

## Alle Jahre wieder – die Grippe-Impfung

Der Mensch ist mit einer intelligenten Abwehr ausgestattet, die körperfremde Angreifer wie Bakterien oder Viren erkennt. Diese Abwehr wird Immunsystem genannt und kämpft kontinuierlich gegen Eindringlinge an und speichert die Informationen über die Krankheitserreger wie in einem Fahndungsfoto ab. Dieser Prozess erfolgt in mehreren Etappen. Zunächst erkennt das Immunsystem fremde Angreifer anhand bestimmter Eiweißmoleküle auf deren Oberfläche, die als Antigene bezeichnet werden. Dagegen bildet das Immunsystem wiederum komplexe Eiweißmoleküle (Antikörper), die die Eindringlinge bekämpfen und vernichten. Diese Antikörper werden in so genannten Gedächtniszellen gespeichert – wie die Fahndungsfotos in einer Kartei – sodass das Immunsystem die eindringenden Erreger schneller bekämpfen kann. Bei einer erneuten Ansteckung kann das Immunsystem darauf zurückgreifen und erkennt den Erreger sofort wieder. Auf diese Weise ist das Immunsystem in der Lage, sehr schnell auf einen Erreger zu reagieren und ihn zu vernichten, noch bevor es überhaupt zum Ausbruch der Krankheit kommt.

Durch Impfungen versucht man, die körpereigene Abwehr gezielt auf den Angriff bestimmter Erreger vorzubereiten und zu unterstützen. Dabei müssen die Impfstoffe möglichst optimal an den jeweiligen Erreger angepasst sein, die jedoch ganz unterschiedliche Infektionsstrategien haben.

Gegen viele Virus-Infektionen reicht schon eine einmalige Impfung aus, um die Krankheit gar nicht erst ausbrechen zu lassen, so z.B. bei den Masern. 1963 wurde ein Impfstoff gegen die Masern-Viren entwickelt und freigegeben, mit dem seither großräumig kleine Kinder geimpft werden. Masern kommen seit dem nur noch selten vor (Abb. 1).

Die Entwicklung von Impfstoffen gegen Grippe reicht ebenfalls bereits Jahrzehnte zurück. Im Gegensatz zu der einmaligen Masernimpfung im Kindesalter erfolgt allerdings jedes Jahr wieder im Spätherbst die Aufforderung, sich gegen Grippe impfen zu lassen, da jährlich in den Wintermonaten mit neuen Grippe-Erregern zu rechnen ist, die eine große Variabilität aufweisen und Grippe-Epidemien auslösen können (Abb. 2). Der jeweilige Grippe-Impfstoff wird jährlich auf Empfehlung der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) neu aus 3 verschiedenen Komponenten zusammengesetzt (u.a. einer Komponente gegen den Influenza-B Virus) (Tab. 1).

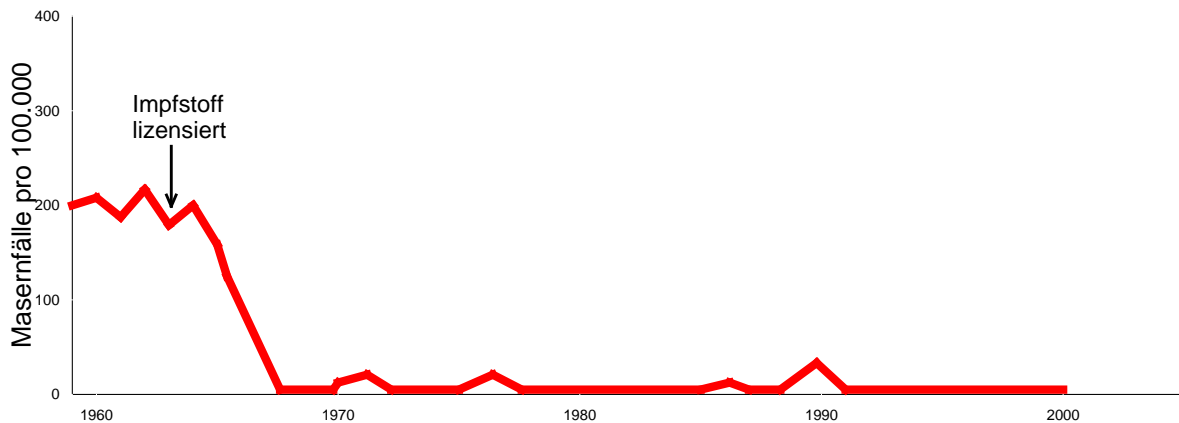


Abb. 1: Masernfälle seit 1960

(siehe auch: Madigan, M.T., Martinko, J.M. (2006): Brock, Mikrobiologie; 11. überarbeitete Auflage, Pearson Studium)

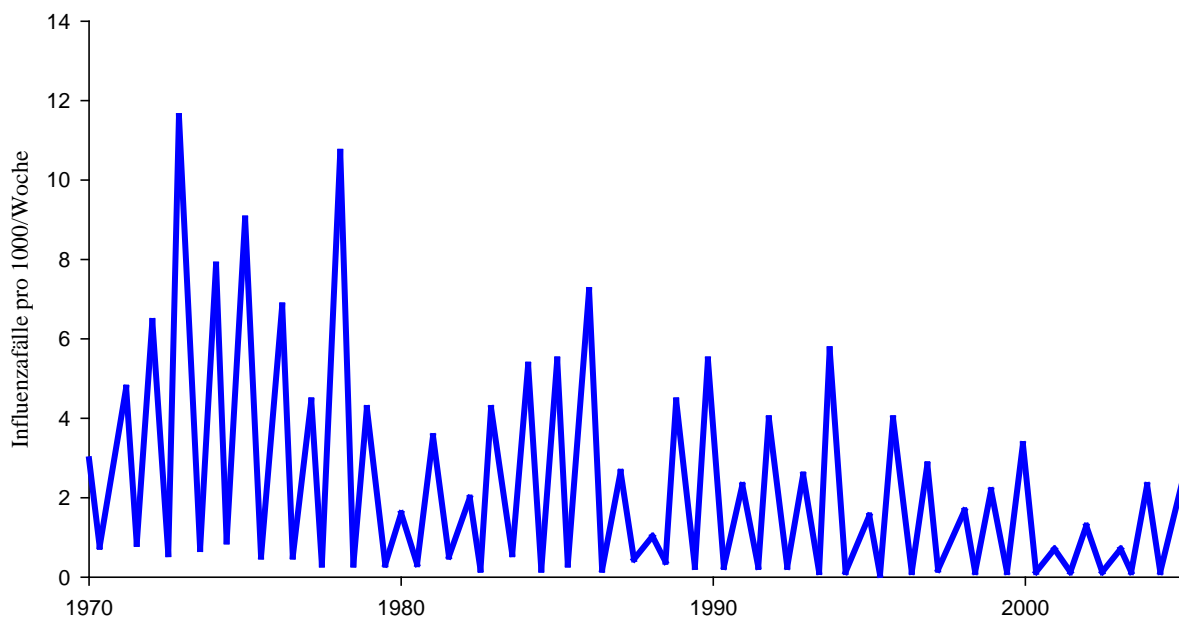


Abb. 2: Influenzafälle seit 1970

(siehe auch: [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o1733n18081.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1733n18081.html), Dezember 2008)

Tabelle 1: Grippe-Impfstoffe der letzten Jahre (nach WHO)

Saison	Empfohlene Influenza-Stämme für die Impfung
2005/06	ein Stamm, der A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ähnelt ein Stamm, der A/California/07/2004 (H3N2) ähnelt ein Stamm, der B/Shanghai/361/2002 ähnelt
2006/07	ein Stamm, der A/New Caledonia/20/99 (H1N1) ähnelt (unverändert) ein Stamm, der A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) ähnelt (ersetzt die alte H3N2-Komponente) ein Stamm, der B/Malaysia/2506/2004 ähnelt (ersetzt die alte B-Komponente)
2007/08	ein Stamm, der A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) ähnelt ein Stamm, der A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) ähnelt ein Stamm, der B/Malaysia/2506/2004 ähnelt
2008/09	ein Stamm, der A/Brisbane/59/2007 (H1N1) ähnelt ein Stamm, der A/Brisbane/10/2007 (H3N2) ähnelt ein Stamm, der B/Florida/4/2006 ähnelt

### Nomenklatur der Impfstämme:

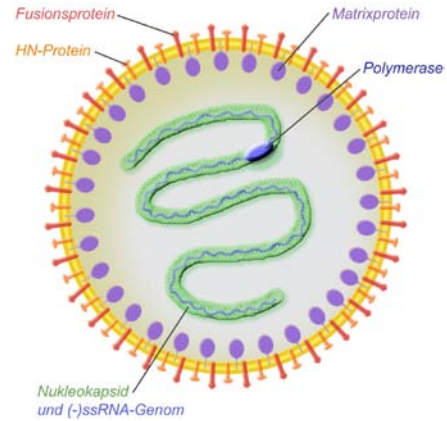
Neben dem Virus-Typ (Influenza-Virus A, B oder C) gibt man den Wirt an, aus dem der Erreger isoliert wurde, den geographischen Ort der Isolierung, die Nummerierung des Isolats, das Jahr und die Subtypen der Hämagglutinin (HA)- und Neuraminidase (NA)-Proteine. So lautet z.B. die Bezeichnung eines der ersten isolierten Influenza-A-Viren aus dem Schwein A/Swine/Iowa/15/30/(H1N1). Es wurde 1930 in Iowa als 15. Virus des Subtyps H1N1 isoliert. Wenn das Isolat aus einem Menschen gewonnen wurde, gibt man den Wirt nicht an.

## Steckbrief 1

### MASERN

#### Das Virus und seine Herkunft

Das Masernvirus gehört innerhalb der Paramyxoviren zu den sog. Morbilliviren. Masernviren haben eine von der Zellmembran abgeleitete Hülle, in der virusspezifische Oberflächenproteine eingelagert sind, das Hämagglutinin (H) und das Fusionsprotein (F). Im Nukleocapsid ist ein ca. 15900 Basen umfassender einzelner RNA-Strang zu finden, der für insgesamt 7 Proteine codiert, die für den Aufbau des Virions bzw. die Vermehrung der Virus-RNA notwendig sind. Im Gegensatz zu den Influenza-Viren kommen Masernviren ausschließlich beim Menschen vor,



© Gleiberg, 2007 ([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)) Licenced by: Creative Commons Attribution ShareAlike 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>)

nicht bei Tieren. Es besteht kein „tierisches Reservoir“ für die Masernviren wie bei den Inflenzaviren. Man vermutet aber, dass sich das Masernvirus durch Anpassung an menschliche Populationen aus einem nahe verwandten Virus, vielleicht dem Rinderpestvirus (RPV) entwickelt hat.

#### Die Infektion

Masern sind eine akute, hoch infektiöse Virusinfektion, die zu den sog. „Kinderkrankheiten“ gehört. Die Viren werden über die Luft verbreitet (Tröpfcheninfektion) und gelangen über die Atemwege in den Körper. In den meisten Fällen bleiben die Krankheits-Symptome (u.a. Fieber, Husten, Ausschlag) 7-10 Tage bestehen. Etwa 5 Tage nach Beginn der Infektion sind Antikörper gegen das Masernvirus im Blut nachweisbar. Im Verlauf einer Maserninfektion kann eine Reihe von Komplikationen auftreten, so dass die Erkrankung eine verhältnismäßig hohe Sterblichkeitsrate. Eine überstandene Maserninfektion hinterlässt eine lebenslange Immunität, so dass eine wiederholte Infektion mit Masern unwahrscheinlich ist.

#### Ausbrüche und Impfung

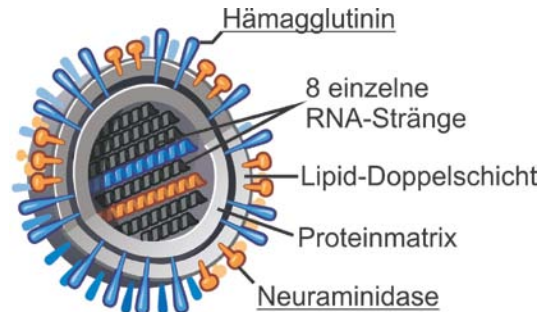
Obwohl Masern früher eine sehr weit verbreitete Kinderkrankheit waren, treten sie in den Industrieländern heutzutage nur noch in relativ isolierten Ausbrüchen auf. Dies ist einem großflächigen Impfprogramm zuzuschreiben, dass seit Mitte der 1960er Jahre durchgeführt wird. 1963 wurde ein Impfstoff zugelassen, der den Menschen gegen die Masernviren immunisiert. Im Allgemeinen wird eine Kombinations-Impfung durchgeführt, die gleichzeitig gegen die Infektionen mit Masernviren, Mumpsviren und Rötelviren schützt. In den USA konnte durch großräumige und intensive Impfkampagnen das Masernvirus gebietsweise nahezu ausgerottet werden (siehe Abb. 1).

## Steckbrief 2

### INFLUENZA

#### Das Virus und seine Herkunft

Das Influenza-Virus gehört zu den Orthomyxoviren. Das Genom besteht aus einzelsträngiger RNA in Form von insgesamt 8 Fragmenten, die von einer Hülle umgeben sind. Diese Hülle besteht aus einer Lipiddoppelschicht, in die Glycoproteine eingebettet sind, von denen besonders zwei Oberflächenproteine eine wichtige Rolle spielen, da sie für die Anheftung der Viren an die Wirtszelle zuständig sind:



© NIAID, verändert

Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N), die auch für die Bezeichnung des Virus maßgeblich sind. 16 verschiedene H- und 9 verschiedene N-Typen sind bisher bekannt. Insbesondere durch Mutationen in den Genen der Oberflächenproteine (Antigendrift, siehe Zusatzinformation) und Rekombinationen der Fragmente (Antigenshift, siehe Zusatzinformation) ist das Virus sehr variabel und unterschiedliche Kombinationen der Oberflächenproteine sind möglich.

Das Influenza-Virus stammt ursprünglich von wilden Wasservögeln. Diese bilden ein natürliches, tierisches „Reservoir“ (Sammelbecken) für alle Subtypen der Influenzaviren (H1-16, N1-9), die auch von Vögeln auf den Menschen übertragen werden können. Als humane Influenzaviren sind vornehmlich die Subtypen H1N1, H1N2, H2N2 und H3N2 bekannt. Andere Organismengruppen, die auch von Influenza-A-Viren infiziert werden, sind z.B. Pferde, Seehunde und Schweine.

(Erläuterungen zu Antigendrift und Antigenshift siehe Zusatzinformationen)

#### Die Infektion

Das Influenza-Virus wird durch Tröpfcheninfektion verbreitet und befällt zunächst die oberen Atemwege. Influenzavirusinfektionen können ohne Krankheitserscheinungen verlaufen oder zu schwerster Lungenentzündung mit tödlichem Ausgang führen. Die Krankheit beginnt plötzlich nach einer Inkubationszeit von 1-5 Tagen, je nach Virusmenge und der Abwehrfähigkeit des Betroffenen. Die meisten infizierten Personen entwickeln eine vorübergehende Immunität gegen das infizierende Virus, so dass es für einen Grippevirus mit ähnlichen antigenen Eigenschaften für die nächsten 2-3 Jahre unmöglich ist, eine Epidemie auszulösen.

#### Ausbrüche und Impfung

Die Infektion existiert in der menschlichen Bevölkerung als „endemische virale Seuche“ und es kommt in jedem Jahr zu Ausbrüchen, insbesondere im Spätherbst und im Winter. Die Antigendrift führt zu einem ständigen Unterlaufen der Immunität in der Bevölkerung und ist verantwortlich für das

---

Evolution im Zeitraffer – Die Grippe-Impfung (Aufgabe)

---

wiederholte Auftreten von Epidemien (Abb. 2), die meist in einem Zyklus von 2-3 Jahren auftreten. Weltweite Epidemien (sog. Pandemien) treten seltener, etwa alle 10-40 Jahre auf und sind das Ergebnis von Antigen shift.

Grippe-Epidemien lassen sich durch Impfung kontrollieren. Allerdings müssen die Grippeimpfstoffe jedes Jahr erneut auf den vorherrschenden Grippevirus angepasst werden.

## Aufgaben

1. Obwohl sich unser Immunsystem an eingedrungene Erreger erinnern kann und Antikörper bildet, erreichen wir durch eine einmalige Impfung keinen dauerhaften Schutz gegen den Influenza-Virus und auch eine bereits durchgemachte Influenza-Infektion bewirkt nur einen kurzzeitigen Immunschutz.  
Beschreiben Sie mit Hilfe von Steckbrief 2, auf welche Prozesse die Variabilität des Influenza-Virus zurückzuführen ist.
2. Der Steckbrief 2 (Influenza) beschreibt, dass bei den Influenzaviren alle Kombinationen aus 16 Hämagglutinin- und 9 Neuraminidase-Typen vorkommen können.
  - a. Betrachten Sie Tabelle 1 und stellen Sie fest, gegen welche Virus-Subtypen jedes Jahr immer wieder geimpft wird.
  - b. Warum wird nicht gegen alle Subtypen geimpft?
  - c. Warum werden in jedem Jahr unterschiedliche Isolate eines Virus-Subtyps ausgewählt?
3. Betrachten Sie die beiden Abbildungen 1 und 2. Im Falle der Masern wird seit 1963 im frühen Kindesalter geimpft, um einen lebenslangen Immunschutz zu erhalten. Gegen Influenza-Viren wird jedes Jahr aufs Neue geimpft.
  - a. Beschreiben und vergleichen Sie die Abbildungen 1 und 2.
  - b. Welche Hinweise könnten diese unterschiedlichen Erfolge der Impfungen auf mögliche unterschiedlichen „Strategien“, die der Evolution des Masernvirus und der des Influenza-A-Virus zugrunde liegen, geben? Betrachten Sie dabei besonders die Variabilität der Viren, die Anpassung und die Wirtsspezifität. (Nehmen Sie die Steckbriefe 1 + 2 zu Hilfe)
  - c. Welche Vor- und Nachteile haben diese Strategien von Influenza- und Masernviren für das Überleben der Viren?
4. Gegen die menschlichen Grippe-Viren gibt es ein jährliches Impfprogramm. Neben der Angst vor einer „normalen“ Grippe-Epidemie besteht besonders große Angst vor dem Ausbruch einer H5N1-Pandemie, also dem Überspringen des tödlichen Vogelgrippe-Virus H5N1 auf den Menschen und der Verbreitung zwischen den Menschen. Warum impft man die Menschen nicht schon vorsorglich gegen dieses Virus?
5. Erklären Sie, welche Unterschiede zwischen Masern- und Influenza-Viren die hohe Variabilität des Influenza-Virus gegenüber dem Masernvirus begründen.

## Lösungsvorschläge

### Aufgabe 1

*Influenza-A Viren zeichnen sich durch eine außerordentliche Fähigkeit zur genetischen Verwandlung und weisen damit eine hohe Variabilität auf. Sie können aufeinander folgende zufällige Mutationen ansammeln, durch die sich die Proteine des Virus allmählich in ihrer Struktur und ihren Eigenschaften verändern (Antigendrift). Fehler beim Kopieren der Erbinformation bewirken, dass die Oberflächenproteine Hämagglutinin und Neuraminidase durch Strukturveränderungen vom Immunsystem nicht mehr erkannt werden.*

*Zum anderen können Influenza-Viren durch Austausch von Genomsegmenten zwischen verschiedenen Virussubtypen ihre Eigenschaften auch in einem einzigen Schritt drastisch verändern (Antigen-Shift)*

### Aufgabe 2

*a. Die Subtypen H1N1 und H3N2 sind in jedem Jahr gleich*

*b. Nicht alle Influenza-Subtypen können bisher den Menschen infizieren. H1N1 und H3N2 sind auch in den großen Epi- und Pandemien für die Infektionen verantwortlich gewesen und nachweislich für den Menschen infektiös.*

*c. In den Impfstoff-Zusammenstellungen variieren die Isolate innerhalb der Subtypen, da hohe Mutationsraten (Antigendrift) der Oberflächenproteine zu stetigen Veränderungen führen.*

### Aufgabe 3

*b. Influenza-Viren besitzen im Gegensatz zu Masernviren eine höhere Variabilität (der Antigene); Masern-Viren sind im Gegensatz zu Influenza-Viren ausschließlich an den Wirt Mensch angepasst.*

*c. Vorteil Masernvirus: optimale Anpassung an den Wirt Mensch*

*Nachteil Masernvirus: konstante antigene Eigenschaften, Immunsystem des Wirtes (Mensch) kann sich optimal darauf einstellen (lebenslange Immunisierung); mögliche Ausrottung durch Entwicklung eines effektiven Impfstoffes (Sackgasse der Evolution!?)*

*Vorteil Influenza-Virus: variable antigene Eigenschaften machen es möglich, dass Immunsystem des Menschen immer wieder zu umgehen; es kann kein längerfristig wirksamer Impfstoff entwickelt werden, auch eine längerfristige Immunisierung des Wirtes Mensch ist kaum möglich, einfacheres Überspringen der Wirtsartgrenze (Vogel - Mensch) und damit weitere Verbreitung; breiter gefächerte Anpassungsfähigkeit*

*Nachteil Influenza-Virus: unterliegt stetig hohem Selektionsdruck durch das Immunsystem des Menschen*

### Aufgabe 4

*Bisher ist dem H5N1-Virus das Überspringen der Artgrenze vom Vogel zum Menschen und die Übertragung zwischen den Menschen nicht bzw. nur unter extremen Bedingungen gelungen (u.a. ist ein sehr enger Kontakt zwischen infiziertem Geflügel und dem Menschen Voraussetzung). Für eine erfolgreiche Anpassung an einen neuen Wirt und eine effektive Verbreitung innerhalb des neuen Wirtes Mensch wären noch Mutationen notwendig, die nicht vorhergesehen werden können (Zufall). Da die Veränderungen des Virus nicht vorhersagbar sind, kann auch kein prophylaktischer Impfstoff entwickelt werden, denn ein wirkungsvoller Impfstoff müsste dem Virus optimal angepasst werden.*



**Aufgabe 5**

*Das Masernvirus besitzt einen einzigen RNA-Strang, während das Influenza-Virus 8 RNA-Fragmente besitzt. Dadurch ist beim Influenza-Virus die Wahrscheinlichkeit der Rekombination und damit die Variabilität höher.*

*Das Masernvirus besitzt kein tierisches Reservoir (Masernviren sind endemische Parasiten des Menschen), so dass eine Impfung des Menschen das Virus ausrotten kann. Das Influenza-Virus hat ein natürliches Reservoir in Wildgeflügel, so dass eine erfolgreiche Ausrottung immer wieder durch mögliche neue Übertragungen von Tier zu Mensch unmöglich ist.*

**Literatur:**

Madigan, M.T., Martinko, J.M. (2006): Brock Mikrobiologie. Pearson Studium.

Modrow, S., Falke, D., Truyen, U. (2003): Molekulare Virologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2. Auflage.

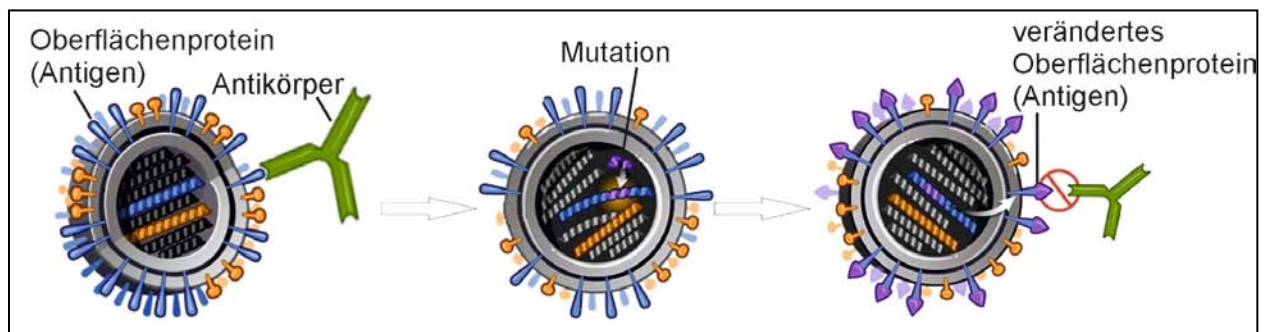
World Health Organization (WHO): [www.who.int](http://www.who.int) (Dezember 2008)

## Zusatzinformationen (Anti-)Gendrift

### Gendrift – ein Begriff mit verschiedenen Bedeutungen

Bei der hier vorliegenden Darstellung der Virusgenetik wird der Begriff Gendrift (Zufallsdrift) anders verwendet als in der Populationsgenetik. Als Zufallsdrift werden in der Populationsgenetik zufällige Veränderungen in den Allelfrequenzen bezeichnet, die insbesondere in kleinen Populationen einen großen Einfluss haben können. Zufallsdrift führt zu unvorhersehbaren Veränderungen im Genpool, die zur Fixierung des einen oder anderen Allels führen können.

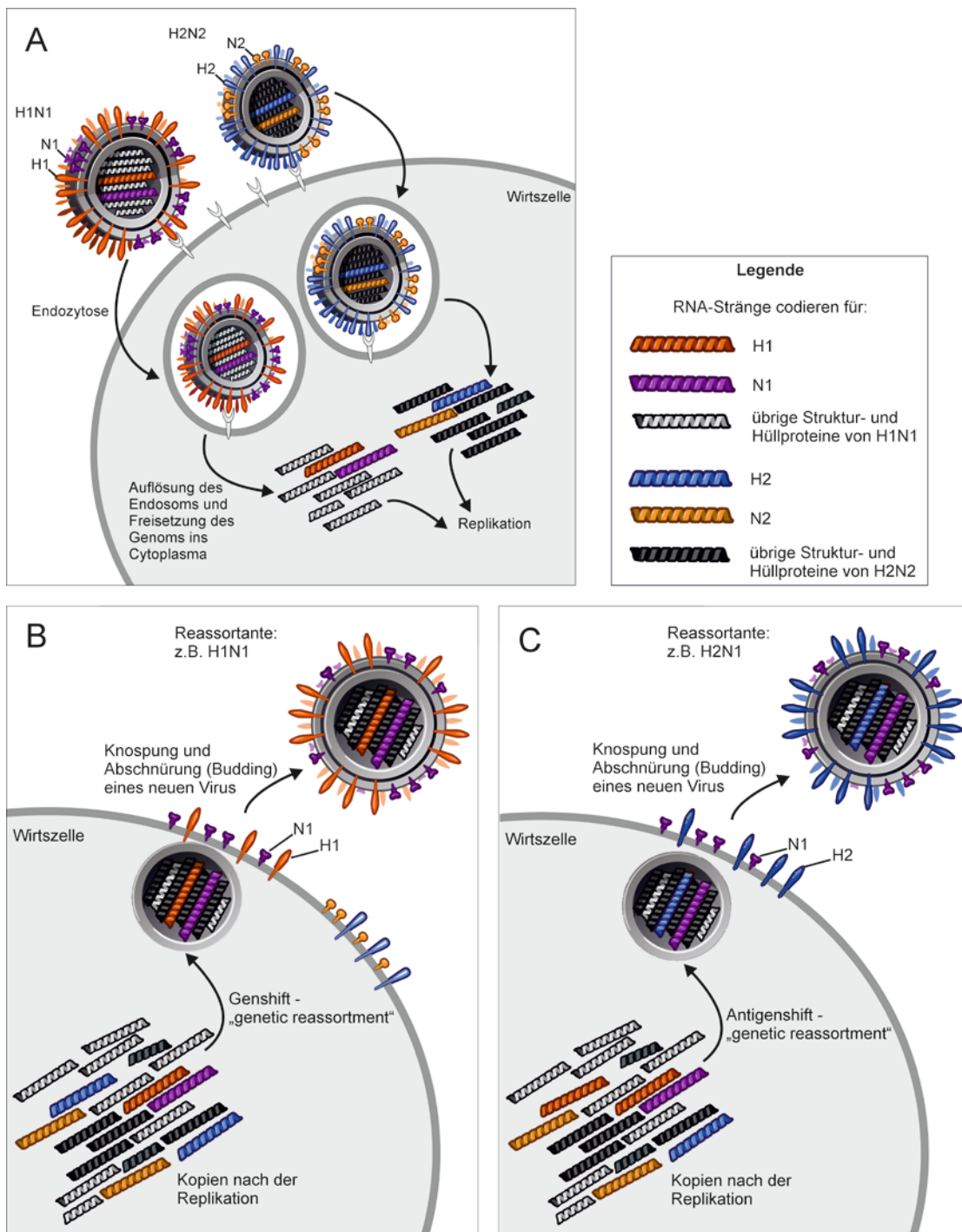
Bezüglich der Viren bezieht sich die Bezeichnung Gendrift in erster Linie auf die kontinuierlichen Veränderungen (durch Mutationen) der Gene, die für die Antigene codieren, also „Antigendrift“. Durch die kontinuierliche Abwandlung der Antigene und die Selektion durch das Immunsystem des Wirtes setzen sich diejenigen Mutationen durch, die einen Selektionsvorteil bieten.



### Antigendrift

© National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (verändert)

**Zusatzinformationen  
(Anti-)Genshift**



Genshift und Antigenshift bei Influenza-Viren.

A: **Doppelinfektion** einer Wirtszelle z.B. mit H1N1 und H2N2.

B: **Genshift** – Beim Zusammenbau der neuen Viren kommt es zu einer Neukombination der Gensegmente („genetic reassortment“). Zufällig sind von dieser Neukombination nicht diejenigen Gensegmente betroffen, die für Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) codieren, daher erhält die Reassortante in dem hier dargestellten Fall keine neue Bezeichnung. Auch das neue Virus ist vom Subtyp H1N1.

C: **Antigenshift** – Beim Zusammenbau der Viren kommt es auch hier zu einer Neukombination der Gensegmente („genetic reassortment“). In diesem Fall kommt es allerdings auch zu einer Neukombination derjenigen Gensegmente, die für Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) codieren. Die Reassortante ist nun vom Subtyp H2N1. Auch eine Reassortante vom Subtyp H1N2 wäre möglich, wird hier aber nicht dargestellt. © NIAID (verändert)