel zum Schwein:
Untersuchung mit differenzierten respiratorischen Epithelzelle 141

HARDER Timm und STARICK Elke: Schweineinfluenza – Schweine als Drehkreuz
der Influenzaviren..... 153

RITZMANN Mathias: Schweinegrippe aus der Sicht des Klinikers 167

IV. Prophylaxe, Schutzimpfungen und therapeutische Konzepte

LUDWIG Stephan: Molekulare Signalkaskaden 179

GRASSAUER Andreas: Antivirale Polymere – ein neues Konzept zur
prophylaktischen und therapeutischen Intervention 193

KRAMMER Florian und PALESE Peter: Neue Strategien für die Vakzinierung..... 205

Grußwort

Elisabeth MARSCH, Leiter Abt. B/11 Bundesministerium für Gesundheit
(Wien)

Aviäre Influenza...Geflügelpest...als Tierärztin und Leiterin der Abteilung für Tierseuchenbekämpfung im Bundesministerium für Gesundheit erinnere ich mich noch sehr gut an „die Zeit davor und danach“... Gemeint mit dieser Zeit ist das Frühjahr 2006, in welchem das Auftreten der Aviären Influenza in Haus- und Wildgeflügelbeständen in weiten Teilen Europas für Besorgnis und Krisenstimmung gesorgt hat.

Waren die Aktivitäten im Herbst und Winter 2005 durch das Auftreten von H5N1 Fällen bei Wildvögeln außerhalb des Gebietes der Europäischen Union geprägt, so veränderte sich Anfang 2006 durch Ausbrüche von H5N1 zuerst in Griechenland, dann in Kroatien und Slowenien sowie in Österreich – hier zum Glück nur im Wildvogelsektor- die Ausgangslage dramatisch.

Neben den wirtschaftlichen Aspekten war es vor allem die potentielle Gefährdung von Menschen, die - angefeuert durch sensationsgierige Medienberichte - den Grund für das immense öffentliche Interesse darstellte.

Die Zahl der Ausbrüche, das zoonotische Potential und die damit zusammenhängenden Befürchtungen einer möglichen Pandemie führten eben „danach“ zur verstärkten Weiterentwicklung von Präventiv-, Überwachungs- und Bekämpfungsmaßnahmen, Erstellung von Diagnosehandbüchern und verstärkter Forschungstätigkeit, über deren Ergebnisse wir auch heute in diesem Symposium hören werden.

In diesem Sinne darf ich auch im Namen des Herrn Bundesministers Alois Stöger dieser Veranstaltung viel Glück und Erfolg wünschen.

Zur (Tier)Medizin- und Pandemiegeschichte

Gottfried BREM ML, wM ÖAW (Wien)

Ich freue mich sehr, Sie alle heute und hier begrüßen zu dürfen. Insbesondere gilt mein herzlicher Gruß und Dank den Vortragenden und Moderatoren der nächsten zwei Tage. Ich bin glücklich, ein so zahlreich besetztes – und überwiegend jungliches - Auditorium willkommen heißen zu können. Für Insider ist es offensichtlich: hier handelt es sich um unsere Studierende der Veterinärmedizinischen Universität. Sie haben sich, trotz aktuell laufender Studienverpflichtung, fast in Semesterstärke, entschieden, für zwei Tage in die Akademie der Wissenschaft zu wechseln. Ich bin sicher, sie werden es nicht bereuen, verspreche Ihnen interessante, lehrreiche Vorträge und erwarte gute Gespräche in den Sitzungen und Pausen. Haben Sie keine Hemmungen. Nutzen Sie beherzt die rare Gelegenheit des herdenhaften Auftretens von Koryphäen auf dem Gebiet der Virologie im Allgemeinen und der Influenza im Besonderen, um Fragen zu stellen und zwanglos Antworten bekommen zu können. Die vorgesehenen Diskussionszeiten, die Kaffee und Teepausen und vor allem der Heurige heute Abend, zu dem Sie alle herzlich eingeladen sind, eignen sich dafür besonders. Apropos Heuriger, erinnern Sie sich: Wien ist die einzige Hauptstadt der Welt, innerhalb derer Grenzen nennenswert Wein nicht nur getrunken, sondern auch an- und ausgebaut wird. Insofern bieten wir im wahrsten Sinn alles originär für ein zünftiges Symposium im engeren und weiteren Sinn.

Fast alle von Ihnen sind heute zum ersten Mal in diesen Räumen bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften zu Gast. Deshalb sei mir ein kleiner historischer Exkurs über Einrichtung und Tagungsort gestattet. Gottfried Wilhelm Leibniz (1646 – 1716), der universale wissenschaftliche Geist des ausgehenden 17. und beginnenden 18. Jahrhunderts und Zeitgenosse von Isaac NEWTON (1643 - 1727), war einer der wichtigsten Vordenker der frühen Aufklärung. In den Jahren 1688, 1690, 1700, 1702 und 1712 bis 1714 besuchte er Wien und bei kaiserlichen Audienzen trug er weitreichende Pläne vor. Er regte die Errichtung einer Akademie der Wissenschaften in Wien nach dem Vorbild der Royal Society (ab 1660) in England und der Académie des Sciences (1666) in Frankreich an. Wie der Chronist berichtet, wurde ihm wohlwollende Aufmerksamkeit zuteil. Im Klartext: das Kaiserhaus hat ihn nicht für voll genommen bzw. seine Anregungen wurden wohl aus Geldmangel ignoriert. Wenn dem nicht so gewesen wäre, wäre die ÖAW heute 150 Jahre älter.

Das Schicksal, ignoriert zu werden, bleibt Vertretern der Wissenschaft bei Gesprächen mit heutigen Bildungspolitikern über Budgetfragen oft genug auch nicht erspart.

Dass es übrigens nicht an Leibniz gelegen hatte zeigten seine Verhandlungen, die er mit dem späteren König Friedrich I. zur Gründung einer Preußischen Akademie der Wissenschaften geführt hat. Diese wurde im Jahr 1700 in Berlin gegründet und Leibnitz fungierte als erster Präsident dieser Akademie.

Die Entstehung der ÖAW hatte leider, selbst unter Maria Theresia, die auf dem Bildungssektor sonst so viel fortune besaß, kein Glück. Ab 1810 hat sich der berühmte Orientalist Joseph Freiherr von Hammer-Purgstall um die Gründung einer Akademie bemüht. Hammer-Purgstall könnte einigen bekannt sein. Ist er doch derjenige, der die „Geschichten aus Tausend und eine Nacht“ übersetzt hat. Erst eine Bittschrift von zwölf namhaften Gelehrten aus dem Jahr 1837 führte nach zehn Jahre langen Beratungen dann endlich zur Gründung der "Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien" durch ein kaiserliches Patent vom 14. Mai 1847. Hammer-Purgstall wurde der erste Präsident der Akademie und im Jahr 1857 erhielt die als Gelehrtenesellschaft und Hort wissenschaftlicher Freiheit geschaffene Institution als ständigen Sitz die alte Universitätsaula im Zentrum von Wien. Dieses Haus hatte über 100 Jahre die Wiener Universität beherbergt und dies ist der Ort, an dem Sie sich jetzt befinden. Hier umweht uns der Hauch der Geschichte, ging doch von diesem Viertel 1848 die Revolution in Wien aus.

Das Gebäude war 1753-1755 nach den Plänen des französischen Architekten Jean Nicolas Jadot erbaut worden und ist somit mehr als 100 Jahre älter als die Institution, die es jetzt beherbergt. Ursprünglich ausgemalt hat den Saal der Italiener Gregorio Guglielmi nach dem Programm seines Landsmannes, Pietro Metastasio. Das Programm hatte die ikonographische Darstellung der vier Fakultäten gefordert. Das heutige Aussehen des Deckenfresko ist eine Rekonstruktion, notwendig geworden nach einem Brand am 6. Feber 1961, der das Original zerstört hatte.

Im Zentrum des Freskos steht die Verherrlichung des Kaiserpaares (Franz I. Stephan von Lothringen und Maria Theresia), auf dessen Zuwendung die Wissenschaft angewiesen war. Von den damaligen vier Fakultäten interessiert uns heute besonders die der Medizin und ihr Motto „Ars tuendae et reparandae valetudinis" also „die Kunst, die Lebenskraft zu erhalten, zu bewahren und wiederherzustellen", sprich die Medizin als Reparaturkunst. Spontan mag irritieren, dass bei der Medizin nichts zu lesen ist von *scientia* und *investigatio*, zwei Kernbegriffen heutiger Medizin-Auffassung. Zur damaligen Zeit wurde die Wissenschaft vielmehr der Justiz (*Iusti atque iniusti scientia*) und die Erforschung der Philosophie (*Causarum investigatio*) zugeordnet.

Was den ersten Teil betrifft, die Erhaltung der Lebenskraft sprich Gesundheit, ist das durchaus eine sehr moderne Auffassung von der Heilkunst, auch der tierärztlichen, deren moderner Primat an Stelle der Wiederherstellung die Erhaltung der Gesundheit von Tieren ist. Der zweite Teil des Wahlspruches, die Wiederherstellung der Lebenskraft durch Reparatur, findet sich heute perfekt repräsentiert in der Transplantationsmedizin. Vermissen dürfen wir, was heutzutage sonst noch der Medizin zugeordnet wird, aber letztendlich ist unter der „Ars tuendae et

reparandae valetudinis" alles schön zusammengefasst, wenn wir die Betonung auf die Kunst legen und uns daran erinnern, dass sich Kunst von Können herleitet.

Die ältere und gewichtigere Schwester der Tiermedizin, die Humanmedizin, ist auch historisch von weit größerer Bedeutung. Als Gründungsmitglied der Alma Mater Rudolphina, der zweitältesten Universität im ehemaligen Heiligen Römischen Reich, ist die am 12. März 1365 gegründete medizinische Fakultät bereits im Mittelalter eine weithin anerkannte Instanz in Fragen des Gesundheitswesens. Sie wurde bei Streitigkeiten zwischen Badern, Hebammen und Grundherren als Schlichtungsstelle angerufen.

Zu Zeiten Maria Theresias erlangte die Wiener Medizin durch die Berufung des Holländers Gerard van Swieten internationale Bedeutung. Van Swieten legte den Grundstein zur "Ersten Wiener Medizinischen Schule", in der auch Maximilian Stoll, Anton von Störck oder Leopold Auenbrugger, der Entdecker der Perkussion, lehrten und forschten. Basierend auf weit zurückreichenden Traditionen wurde die Medizinische Ausbildung am Krankenbett, heute als „bedside teaching“ neu erfunden, schon damals zur pragmatisierten Methode.

Im Jahre 1784 übersiedelten die Mediziner ins Allgemeine Krankenhaus, das sich zu einem wichtigen Forschungszentrum entwickelte. Im Laufe des 19. Jahrhunderts begründeten Ärzte wie Ignaz Semmelweis, der Überwinder des Kindbettfiebers, die „Zweite Wiener Medizinische Schule“. Grundlagenwissenschaften in der Medizin und Spezialisierung wurden vorangetrieben, es entstanden die weltweit ersten Haut-, Augen- und Hals-Nasen-Ohren-Kliniken, in denen wohl auch schon Influenza behandelt und Virologie gelehrt wurde.

Neben der altwürdigen und erfolgreichen Medizin stand die „Viechdoktorei“ wie eine nachgeborene kleine schmutzige, einen berufstypischen leichten Hautgout verströmende, Schwester. Das Wissen um die Heilung kranker Tiere war zwar schon seit der Antike gesammelt und mündlich weitergegeben worden, aber die ersten tiermedizinischen Schulen entstanden – im Vergleich zur Medizin – relativ spät. Begonnen hatte es vor gut 250 Jahren im absolutistischen Frankreich: 1762 in Lyon und 1765 in Alfort.

Auch für die Tiermedizin in Wien gilt, dass quasi der Krieg der Vater ist. Die damaligen Armeen waren nichts ohne gesunde Pferde und anhaltend gesunde Pferde konnte man nur haben, wenn es genügend qualifizierte Veterinäre gab. Gleichzeitig waren diese auch nötig, um gegen die bedrohenden Tierseuchen zu kämpfen, die die landwirtschaftliche Produktion und damit auch die Ernährungsgrundlage der Armeen gefährdeten.

Der erwähnte Mediziner Gerard van Swieten, der Begründer der ersten Wiener Medizinischen Schule, war es denn auch, der, zusammen mit zwei Feldmarschallen, die Gründung einer k.k. Pferde- Curen- und Operationsschule anregte. Wie so vieles in Österreich geht auch die Gründungsgeschichte unserer Universität auf Maria Theresia zurück. Am 24. März 1765 ordnete sie die Gründung der, wie wir heute wissen, weltweit dritten aber ersten Veterinärschule im deutschsprachigen Raum an. Das Gründungsdatum liegt 400 Jahre nach der

Gründung der ersten medizinischen Fakultät in der Alma Mater Rudolfina im Jahr 1365. Vor zwei Jahrhunderten, im Jahr 1812, drohte der neuen Schule als Folge der napoleonischen Kriege das Aus. Das Ende konnte nur abgewendet werden durch Angliederung an die Universität Wien und insofern befanden sich dann für ein halbes Jahrhundert beide medizinischen Fakultäten an derselben Universität in Wien, so wie sie heutzutage beide selbständige Universitäten sind.

Zur Hochschule wurde unsere Veterinärerschule, die über 200 Jahre im 3. Wiener Bezirk beheimatet war, erst 1897, ihre Unabhängigkeit erhielt sie 1905 und das Promotionsrecht 1908. Die Planungen, unsere Alma mater zu übersiedeln, reichen zurück in die letzten Jahre des Kaiserreichs vor den ersten Weltkrieg. Zumindest wurde die Übersiedelung immerhin dann im Jahr 1996, also noch im letzten Jahrhundert abgeschlossen. Aber es hat sich rentiert: ausgestattet mit der modernsten und größten veterinärmedizinischen Bildungsstätte in Europa verfügt die Veterinärmedizinische Universität Wien über Ressourcen, um die sie nicht nur in Deutschland beneidet wird.

Der Begriff Virus leitet sich vom lateinischen *virus* = „das Gift“ ab und wurde zum ersten Mal vom Medizinschriftsteller Cornelius Aulus Celsus im ersten Jahrhundert vor Christus verwendet. Er bezeichnete den Speichel, durch den Tollwut übertragen wurde, als „giftig“ und hat damit intuitiv absolut richtig gelegen, sowohl was das krankmachende Agens, das Tollwutvirus, wie auch den Übertragungsweg, den virusbehafteten Speichleintrag beim Biß, angeht. Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurde der Term Virus dann für Krankheitserreger benutzt, die kleiner sind als Bakterien.

Viren stehen bekanntlich zwischen belebter und unbelebter Materie, sie verfügen nicht über die nötigen Enzyme und Stoffwechselprodukte für eine eigenständige Vermehrung, außerhalb lebender Zellen existieren Viren nur als inaktive Makromoleküle. Viren müssen Wirtszellen infizieren, um sich zu vermehren. Aus einem infizierenden Virus können mit dem Eindringen des Virus Tausende von Nachkommen entstehen. Erstmals nachgewiesen wurden Viren 1892 von Dmitrij I. Iwanowsky, der Tabakmosaikviren als mikroskopisch kleine Teilchen entdeckte, die der amerikanische Biochemiker Wendell Stanley dann 1935 kristallisierte und von denen er nachwies, dass sie nur aus RNA und einem Proteinhülle bestehen. RNA-Viren besitzen ein einzigartiges Vermehrungssystem, denn ihre RNA kann sich unabhängig von einer DNA verdoppeln.

Neue Krankheitsfälle entstehen, wenn Viren von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Mensch übertragen werden. Viele Viren, wie auch die Erreger von Grippe, werden durch Tröpfcheninfektion übertragen. Viruserkrankungen sind endemisch oder epidemisch, d.h., sie treten in großen Wellen auf und befallen dann Tausende von Menschen. Ein klassisches Beispiel für eine epidemische Viruserkrankung ist das alljährliche weltweite Vorkommen von Grippeerkrankungen.

Die Bekämpfung viraler Infektionskrankheiten stellt eine große Herausforderung für die medizinische Wissenschaft dar. Derzeit gibt es für Virusinfektionen keine

völlig zufrieden stellenden Behandlungsmöglichkeiten, da die meisten Arzneimittel, die Viren zerstören, auch Zellen schädigen.

Insgesamt haben Viren mehr Menschen das Leben gekostet als alle diversen Kriege zusammen. Manchmal wurden durch Kriegseinwirkung geschwächte Populationen Opfer von Pandemien, manchmal haben Pandemien die Folgen der Kriegshandlungen potenziert. Die spanische Grippe hat weit mehr Todesopfer gefordert als der 1. Weltkrieg, Kriegs- und Infektionsgeschehen haben sich gegenseitig in furchtbarer Weise befördert.

Die einzig wirksame Möglichkeit, einer Virusinfektion vorzubeugen, ist die Schutzimpfung. Zahlreiche antivirale Impfstoffe wurden für Mensch und Tier entwickelt. Die Immunisierung mit einem (Virus) Impfstoff regt das körpereigene Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an.

Der Begriff Pandemie setzt sich aus den griechischen Wortteilen *pān* = „alles“ und *dēmos* = „Volk“ zusammen und bezeichnet demnach etwas, das *pan demos* = „das ganze Volk“ trifft. Unter Pandemie versteht man eine länder- und kontinentübergreifende Ausbreitung einer Krankheit, die im Gegensatz zur Epidemie, der zeitlichen und örtlichen Häufung einer Krankheit in einer menschlichen Population, nicht beschränkt ist.

Bei historischen Pandemien trifft man weniger schnell auf Influenza, aber sehr schnell auf Pest, Cholera und Pocken. Influenza hatte in frühen Jahrhunderten nicht den Schrecken wie Pest. Ein Blick auf die großen Pestpandemien der Geschichte zeigt deren Bedeutung. Es gab die

- Antoninische Pest (165–180), die aber vielleicht auch eine Pockenpandemie war, und die im Römischen Reich etwa fünf Millionen Tote forderte,
- die erste Justinianische Pestpandemie, ausgebrochen 541, forderte bis ins 8. Jahrhundert im Mittelmeerraum in zwei Jahrhunderten Millionen Todesopfer,
- die zweite Pestpandemie (Schwarzer Tod, 1347–1352) kam aus Zentralasien, breitete sich über ganz Europa aus und forderte ein Drittel der damaligen Bevölkerung, also etwa 25 Millionen Tote,
- die dritte Pestpandemie von 1896 bis etwa 1945, mit weltweit rund 12 Millionen Toten.

Ab dem 18. Jahrhundert hatten dann die Virus-Pocken die Bakterien-Pest als schlimmste Krankheit abgelöst und galten als Leitseuche dieser Zeit. Jedes neunte Kind starb noch vor dem zehnten Lebensjahr an dieser Infektion, insgesamt wird geschätzt, dass jedes Jahr 400.000 Menschen an Pocken starben. Maria Theresia, die von 1717 bis 1780 gelebt hat, gebar 16 Kinder. Nur 10 haben sie überlebt, zwei starben an Pocken, auch sie selbst erkrankte an Pocken und wäre beinahe daran gestorben. Gerettet hat Maria Theresia jener van Swieten, den sie 1745 als Leibarzt nach Wien geholt hatte. Er soll für seine erfolgreichen Bemühungen u.a. das durchaus fürstliche Gehalt von umgerechnet 200.000 Euro erhalten haben.

Das Pockenvirus hat auch die seit dem Mittelalter berühmte Habsburger Heiratspolitik durcheinander gebracht. *Bella gerant alii, tu felix Austria nube* („Mögen andere Kriege führen, du glückliches Österreich, heirate“). Maria Theresia, die mit der Verheiratung ihrer Töchter Allianzpolitik betrieb, musste mehrfach ihre Pläne ändern, weil zwei dieser Töchter an den Pocken starben und eine dritte durch die Pesterkrankung völlig verunstaltet wurde.

Die Schutzimpfung gegen Pocken reicht weit in die Vergangenheit zurück. Bereits im zehnten Jahrhundert und früher gab es in China Erkenntnisse über eine mögliche Pockenimpfung: Ihre Geschichte begann dort mit der Erfahrung, dass bei gesunden Menschen, in deren Haut oder Nasenschleimhaut man Sekret aus den Hautveränderungen von Pockenkranken einbrachte, Pocken einen weniger starken Verlauf zeigten. Diese Form der als *Variolation* bezeichneten Schutzimpfung hielt 1674 auch in Europa Einzug.

Maria Theresia wurde zu einer Vorkämpferin dieser umstrittenen Impfung gegen die Pocken. Entgegen der Hoffnungen blieb in der Monarchie und vor allem in den Provinzen das Impfverfahren der *Variolation* - eine Impfung mit menschlichem Blattersekret - äußerst unpopulär. Nachlässigkeit und Dilettantismus führten hier häufig zum Scheitern der nicht ungefährlichen Pockenprävention.

Die Grundlage für die heute erreichte weltweite Ausrottung der Pocken bildet die Entdeckung des Engländers Edward Jenner, dem es 1796 gelang, eine wirksame Schutzimpfung gegen die Pocken zu entwickeln. Er beobachtete die Pockenkrankheit bei Rindern (Kuhpocken) und verwendete die aus den Kuhpockenblasen gewonnene Flüssigkeit zur Impfung. Jenner bezeichnete sein Verfahren als *vaccination* (abgeleitet von lateinisch *vacca* = „die Kuh“).

Die erste weltweit öffentliche Impfstation gegen die Pocken eröffneten im Jahr 1802 in Berlin der preußische König Friedrich-Wilhelm III. (1777 bis 1840) und seine Frau Luise (1777 bis 1813) unter dem Namen Königlich-Preußisches Schutzblattern-Impfinstitut. Durch die weltweite Einführung der Pockenschutzimpfung konnte diese Krankheit in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts schließlich weltweit ausgerottet werden.

Nach diesem Erfolgsmodell der Bekämpfung und Ausrottung der viral bedingten Pocken nun zur Influenza. Eine ansteckende, akute Erkrankung der Atemwege wurde schon 412 v. Chr. von Hippokrates, dem griechischen Begründer der Medizin beschrieben. Eine erste bezeugte Pandemie stammt aus dem Jahr 1173. Die nächste gut beschriebene Pandemie trat 1580 auf. Sie verbreitete sich als eine „neue“ schreckliche Krankheit mit großer Geschwindigkeit. Von Osten her - aus Asien über Russland kommend - streckte das rätselhafte epidemische Fieber europaweit Arme und Reiche, Junge und Alte, Starke und Schwache binnen Tagen oder gar Stunden nieder. Die Zeitgenossen, deren Erinnerung an immer wieder aufkeimende Pestepidemien frisch war, wissen die Krankheit nicht einzuordnen, fühlen sich aber in höchster Gefahr. „Das plötzliche hohe Fieber und die enorme Schwäche jagte den Menschen großen Schrecken ein“, sagt der

Saarbrücker Historiker BEHRINGER (2006), dem zufolge es im Schnitt drei bis sechs weltweite Grippe-Ausbrüche pro Jahrhundert gab.

Der heutige Name „Influenza“ stammt aus dem italienischen und bedeutet „Einfluss“. Er hat nichts zu tun mit fließenden Nasen – sonst wäre ja ital. *Beccuccio* = „Ausfluss“ zutreffender. Influenza leitet sich vielmehr ab von der bis ins Mittelalter vorherrschenden medizinisch-astrologischen Vorstellung, alle Krankheiten seien durch bestimmte Planetenstellungen beeinflusst (also *coeli influenza*: Einfluss der Gestirne, himmlische Einflüsse). Später wurde auch der Kälte ein Einfluß zugeschrieben (*Influenza di freda*), da man die Krankheit in der Regel in den kalten Jahreszeiten auftreten sah (KILBOURNE 1987).

Etwa zur gleichen Zeit nannten die Franzosen die Krankheit "la grippe". Das Wort ist seit dem 18. Jahrhundert bezeugt und eine volkssprachliche Bezeichnung. Die wörtliche Bedeutung ist „Grille, Laune“. In der Schweiz ist bereits im 16. Jahrhundert „Grüppi“ für einen epidemischen Schnupfen belegt, dann 1788 in München: „Kryps“ und 1789 im russischen „chrip“ was so viel bedeutet wie Heiserkeit. Als Grippe zog sie in den deutschen Sprachraum ein, bis dahin hatte sie mehr als 30 verschiedene Namen und Bezeichnungen, die u.a. vom „hirntobendem Fieber“ (1580) über die „neue Brustkrankheit“ (1602) und „Spanischer Ziep“ (1580) bis zur „Galanterie-Krankheit“ und - wegen der heftigen Kopfschmerzen - „Kürbiskrankheit“ reichten.

Ein Bericht aus einer österreichischen Tageszeitung aus dem Jahre 1889 stellt anschaulich dar, wie man sich so ein Grippegeschehen Ende des 19. Jahrhunderts vorzustellen hat und welche Vorstellungen über das Wesen der Krankheit damals vorlagen:

„Die Influenza breitet sich aus. In Wien, wo der erste Fall Ende des vorigen Monats auftrat, soll die Krankheit bereits den Charakter einer rapid um sich greifenden Infektionskrankheit angenommen haben. Im Wiener Allgemeinen Krankenhause gibt es keine Klinik und Abteilung, wo das Wartepersonal von Influenzafällen frei wäre....In Russland hat sich die Influenza über das ganze Reich ausgebreitet. In Petersburg und Moskau wurden über 300000 Menschen davon befallen. Die Influenza greift überaus rapid um sich, wie dies von keiner anderen Krankheit, selbst Cholera und gelbes Fieber gesagt werden kann. Sie gibt sich, wie der russische Professor Dr. Filatoff schildert, vor allem durch das Fiebern des Körpers, durch heftige Kopfschmerzen, vorzüglich im Schädel und im Bereiche des sinus frontalis und durch die Steigerung der Körperwärme kund. Als eines der besten Mittel gegen die Influenza empfiehlt ein russischer Arzt den Absud vom Salbei, welcher glasweise, unter Beimischung einiger Tropfen des stärksten Cognacs getrunken wird. Die Krankheit ist nach Prof. Nothnagel in Wien unzweifelhaft eine Bakterienkrankheit; sie verbreitet sich nicht durch ein Contagium, sondern mittels Miasmen durch die Luft.“

Bei einer Influenzaepidemie oder „Grippewelle“ werden 10 bis 20 Prozent einer Bevölkerung infiziert, aber die Ausbrüche bleiben lokal begrenzt. Auch in Grippejahren ohne Pandemie stirbt eine Vielzahl von Menschen an dieser

Krankheit oder ihren Folgen. Bei Pandemien verbreiten sich die Viren rasch und mit Infektionsraten von bis zu 50 Prozent über den ganzen Globus. Auslöser ist immer ein neuer Subtyp des Influenza-A-Virus, der auch durch eine Antigenshift, also eine Durchmischung von humanen und aviären Gen-Segmenten, entstehen kann. Eine solche Durchmischung von Vogelgrippe- und humanen Influenzaviren kann beispielsweise im Schwein stattfinden („Schweinegrippe“), wenn diese Tiere Träger beider Viren sind.

In den letzten hundert Jahren ereigneten sich große Influenzapandemien:

- Spanische Grippe (1918 – 1920), weltweit 500 Millionen Kranke und 25 bis 50 Millionen Tote, Subtyp A/H1N1
- Asiatische Grippe (1957), eine Million Tote, Subtyp A/H2N2
- Hongkong-Grippe (1968), 700.000 Tote, Subtyp A/H3N2
- Russische Grippe (1977/78), 700.000 Tote, Subtyp A/H1N1 (Fallzahlen und Klassifikation als Pandemie umstritten)
- Schweinegrippe (2009), 18.449 bzw. 203.000 Tote, Subtyp A/H1N1 (als Pandemie umstritten)

Hinsichtlich der Zahl der Opfer war allerdings die Pandemie zum Ende des 1. Weltkrieges ohne Gleichen. In den Jahren 1918 und 1919 starben weltweit 20 bis 40 Millionen, vielleicht sogar 50 Millionen Menschen an der so genannten Spanischen Grippe.

Als Erregerreservoir wurde schon sehr früh über das Schwein spekuliert, der wissenschaftliche Nachweis gelang aber erst sehr viel später, als in asservierten Gewebeproben von Grippeopfern das Hämagglutinin dieses "Spanish-Flu-Virus" frühen Schweineinfluenza-Stämmen zugeordnet werden konnte (TAUBENBERGER et al. 1997). Bei der "Asiatischen Grippe" von 1957/1958 und der „Hongkong-Grippe“ von 1968-1970 war es vermutlich Wirtschaftsgeflügel. Es starben weltweit jeweils ca. eine Million Menschen. Nach dem Auftreten einer Pandemie kommt es häufig zu Epidemien, die durch in ihren Oberflächenstrukturen veränderte Nachkommen (Antigen-Drift) des Pandemie-Virus ausgelöst werden. Verwandte "Nachfolge-Viren" der letzten Pandemie-Viren (z. B. seit 1968 "Hongkong" (Influenza-A-Virus Subtyp H3N2) und seit 1977 "USSR" (Influenza-A-Virus Subtyp H1N1) zirkulieren daher heute noch.

Besondere Brisanz könnte die so genannte Vogelgrippe vom Subtyp Influenza A/H5N1 gewinnen, die ohne jedes Zutun des Menschen von Zugvögeln verbreitet werden kann. Sollten die A/H5N1-Viren mutieren, so dass sie von Mensch zu Mensch übertragen werden können, erwarten einige Experten ein Schreckens-Szenario.

Auf einem Influenza-Fachkongress in Wien wurde im Oktober 2006 berichtet, dass mehr als 95 Prozent aller Impfstoffe in nur neun Ländern produziert werden, was bedeutet, dass 86 Prozent aller Menschen in Ländern leben, die selbst keine Produktionskapazitäten besitzen. In der Folge begannen elf weitere Länder mit dem Aufbau oder der Inbetriebnahme entsprechender Fertigungsanlagen.

Auf Influenza kann man sich verlassen, sie hat viele Gesichter und alle sind in der einen oder anderen Weise erschreckend. Hier nur drei Beispiele aus der jüngeren Vergangenheit:

- Es gibt Diskussionen darüber, ob ein Experiment, bei dem das für Menschen sehr gefährliche H5N1 Virus *in vitro* so verändert worden ist, dass es - auf dem Luftweg - hoch ansteckend zwischen Menschen übertragbar ist, publiziert werden darf
- Laut finnischer Gesundheitsbehörde soll es einen Zusammenhang zwischen der Applikation des Impfstoffes Pandemrix und einer Erkrankung an Narkolepsie geben.
- Impfstoffe aus der letzten Schweine-Pandemie im Wert von mehreren hundert Millionen Euro, die in Europa nicht zum Einsatz kamen, wurden wegen Ablauf der Haltbarkeit vernichtet.

Wenn man zum Zynismus neigt, könnte man konstatieren, dass Influenza die erste Pandemie ist, die sich über Medien und Internet verbreitet hat. Hierbei moderierte und publizierte Szenarien haben sich mehr oder weniger verselbständigt. Die Angst vor der Pandemie war ebenso ansteckend wie der Erreger selbst.

Aber es wird auch daran gearbeitet, das Internet für die Seuchenbeobachtung einzusetzen. Im Rahmen einer Art digitaler Rasterfahndung, konzipiert und entwickelt vom und für das US Heimatschutzministerium, werden täglich 250 Millionen Tweets auf verdächtige Inhalte untersucht, öffentliche Facebook Nachrichten und Blogs kommen noch dazu. Nigel Collier am Nationalen Institut für Informatik in Japan sucht nach diesem Prinzip nicht nach Terroristen, sondern versucht die Ausbreitung von Krankheiten zu verfolgen. Google registriert bereits seit Jahren, wer, wann, wie oft und wo nach Grippe oder Grippesymptomen googelt und leitet daraus eine Karte möglicher Epidemierherde ab. Collier will in seinem Biocaster-Projekt diesem Problem mit linguistischer Ontologie zu Leibe rücken. Die Schweinegrippe erwies sich als schwieriger Kandidat, weil sich die Krankheit langsam von Land zu Land ausbreitete aber insgesamt hatten die von Biocaster errechneten Warnungen ermutigende Übereinstimmungen mit Daten der US-Seuchenbehörde geliefert.

Als zünftiger Tierzüchter und Biotechnologe bin ich kein Influenza-Spezialist. Abgesehen von banalen persönlichen Kontakten mit dem Virus, die Menschen in meinem Alter im Laufe ihres Lebens nun mal hinter sich haben, gab es für mich zwei wissenschaftliche Kontakte mit dem Phänomen Influenza. Der erste liegt ein Vierteljahrhundert zurück. 1985 hatten wir in München mit einem Wachstumshormon-Genkonstrukt gezeigt, dass man auch bei Nutztieren durch DNA-Mikroinjektion Transgene generieren kann. Die parallel erzeugten Riesenmäuse haben uns noch lange beschäftigt, aber bei Nutztieren haben wir ein Thema gesucht und kamen dabei auf Versuche zur Verbesserung der Krankheitsresistenz. In diesem Bereich hatte die konventionelle Tierzucht nichts Zielführendes zustande gebracht. Für den Gentransfer erschien es uns sehr spannend, zu versuchen, die

Mx-Gen vermittelte Influenzaresistenz von Mäusen auf Schweine zu übertragen. Auf Vermittlung von Kollegen Winnacker kamen wir in Kontakt mit Charles Weissmann und seiner Arbeitsgruppe und damit mit dem Mx-Gen!

Als ich damals Weissmann in seinem Labor in Zürich besuchte, war er durchaus inspiriert von der Idee, transgene Schweine zu machen. Er hat mich, den jungen Tierzüchter aus München, mit der Bemerkung „der macht Gentransfer beim Schwein“ in seinem Labor herumgereicht wie einen Exoten, uns aber mit allen Klonen und Genen versorgt, die wir brauchten. Was wir im Einzelnen damals angestellt haben, darüber wird heute Nachmittag Kollege Müller, der in München einer meiner ersten Doktoranden war, sprechen. Vorwegnehmend sei hier nur gesagt, dass wir es zwar geschafft haben, eine mit drei verschiedenen Genkonstrukten eine Reihe von verschiedenen Mx-transgenen Schweinen zu generieren, aber influenzaresistente Schweine haben wir nicht erreicht (MÜLLER et al. 1992). Damals war unsere Frustration groß. Heute wissen wir wenigstens, warum es nicht funktionieren konnte und - wie es vielleicht - doch gehen könnte. Aber, und das sage ich vor allem, weil wir so viele Studierende im Auditorium haben, mittelfristig hat uns der fehlende Mx Erfolg nicht geschadet!

Etwas mehr als 20 Jahre später habe ich dieses vermaledeite Virus nochmals „angefasst“. Dieses Mal verfolgten wir einen gänzlich anderen Ansatz. Dieser zielte darauf ab, mit einem völlig neuen Nachweisprinzip einen POC (point of care) Test für einen schnellen und unkomplizierten Nachweis im Feld zu entwickeln.

Grundlage des neuen Testprinzips sind die beiden Glykoproteine auf der Aussenseite der Influenzaviruspartikel, das Hämagglutinin und die Neuraminidase. Synthetisch hergestellte Rezeptorstrukturen sollen - quasi im Nachbau zellulärer Situationen - über spezifische Sialoglycostrukturen zur Bindung und Detektion von Influenzaviren Verwendung finden und sowohl den Nachweis aviärer und humaner wie auch die Differenzierung von niedrig- und hochpathogenen Influenzaviren ermöglichen. Kollege Leiser wird heute Nachmittag über den Stand dieser Untersuchungen berichten (siehe S. 89ff).

Bevor wir uns aber den Vorträgen zuwenden, habe ich die ehrenvolle Pflicht zu erfüllen, mich bei Herrn Dr. Ulrich Herzog vom Bundesministerium für Gesundheit sehr herzlich dafür zu bedanken, dass uns aus seinem Hause finanziell wohlwollende Unterstützung gewährt wird. Ich danke weiterhin den Sponsoren aus der Wirtschaft, an vorderster Stelle den großen Spendern und Firmen Böhlinger Ingelheim und IDT, sowie den kleineren Firmen marinomed, savira, eBioscience, Agrobiogen, Xenogenetik, sowie der Veterinärmedizinischen Universität und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW). Der ÖAW und ihrem Präsidenten Prof. Denk danke ich sehr herzlich für die Zustimmung zur Durchführung dieses Symposiums.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen, die bei der Vorbereitung und Durchführung tatkräftig mitgeholfen haben, an erster Stelle gilt dies für Frau Mag. Kathrin Spiesberger, die für alles verantwortlich und im Zweifel auch an allem schuld ist.

Ihnen allen danke ich, dass Sie gekommen sind und uns und unserer Thematik die Ehre Ihrer Aufmerksamkeit schenken.

Nun aber Glück auf und frisch ans Werk.
Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Literatur

- BEHRINGER, W., (2006). Grippe. in: Enzyklopädie der Neuzeit (EDN), Bd. 4
- KILBOURNE, E. D., (1987). Influenza. Plenum Medical Book Company, New York and London.
- MÜLLER, M., BRENIG, B., WINNACKER, E.-L. AND BREM, G., (1992). Transgenic pigs carrying cDNA copies encoding the murine MX1 protein which confers resistance to influenza virus infection. *Gene*, 121, 263-270.
- TAUBENBERGER, J.K., REID, A.H., KRAFFT, A.E., BIJWAARD, K.E., THOMAS G. AND FANNING, T. G., (1997). Initial Genetic Characterization of the 1918 'Spanish' Influenza Virus. *Science*, 275, 1793-1796.

O.Univ. Prof. DI Dr. Dr. habil. Drs.h.c. Gottfried Brem
Christian Doppler Labor für innovative Immuntherapie
Veterinärmedizinische Universität
Veterinärplatz 1
A-1210 Wien
Österreich
Tel.: +43 (0) 1/25077-5600
Fax: +43 (0) 1/25077-5690
e-Mail: gottfried.brem@vetmeduni.ac.at

I. Struktur und genetische Variation von Influenzaviren

