

Oktober - Dezember, 4/2005

Sehr geehrte Damen und Herren!

Zum Schutz der Lipidfraktion von Mischfuttermitteln und deren Ausgangserzeugnissen hat sich der Einsatz von Antioxidantien bewährt. Dabei stellt sich die Frage, ob die futtermittelrechtlich zugelassenen Wirkstoffe in allen Substraten gleichermaßen effektiv sind. Mit diesem Thema beschäftigen sich **Dr. Heiko Stöckmann (Kiel)** und **Dr. Antje Holthausen (Cuxhaven)** in ihrem Beitrag „**Einsatz von Antioxidantien zur Stabilisierung von Fisch- und Sojaöl**“. Demnach können Antioxidantien in mehrere Wirkstoffkategorien unterteilt werden, die auf unterschiedliche Art und Weise auf das sehr komplexe Reaktionsschema Einfluss nehmen. Am Beispiel von Fischöl und Sojaöl lässt sich für verschiedene Einzelantioxidantien und Mischungen ein deutlicher Matrixeffekt nachweisen, wobei Mischungen mit sowohl phenolischen als auch primären und sekundären Wirkstoffen aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkungsweise universell einsetzbar sind als Einzelsubstanzen.

Wesentliches Ziel der Tierernährung ist es neben den Aspekten der bedarfsdeckenden und ökonomischen Fütterung einen Beitrag zur Gesunderhaltung der Tiere und damit der Erzeugung qualitativ hochwertiger Lebensmittel zu leisten. Die mit Wirkung zum 31. Dezember dieses Jahres verbotenen antibiotischen Leistungsförderer haben neben einer Verbesserung der Leistung auch einen nicht unerheblichen Beitrag im Hinblick auf die Darmstabilisierung und damit auf die Gesundheitsförderung geleistet. Vor diesem Hintergrund ist sowohl die Wissenschaft als auch die Industrie auf der Suche nach Alternativen zu den bewährten Leistungsförderern. In seinem Beitrag über das „**Potential alternativer Zusatzstoffe**“ gibt **Prof. Jürgen Zentek (Berlin)** einen umfassenden Überblick über eine ganze Reihe von Substanzen und beschreibt deren Wirkungsmechanismus.

Auch **Dr. Jörg Bartelt (Cuxhaven)** befasst sich mit dem Verzicht auf Leistungsförderer und stellt die Frage: „**Erfordert der Wegfall antibiotischer Leistungsförderer entsprechende Anpassungen bei der Aminosäurenversorgung von Schweinen?**“ Seinen Ausführungen zufolge erhöht sich der Bedarf an bestimmten Aminosäuren, wenn kein Futterungsbekämpfungskum im Futter enthalten ist. Dies kann damit zusammenhängen, dass bestimmte essentielle Aminosäuren und deren Metaboliten im Rahmen der unspezifischen und spezifischen Immunreaktionen wichtige Funktionen ausüben. Die Bedeutung dieser Funktion kann mit dem Verzicht auf antibiotische Leistungsförderer und des damit verbundenen höheren Immunstresses zunehmen. Der Autor beschreibt die dafür in Frage kommenden Zusammenhänge sowie die Auswirkungen auf den Bedarf insbesondere für die Aminosäuren Threonin und Tryptophan.

Die Klassische Geflügelpest muss aufgrund der nahezu 100-prozentigen Mortalitätsraten und der starken Ausbreitungstendenz als die gefährlichste Erkrankung beim Geflügel angesehen werden. Nach vereinzelten Ausbrüchen in Europa in den Jahren 2000 und 2003 geben die inzwischen seit längerer Zeit anhaltenden Ausbrüche in Asien Anlass zu der Befürchtung einer weiteren Ausbreitung nach Europa. Die „**Bekämpfungsstrategien gegen die Klassische Geflügelpest – Unterschiede zwischen Asien und Europa**“ sind Gegenstand der Ausführungen von **Dr. Matthias Voss (Cuxhaven)**. Der Autor nennt drei wesentliche Bekämpfungsmaßnahmen gegen die hoch infektiöse Erkrankung, kommt aber zu dem Schluss, dass aufgrund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen insbesondere im Hinblick auf Haltung, Bestandsgröße und Geflügeldichte keine einheitliche Strategie zu befürworten ist.

Die Vogelinfluenza führt der Menschheit deutlich vor Augen, wie nahe eine mögliche neue Influenza-Pandemie bevorsteht und wie brüchig unsere Sicherheit vor einer Katastrophe ist. Die Gefährdung der Menschen wäre in dem Augenblick gewaltig, in dem das Virus die Fähigkeit erwirkt, sich in der menschlichen Population schnell auszubreiten. Ob die Vogelinfluenza schon jetzt eine konkrete Gefahr für uns darstellt, diskutiert **Prof. Dr. Werner Lange (Berlin)** in seinem Beitrag über die „**Humanmedizinische Bedeutung der Aviären Influenza**“. Neben einer ausführlichen Darstellung der Virologie und Epidemiologie werden die bisher dokumentierten Fälle von Vogelinfluenza beim Menschen chronologisch aufgeführt und erläutert. Des Weiteren beschreibt der Verfasser die Klinik der Erkrankung beim Menschen sowie mögliche Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Maria Seemann



## Einsatz von Antioxidantien zur Stabilisierung von Fisch- und Sojaöl

Dr. Heiko Stöckmann (Kiel) und Dr. Antje Holthausen (Cuxhaven)

### Einführung

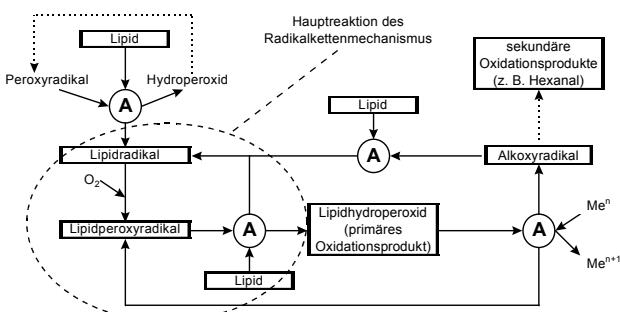
In vielen Halbfabrikaten und Endprodukten in Form von z. B. Lebensmitteln, Futtermitteln und Kosmetika sind Lipide in unterschiedlichster Art und Konzentration enthalten. Die Beschaffenheit der Lipidfraktion ist häufig ein charakteristisches Merkmal für derartige Erzeugnisse. Neben der Herkunft der Lipide (pflanzlichen oder tierischen Ursprungs) ist die Zusammensetzung der enthaltenen Fettsäuren ein wesentliches Qualitätskriterium. Sowohl für die Humanernährung als auch für die Ernährung von Heimtieren sind Erzeugnisse mit einem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren wünschenswert. Besonders bedeutsam sind Lipide, die sich durch einen erhöhten Anteil an w-3 Fettsäuren auszeichnen. Neben pflanzlichen Quellen (z. B. Raps-, Soja- und Leinöl), die im wesentlichen a-Linolensäure als w-3 Fettsäure enthalten, kann Fischöl durch den Gehalt an langketten, hochgesättigten Fettsäuren (LC-PUFA) einen wichtigen Beitrag zur Versorgung mit essenziellen w-3 Fettsäuren wie Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) leisten.

### Lipidoxidation

Fischöl unterliegt aufgrund des Gehaltes an LC-PUFA einer besonders hohen Anfälligkeit gegenüber oxidativen Schädigungen (Lipidoxidation), die zur Ausbildung von „ranzigen“ Fehlgerüchen führen und damit die Qualität und Lagerfähigkeit vom Fischöl deutlich einschränken. Eine möglichst hohe und langanhaltende Produktqualität ist somit nur durch eine effektive Stabilisierung der oxidationsempfindlichen Lipide gegeben.

Um einen ausreichenden Oxidationsschutz zu gewährleisten, sind umfassende Kenntnisse über die Mechanismen der Lipidoxidation und potenzielle Maßnahmen zu deren Verhinderung notwendig (FRANKEL, 1998). Im Hinblick auf die Unterdrückung der Lipidoxidation kommt dem Einsatz von Antioxidantien eine besondere Bedeutung zu (SCHWARZ, 1998). Zur Übersicht über die komplexen Zusammenhänge sind in Abbildung 1 die grundlegenden Reaktionswege der Lipidoxidation sowie die Eingriffsmöglichkeiten für Antioxidantien dargestellt.

**Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Lipidoxidation mit den Reaktionsmöglichkeiten der Antioxidantien (A) (STÖCKMANN, 2001)**



Wie aus Abbildung 1 zu erkennen ist, wird die Lipidoxidation initiiert, indem vorhandene Radikale (Peroxyradikal) aufgrund ihrer hohen Reaktionsfähigkeit durch Abstraktion von Wasserstoff der Fettsäuren (Lipid) reduziert werden. Dieser Prozess ist energetisch begünstigt und abhängig von den Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungsenergien der Fettsäure. Da die Bindungsenergie aufgrund der Resonanzstabilisierung im Allgemeinen mit zunehmender Anzahl an Doppelbindungen innerhalb der Fettsäure sinkt, sind hoch ungesättigte Fettsäuren von dieser Reaktion besonders betroffen und daher sehr oxidationsanfällig. Das aus dieser Reaktion hervorgehende Fettsäurenradikal (Lipidradikal) reagiert schnell mit vorhandenem Luftsauerstoff zum sehr reaktionsfähigen Lipidperoxyradikal. Dieses oxidiert dann unmittelbar weitere Fettsäuren durch Wasserstoffabstraktion und entfacht so die Radikalkettenreaktion. Als Endprodukt des Radikalkettenmechanismus entstehen Lipidhydroperoxide als primäre Lipidoxidationsprodukte, die im weiteren Verlauf über verschiedene Spalt- und Zerfallsreaktionen abgebaut werden.

Der Abbau der Lipidhydroperoxide wird durch Licht, Temperatur und insbesondere Schwermetallionen (Me) oder Eisenverbindungen (Häm-Verbindungen) katalysiert. Die dabei entstehenden Alkoxyradikale können wieder in den Radikalkettenmechanismus eingreifen oder zu sekundären Oxidationsprodukten weiter reagieren, die letztendlich für das Entstehen flüchtiger Abbauprodukte und somit für die sensorisch wahrnehmbaren Oxidationsphänomene („Off-Flavour“) verantwortlich sind (SCOTT, 1993). Im Gegensatz dazu tragen die primären Oxidationsprodukte nur geringfügig zum sensorischen Gesamteindruck des Erzeugnisses bei.

### Eigenschaften von Antioxidantien

Um die Bildung dieser unerwünschten Oxidationsprodukte zu verhindern bzw. einzuschränken, können Antioxidantien einen wichtigen Beitrag leisten. Grundsätzlich handelt es sich dabei um eine Gruppe von Verbindungen, die in der Lage sind, die Lipidoxidation zu verzögern bzw. zu unterdrücken. Aufgrund der verschiedenen Wirkungsweise werden die Antioxidantien in zwei Hauptkategorien unterteilt.

Die erste Kategorie (primäre Antioxidantien) beinhaltet Verbindungen, die eine ausgeprägte radikalreduzierende Eigenschaft aufweisen. Dazu sind entsprechende Molekülgruppierungen, wie z. B. eine Phenolgruppe, erforderlich, die durch Abspaltung eines Wasserstoffatoms zur Reduktion des Radikals führen (SCOTT, 1993). Je einfacher das Wasserstoffatom abstrahiert werden kann und umso stabiler bzw. reaktionsträger das resultierende oxidierte Antioxidans bzw. Antioxidansradikal ist, desto effektiver ist die Radikalfängereigenschaft und damit die antioxidative Wirkung. Da im Rahmen der Lipidoxidation unterschiedliche Radikale (Alkyl-, Alkoxy- und Peroxyradikale) gebildet werden, können derartige Antioxidantien auf unterschiedliche Weise in die Lipidoxidation eingreifen und durch Reduktion von Radikalen bestimmte Prozessschritte im Rahmen der Lipidoxidation selektiv verlangsamen. Da die Geschwindigkeit des Oxidationsprozesses im wesentlichen durch den Radikalkettenmechanismus bestimmt wird, kann die Reduktion eines Radikals zu einem Antioxidansradikal die Kettenreaktion unterbrechen und somit die Lipidoxidation unterbinden.

chanismus bestimmt wird, ist die Effektivität primärer Antioxidantien sehr eng mit der Möglichkeit verbunden, in den Radikalkettenmechanismus eingreifen zu können.

Zur zweiten Kategorie (sekundäre Antioxidantien) zählen verschiedene Gruppen von Verbindungen, die nicht direkt in die Lipidoxidation eingreifen, aber deren Fortschritt auf unterschiedliche Weise hemmen können. Eine der wichtigsten Reaktionen ist die Möglichkeit zur Komplexierung und damit Inaktivierung katalytisch wirkender Metallionen. Weiterhin lassen sich in diese Gruppe Substanzen einordnen, die in der Lage sind, oxidierte und damit bereits verbrauchte primäre Antioxidantien durch Reduktion zu regenerieren. Auch Verbindungen, die Sauerstoff als wichtiges Substrat der Lipidoxidation durch Oxidationen dem System entziehen, zählen zu dieser Kategorie.

Aufgrund des komplexen Reaktionsablaufs der Lipidoxidation ist eine Differenzierung der antioxidativen Wirkungen erforderlich, da Antioxidantien zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Lipidoxidation unterdrücken können. Einerseits können sie durch Abfangen von Peroxyradikalen im frühen Stadium der Lipidoxidation die Entstehung von Lipidhydroperoxiden verhindern und andererseits im fortgeschrittenen Stadium insbesondere z. B. durch Reduktion der Alkoxyradikalen, Regenerierung verbrauchter Antioxidantien oder Komplexierung von Metallionen der Bildung sekundärer Oxidationsprodukte entgegen wirken.

### Wirksamkeit von Antioxidantien

Die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten der Antioxidantien stehen nicht unmittelbar miteinander in Zusammenhang, so dass die antioxidative Wirkung das Resultat sehr komplexer Reaktionsphänomene ist. Da ein Antioxidans aufgrund seiner Eigenschaften im Wesentlichen nur einer der Kategorien zuzuordnen ist, sind für eine effektive Stabilisierung häufig Kombinationen aus primären und sekundären Antioxidantien sinnvoll bzw. vorteilhaft. Bei der Verwendung von Antioxidantien ist weiterhin zu berücksichtigen, dass die Wirksamkeit nicht unmittelbar mit der Antioxidanskonzentration korreliert. Die maximale Effektivität ist im Regelfall nur über einen bestimmten Konzentrationsbereich gegeben, der seinerseits stark von der Art und Beschaffenheit des Produktes abhängig ist. Weitere Konzentrationserhöhungen haben im Allgemeinen nur noch geringe Effektivitätssteigerungen zur Folge oder können im Einzelfall auch zu pro-oxidativen Effekten führen.

Aufgrund der zahlreichen Einflussgrößen und komplexen Zusammenhänge ist eine Prognostizierbarkeit des Ablaufes der Lipidoxidation und der Effektivität von Antioxidantien nicht bzw. nur sehr schwer möglich. Um die Effektivität von Antioxidantien hinreichend untersuchen bzw. bestimmen zu können, sind daher Lagerstudien unter möglichst realen (praxisähnlichen) Bedingungen oder in relevanten Modellsystemen notwendig (STÖCKMANN et al., 2000). Zur Charakterisierung sind geeignete analytische Verfahren erforderlich, die eine Quantifizierung charakteristischer Oxidationsprodukte in regelmäßigen Abständen über einen entsprechenden Lagerungszeitraum ermöglichen und somit wichtige Instrumente der Bewertung darstellen.

### Methoden zur Bestimmung des Oxidationszustands

Der Verlauf des Oxidationsprozesses kann über den Gehalt der beteiligten Reaktionsprodukte oder -edukte ver-

folgt werden, wobei die Zunahme der Konzentration an Oxidationsprodukten im Allgemeinen empfindlicher und damit besser geeignet ist. Um die verschiedenen Stadien der Lipidoxidation und die unterschiedliche Wirkungsweise der Antioxidantien erfassen zu können, ist die Bestimmung primärer und auch sekundärer Oxidationsprodukte erforderlich (FRANKEL et al., 1994). Zur Bestimmung der Lipidhydroperoxide als primäre Oxidationsprodukte steht eine Vielzahl an unterschiedlichen Methoden zur Verfügung, die sich in ihrer Spezifität und Selektivität deutlich unterscheiden. Für die routinemäßige Kontrolle sollte weiterhin eine einfache und schnelle summarische Erfassung mit ausreichender Genauigkeit ohne beträchtlichen apparativen Aufwand im Vordergrund stehen.

Im Vergleich zur klassischen Bestimmung der Peroxidzahl (POZ) durch jodometrische Titration erfüllen unterschiedliche spektralphotometrische Bestimmungen diese Voraussetzungen sehr gut. Ein derartiges photometrisches Verfahren ist die Bestimmung von Lipidhydroperoxiden nach der Thiocyanat-Methode. Dieses Verfahren beruht auf der Oxidation von Eisen(II)-ionen zu Eisen(III)-ionen, die dann mit Ammoniumthiocyanat einen rötlich gefärbten Komplex ausbilden (PARDUN, 1976). Für reine Öle besteht eine sehr gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der Thiocyanat-Methode und der Bestimmung der Peroxidzahl (POZ).

Zur Bestimmung sekundärer Oxidationsprodukte ist die gaschromatographische Dampfraumanalyse (*Head-Space-Gaschromatography, HSGC*) sehr gut geeignet, da die im fortgeschrittenen Stadium des Lipidoxidationsvorgangs ablaufenden Spalt- und Zerfallsreaktionen überwiegend zu flüchtigen Reaktionsprodukten (Aldehyde, Ketone, etc.) führen (FRANKEL et al., 1994). Durch diese sensorisch relevanten „Off-Flavour“-Produkte besteht über die HSGC-Analyse auch die Möglichkeit, die Ergebnisse mit sensorischen Bewertungen zu korrelieren. Dazu ist jedoch an die Auswahl geeigneter Markersubstanzen eine hohe Anforderung zu stellen. Diese Marker müssten einerseits das spezifische Fehlgeruch hinreichend charakterisieren und andererseits analytisch gut zu erfassen sein. Bei Lipiden mit hohem Anteil an Linolsäure führt der Abbau überwiegend zur Bildung von Hexanal, das somit für derartige  $\omega$ -6-Fettsäuren eine gute Markerverbindung darstellt. Für Lipide mit Anteilen an  $\omega$ -3-Fettsäuren ist entsprechend Propanal als Marker geeignet.

### Untersuchungen zur Wirksamkeit von Antioxidantien in Fischöl und Sojaöl

In der Tierernährung werden zahlreiche unterschiedliche Antioxidantien zum Schutz vor Lipidoxidation eingesetzt, wobei der überwiegende Anteil synthetischer Natur ist. Ein klassisches Beispiel ist Ethoxyquin, das häufig in Reinform auf vielfältige Weise eingesetzt wird. Die Verwendung von Ethoxyquin ist auch in Pflanzenölen sowie Fischölen und Fischmehlen weit verbreitet, wird aber insbesondere im Bereich des Heimtierfutters zunehmend kritischer bewertet, so dass die Nachfrage nach Alternativen zu Ethoxyquin ständig steigt.

Um diesem Bedürfnis nachkommen zu können, muss zunächst der Einfluss unterschiedlicher Antioxidantien auf die Lipidoxidation in den relevanten Matrices geprüft werden. Dazu wurden unterschiedliche Antioxidantien bzw. Antioxidansmischungen (Tab. 1) auf der Basis von natürlichen oder synthetischen Antioxidantien in verschiedenen Ölen (Fischöl, Sojaöl) dahingehend untersucht, ob

ein ähnlich effektiver Schutz vor Lipidoxidation gewährleistet oder der Einsatz von Ethoxyquin zumindest verringert werden kann.

Die Antioxidansformulierungen (Blends) wurden beim Fischöl in Konzentrationen von 800 mg/kg in ein handelsübliches Fischöl eingebracht und homogen verteilt. Beim Sojaöl wurde entsprechend eine Antioxidanskonzentration von 250 mg/kg verwendet. Als Kontrolle diente das handelsübliche Fischöl bzw. Sojaöl ohne Antioxidanzusatz. Die Gehalte an primären und sekundären Oxidationsprodukten wurden nach unterschiedlichen Lagerzeiträumen (dunkel) bei 40 °C bestimmt.

**Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten Antioxidantien bzw. Antioxidansmischungen (Blend) zur Stabilisierung von Fischöl und Sojaöl**

Blend	Zusammensetzung
Äthoxyquin	98 % Äthoxyquin
Loxidan TL 400	26 % Äthoxyquin, 7 % Propylgallat, 4 % Zitronensäure
Blend A (synthetisch)	12 % BHT, 12 % BHA, 5 % Propylgallat, 2 % Zitronensäure
Blend B (natürlich)	13 % Tocopherole, 7 % Rosmarin
Blend C (synthetisch)	10 % Äthoxyquin, 20 % BHT, 2 % BHA

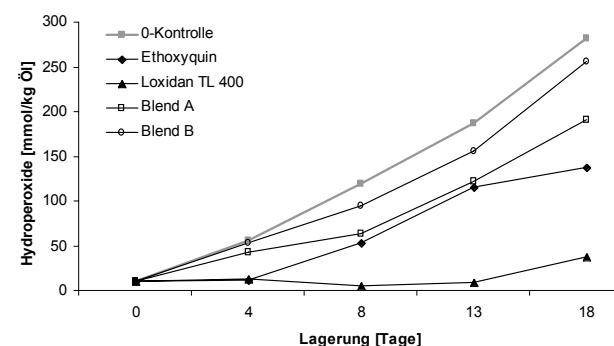
### Fischöl

Bei den Ansätzen zur Stabilisierung des Fischöls zeigte sich, dass der Zusatz von Antioxidantien bzw. Antioxidansmischungen sowohl die Bildung primärer Lipidhydroperoxide (Abb. 2) als auch die Bildung von Propanal als typischem sekundären Oxidationsprodukt (Abb. 3) hemmen konnte. Das Ausmaß der antioxidativen Effekte war bei beiden Oxidationsprodukten vergleichbar, wobei die Wirksamkeit in der Rangfolge Loxidan TL 400 > Ethoxyquin > Blend A > Blend B abnahm. Der Blend B mit ausschließlich natürlichen Antioxidantien (Tocopherol, Rosmarin) ist in dieser Zusammensetzung für eine Stabilisierung des eingesetzten Fischöls somit eher ungeeignet. Im Vergleich zu reinem Ethoxyquin stellt der synthetische, Ethoxyquin-freie Blend A nur eine Alternative hinsichtlich der Hemmung der Lipidhydroperoxide (Abb. 2) dar, da dort eine in etwa vergleichbare Wirksamkeit festzustellen war. Die Propanalbildung (Abb. 3) wurde durch den Blend A nur in deutlich geringerem Ausmaß unterdrückt. Eine sehr effektive Hemmung der Lipidoxidation zeigte die Ethoxyquin-haltige Formulierung Loxidan TL 400, die zusätzlich Propylgallat und Zitronensäure beinhaltet. Die gegenüber reinem Ethoxyquin wesentlich höhere Aktivität von Loxidan TL 400 stellt damit eine sehr gute Alternative dar, um den Einsatz von Ethoxyquin zu reduzieren.

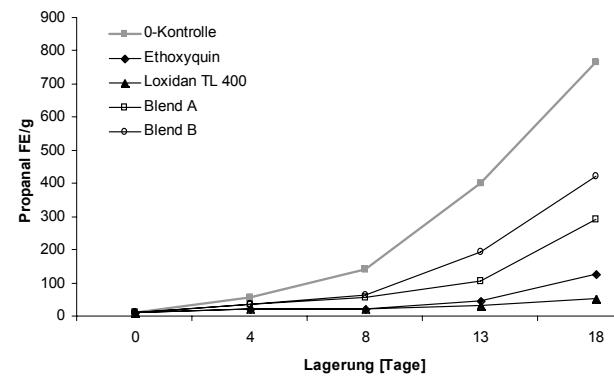
### Dosis-Wirkungs-Beziehung von Antioxidantien in Fischöl

Neben der Art des Antioxidans bzw. der Zusammensetzung der Antioxidansmischung spielt die Antioxidansdo-

**Abbildung 2: Verlauf der Lipidoxidation von Fischöl bei 40 °C unter Zusatz verschiedener Antioxidantien (800 mg/kg) anhand der Gehalte an Lipidhydroperoxiden, die nach der Thiocyanatmethode bestimmt wurden**



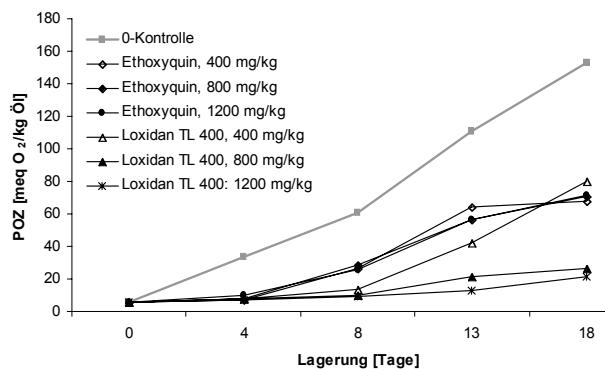
**Abbildung 3: Verlauf der Lipidoxidation von Fischöl bei 40 °C unter Zusatz verschiedener Antioxidantien (800 mg/kg) anhand der normierten Flächeneinheiten an Propanal, die über HSGC bestimmt wurden**



sierung für die Wirksamkeit eine wichtige Rolle. Sowohl aus Sicht der Aktivität als auch aus ökonomischer Sicht sollte die Dosierung so hoch wie nötig aber so gering wie möglich ausfallen. Um die Effizienz des Einsatzes von Antioxidantien weiter zu untersuchen bzw. zu optimieren, wurden Lagerstudien zur Überprüfung der Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Stabilisierung des Fischöls durchgeführt. Dazu wurden Ethoxyquin und Loxidan TL 400 in Konzentrationen von 400 mg/kg, 800 mg/kg und 1200 mg/kg eingesetzt und das Ausmaß der Lipidoxidation durch Bestimmung der primären Lipidhydroperoxyde nach der offiziellen DGF-Methode durch jodometrische Titration (POZ) bestimmt (Abb. 4).

Für den Einsatz von Ethoxyquin konnten sowohl für die Bildung der Hydroperoxyde (Abb. 4) als auch für die Bildung von Propanal keine Unterschiede zwischen den Dosierungen festgestellt werden. Eine Erhöhung der Dosierung von 400 mg/kg auf 800 mg/kg bzw. 1200 mg/kg führte zu keiner weiteren Steigerung der Wirksamkeit. Im Gegensatz dazu ergab sich in Systemen mit Loxidan TL 400 eine deutlich bessere Aktivität bei Steigerung der Dosierung von 400 mg/kg auf 800 mg/kg. Eine weitere Konzentrationserhöhung auf 1200 mg/kg hatte keine Effektivitätssteigerung zur Folge.

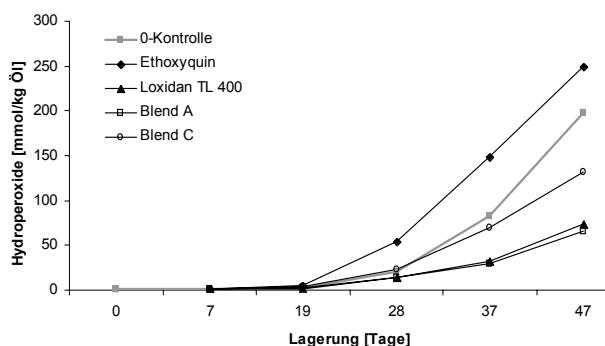
**Abbildung 4: Vergleich des Verlaufs der Lipidoxidation von Fischöl bei 40 °C und unterschiedlicher Antioxidansdosierung anhand der Bildung von Lipidhydroperoxiden bestimmt als Peroxidzahl (POZ)**



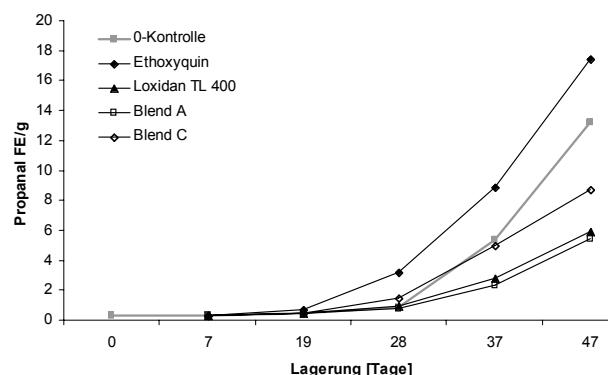
### Sojaöl

Analog zum Fischöl wurden zur Stabilisierung von Sojaöl verschiedene Antioxidantien in einer Konzentration von 250 mg/kg (Tab. 1) eingesetzt. Die Wirksamkeit der unterschiedlichen synthetischen Antioxidantien Blends auf den Verlauf der Lipidoxidation von Sojaöl zeigte deutlich abweichende Aktivitäten, wobei die Rangfolge bei Inhibition der Bildung primärer Lipidhydroperoxide (Abb. 5) und Propanal (Abb. 6) als Marker sekundärer Oxidationsprodukte vergleichbar war. Bei der Gegenüberstellung der Resultate war auffällig, dass Ethoxyquin in der eingesetzten Konzentration im Vergleich zur Kontrolle keinen antioxidativen, sondern eher einen gegenteiligen pro-oxidativen Effekt aufwies. Während Loxidan TL 400 und Blend A die Lipidoxidation etwa in gleichem Ausmaß recht gut hemmen konnten, war die Reduktion der Lipidoxidation durch Blend C nur gering.

**Abbildung 5: Verlauf der Lipidoxidation von Sojaöl bei 40 °C unter Zusatz verschiedener Antioxidantien (250 mg/kg) anhand der Gehalte an Lipidhydroperoxiden, die nach der Thiocyanatmethode bestimmt wurden**



**Abbildung 6: Verlauf der Lipidoxidation von Sojaöl bei 40 °C unter Zusatz verschiedener Antioxidantien (250 mg/kg) anhand der normierten Flächeneinheiten an Propanal, die über HSGC bestimmt wurden**



### Fazit

Am Beispiel der verwendeten Antioxidantien konnte die Problematik der Stabilisierung von Fisch- und Sojaöl dagegen aufgezeigt werden, dass der effektive Einsatz von Antioxidantien durch systematisch durchgeführte Lagerstudien ermöglicht und optimiert werden kann. So ergab sich im Hinblick auf einen Ersatz oder eine deutliche Reduzierung von Ethoxyquin, dass die eingesetzten Ethoxyquin-freien Blends den Verlauf der Lipidoxidation von Fischöl bei gleicher Dosierung nur geringfügig unterdrücken konnten. Der Ethoxyquin-haltige Antioxidantien Blend Loxidan TL 400 zeigte bei deutlich geringerem Einsatz von Ethoxyquin (26 %) einen besseren Schutz vor Lipidoxidation im Fischöl. Somit kann durch die Verwendung von geeigneten Formulierungen der Einsatz von Ethoxyquin, bei deutlich besserer Effektivität, erheblich verringert werden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen in Fischöl und Sojaöl verdeutlichen die bereits dargestellte Komplexität der Lipidoxidation und die matrixabhängige Effektivität von Antioxidantien. Während der Einsatz von reinem Ethoxyquin eine gute Wirksamkeit in Fischöl zeigte, ist Ethoxyquin für Sojaöl nicht zu empfehlen. Dieses ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, dass die Aktivität eines Antioxidans in unterschiedlichen Lipiden stark von der jeweiligen Fettsäurenzusammensetzung abhängig ist. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass geringe antioxidative Aktivitäten nicht bzw. nur in sehr geringem Ausmaß durch Konzentrationserhöhungen gesteigert werden können. Daher sollte ein Antioxidans immer in der Zielmatrix unter Berücksichtigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung überprüft werden, um eine hohe Effizienz zu gewährleisten.

Sowohl in Fischöl als auch in Sojaöl zeigten Blends aus verschiedenen Antioxidantien mit unterschiedlichen Eigenschaften die beste Wirksamkeit, unabhängig davon ob Ethoxyquin enthalten war oder nicht. Die Kombination aus rein phenolischen Antioxidantien mit ausschließlich radikalreduzierenden Eigenschaften (Blend C) zeigte im Vergleich zu den Kombinationen aus primären Antioxidantien und sekundären Antioxidantien mit unterschiedlicher Wirkungsweise (Loxidan TL 400 und Blend A), eine geringere Effektivität. Daraus lässt sich schließen, dass Antioxidantien Blends, die Antioxidantien unterschiedlicher Kategorien enthalten, universeller einsetzbar sind als Einzelsubstanzen und sich somit gut ergänzen können.

## Literatur

- STÖCKMANN, H. (2000): Untersuchungen zum Einfluß des Verteilungsverhaltens auf die Aktivität von Wirkstoffen in dispersen Systemen am Beispiel von Antioxidantien in O/W-Emulsionen. Dissertation Universität Hannover
- SCOTT, G. (1993): Autoxidation and Antioxidants. In: Atmospheric Oxidation and Antioxidants, Amsterdam
- FRANKEL, E.N., HUANG, S.-W., KANNER, J., GERMAN, J.B. (1994): Interfacial Phenomena in the Evaluation of Antioxidants: Bulk Oils vs Emulsions. *J. Agric. Food Chem.* 42, 1054-1059
- STÖCKMANN, H., SCHWARZ, K., HUYNH-BA, T. (2000): The Influence of Various Emulsifiers on the Partitioning and Antioxidant Activity of Hydroxybenzoic Acids and Their Derivatives in O/W Emulsions, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 77; 535-542
- PARDUN, H. (1976): Analyse von Nahrungs fetten, Parey Verlag Berlin
- SCHWARZ, K. (1998): Antioxidantien in Lebensmitteln und ihre Bedeutung als Mikronährstoffe, Teil 1: Eigenschaften und Vorkommen von Antioxidantien in Lebensmitteln, *AID* 43; 340-344
- FRANKEL, E.N. (1998): Lipid Oxidation, The Oily Press Ltd., Vol. 10

## Anschrift der Autoren

Dr. Heiko Stöckmann  
A.C.T. FOODS GmbH  
Heinrich-Hecht-Platz 10  
24118 Kiel

E-Mail: [hstoeckmann@act-foods.de](mailto:hstoeckmann@act-foods.de)

Dr. Antje Holthausen  
Heinz-Lohmann-Straße 4  
27472 Cuxhaven

E-Mail: [antje.holthausen@lah.de](mailto:antje.holthausen@lah.de)



## Potential alternativer Zusatzstoffe

Prof. Jürgen Zentek (Berlin)

### Einleitung

Wesentliches Ziel der Tierernährung ist es, neben den Aspekten der bedarfsdeckenden und ökonomischen Fütterung einen Beitrag zur Gesunderhaltung der Tiere und damit zur Erzeugung qualitativ hochwertiger Lebensmittel zu leisten. Allerdings: Methoden, die von Fachleuten als effizient und sicher eingestuft werden, werden von Medien und Verbrauchern oft völlig unterschiedlich bzw. kritisch gesehen. In dieser Diskussion spielen auch Futterzusatzstoffe eine wichtige Rolle. Dieses drückt sich bereits in der von der Laienpresse bevorzugten sehr drastischen Wortwahl aus, insbesondere, wenn es um Leistungsförderer geht („Masthilfsstoffe“, „Wachstumspillen“, „Wunderstoffe“).

Rechtlich handelt es sich bei Futterzusatzstoffen um Substanzen, die in der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 bzw. im Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) und der deutschen Futtermittelverordnung definiert und reguliert werden. Es wird zwischen technologischen, sensorischen, ernährungsphysiologischen, zootechnischen Zusatzstoffen sowie der Gruppe der Kokzidiostatika und Histomonostatika unterschieden. Im Rahmen der Verordnung 1831/2003 dürfen Antibiotika, die keine Kokzidiostatika und keine Histomonostatika sind, nur noch bis 31. Dezember 2005 in Verkehr gebracht und als Futtermittelzusatzstoffe verwendet werden. Ab dem 1. Januar 2006 werden diese Stoffe aus dem Register gestrichen.

In der genannten Verordnung wird auch die Entwicklung von Alternativprodukten als Ersatz für diese Stoffgruppe gefordert. Es wird zudem das Ersuchen an die Behörde für Lebensmittelsicherheit formuliert, bis 2005 „die bei der Entwicklung alternativer Stoffe und alternativer Methoden der Bewirtschaftung, der Fütterung, der Hygiene usw. erzielten Fortschritte zu prüfen“. Insofern wird ersichtlich, dass es durch den Wegfall bestimmter Zusatzstoffe zu weitgehenden gesundheitlichen Konsequenzen für Nutztiere kommen kann. In der Diskussion um Potentiale und Alternativen zum bestehenden Spektrum an Futterzusatzstoffen kommt der Gruppe der zootechnischen Zusatzstoffe eine besondere Bedeutung zu. Diese sollen die Leistung und den Gesundheitszustand von Tieren sowie die Auswirkungen auf die Umwelt positiv beeinflussen. Allerdings finden sich auch bei den als ernährungsphysiologischen und technologischen Zusatzstoffen eingestuften Substanzen interessante Effekte.

### Rückblick: Antibiotische Leistungsförderer

Die mit 31.12. 2005 verbotenen antibiotischen Leistungsförderer (Avilamycin, Flavophospholipol, Monensin-Natrium, Salinomycin-Natrium) haben neben einer signifikanten Leistungssteigerung, die bei erheblicher Variation der Daten in etwa eine Größenordnung von 3 bis 4 % erreicht (Tab. 1), auch weitergehende Wirkungen gezeigt (Tab. 2). Diese werden oft mit den Stichworten „Darmstabilisierung“ bzw. „Gesundheitsförderung“ umschrieben. Eine unterstützende Wirkung auf das Immunsystem wird oft unterstellt, allerdings stehen experimentelle Beweise für einen direkten Effekt aus.

**Tabelle 1: Übersicht über leistungssteigernde Effekte antibiotischer Leistungsförderer**

Tierart/Altersgruppe	Tageszunahmen (%) ~
Ferkel	+3,0
Mastschwein	+3,4
Broiler	+3,6
Rind	+3,4

(FREITAG et al. 1999; KAMPHUES und HEBELER, 1999)

**Tabelle 2: Beispiele für weitere Wirkungen zugelassener Futterzusatzstoffe**

Produktgruppe	Wirkung	
	Mikroflora des Darms	Weitere Effekte
Säuren bzw. deren Salze	++	Durchfall ↓
Spurenelemente, z. B. Zink	+	Durchfall ↓, Darmwand, Immunsystem
Probiotika	+	Darmwand, Immunsystem
Enzyme	+	Verdauungsleistung ↑

Durch ihren nachgewiesenen Einfluss auf die Darmflora kann jedoch eine indirekte Wirkung auf das Immunsystem angenommen werden. Der Wegfall von antibiotischen Leistungsförderern kann zumindestens temporär zu einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit, Mortalität bzw. zu zunehmendem Gesamtverbrauch an Antibiotika zur Therapie führen. Beispiele aus Dänemark und Schweden zeigen jedoch, dass eine optimierte Fütterung und Haltung dazu beitragen kann, dass diese Probleme insgesamt beherrscht werden, auch wenn in einzelnen Betrieben empfindliche Störungen auftreten können (CASEWELL et al., 2003; WEGENER, 2003; DIBNER und RICHARDS, 2005).

### Alternativen zu antibiotischen Leistungsförderern

Es gibt ein breites Angebot von Substanzen völlig unterschiedlicher Stoffgruppen, darunter zugelassene Zusatzstoffe und eine Reihe von Produkten mit völlig unterschiedlichem rechtlichen Status. Unter den zugelassenen Zusatzstoffen sind organische Säuren bzw. deren Salze, Spurenelemente wie Kupfer, Probiotika und Enzyme verfügbar, die in gewissem Umfang leistungsfördernde Wirkungen haben. Als Leistungsförderer explizit zugelassen ist derzeit allerdings nur Kaliumdiformiat. Die leistungssteigernden Effekte erreichen im Falle der organischen

Säuren Größenordnungen, die in etwa den Wirkungen der antibiotischen Zusatzstoffe entsprechen (GABERT und SAUER, 1994; ROTH und KIRCHGESSNER, 1998; PARTANEN und MROZ, 1999; MROZ et al., 2002).

Die leistungsfördernden Effekte der übrigen zugelassenen Futterzusatzstoffe sind meist weniger ausgeprägt. Neben der positiven Beeinflussung der Leistung gehen auch gesundheitsfördernde Effekte von Futterzusatzstoffen aus. Ein interessantes Beispiel ist das Spurenelement Zink, das für zahlreiche Funktionen des Organismus benötigt wird. In den vergangenen Jahren hat sich aufgrund der verminderten Verwendung antibiotischer Leistungsförderer ein Trend zur Verwendung von Zinkoxid in hohen Konzentrationen ( $> 2500 \text{ mg/kg Alleinfutter}$ ) bei Absetzferkeln - insbesondere in den skandinavischen Ländern - gezeigt (POULSEN, 1995; JOHANSEN et al., 2000; MELIN und WALLGREN, 2002). Zinkoxid ist aufgrund der futterrechtlichen Vorschriften in hoher Dosierung als Futterzusatzstoff nicht gesetzeskonform. Es ist aber bemerkenswert, dass Zink in hoher Dosierung Effekte auf die Darmbakterien, die Darmwand und das darmassoziierte Immunsystem hat. Bei der Mikroflora ist insbesondere ein Effekt auf die Zusammensetzung der grampositiven Keimflora festzustellen. Bei erhöhter Aufnahme von Zinkoxid war eine Reduktion der Keimzahlen von Laktobazillen und auch der Gesamtgruppe der Milchsäurebildner festzustellen (KATOULI et al., 1999; MAVROMICHALIS et al., 2000; HOJBERG et al., 2005). Gleichzeitig reduzierte sich auch die Zahl der Hefen im Intestinaltrakt. Die gramnegativen Keime, die für die Auslösung von Durchfallerkrankungen besondere Bedeutung haben, zeigten sich in verschiedenen Untersuchungen relativ unbeeinflusst. Allerdings war festzustellen, dass sich unter dem Einfluss von Zinkoxid in hoher Dosierung eine Stabilisierung der Keimpopulation im Darmtrakt spezifisch bei *Escherichia coli* zeigt (KATOULI et al., 1999; MELIN und WALLGREN, 2002).

Eigene Untersuchungen (unveröff.) mit Einsatz praxisüblicher Mengen von Zinkoxid beziehungsweise Zinkoxid in einer speziellen verarbeiteten Form („geschütztes Zink“) sowie einer weiteren Gruppe von Ferkeln, die Zinkoxid in hoher Dosierung (2500 mg/kg Alleinfutter) bekommen hatten, zeigten, dass sich selbst bei sehr hoher Zinkaufnahme keine Reduktion der Konzentrationen von *Escherichia coli* im Dünndarm oder im Dickdarm von Ferkeln andeutet. Interessanterweise ergab sich bei Verwendung des Zinkoxids in geschützter Form sowie insbesondere bei Verwendung des Zinkoxids in der hohen Dosierung ein Vorteil für die Tiergesundheit, da Ferkel dieser Gruppen weniger beziehungsweise gar keine Durchfallprobleme nach dem Absetzen zeigten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Zink nicht nur einige Effekte auf die Darmbesiedlung mit Mikroorganismen hat, sondern dass es auch die Empfindlichkeit des Darms gegenüber bestimmten Toxinen, die eine vermehrte Sekretion auslösen, vermindert (CARLSON et al., 2004).

Aus dem Bereich der bekannten und zugelassenen Futterzusatzstoffe haben auch weitere Substanzen Effekte auf die Mikroflora des Magen/Darmtrakts. So ist bekannt, dass der Zusatz von Enzymen (Xylanase) die Bakterienpopulation im Dünndarm sowie auch die Bildung von bestimmten Toxinen der Bakterien beeinflusst (VAHJEN et al., 2000; SIMON et al., 2005).

Enzyme können durchaus auch gesundheitsfördernde Effekte entfalten. So wurde durch die Verwendung von Mannase bei Broilern festgestellt, dass es weniger Läsionen

durch die nekrotisierende Enteritis gab (JACKSON et al., 2003; ENGBERG et al., 2004). Die nekrotisierende Enteritis ist eine durch *Clostridium perfringens* ausgelöste massive Entzündung des Darms und kann zu schweren wirtschaftlichen Verlusten führen.

#### **Alternative Substanzen, die nicht als Futterzusatzstoff zugelassen sind**

Auf dem Futtermittelmarkt ist in letzten Jahren ein Trend zu einem zunehmenden Angebot unterschiedlichster Substanzen bzw. Produkte festzustellen, die mehr oder weniger offen den Claim vertreten, als Ersatz für antibiotische Leistungsförderer zu wirken. Der rechtliche Status ist oft nicht geklärt. Zugelassene Futterzusatzstoffe müssen ein umfangreiches Zulassungsverfahren durchlaufen. Einige „alternative“ Substanzen, die in den letzten Jahren vermehrt in der Tierernährung eingesetzt wurden, sind unproblematisch und rechtlich als Einzelfuttermittel zu bewerten. Bei anderen ist der Status unklar. Welche Substanz auch immer eingesetzt wird, sie muss letztlich wirksam sein und am Tier einen positiven Einfluss entweder auf die Mikroflora des Gastrointestinaltrakts, die Verdauungsvorgänge oder das Immunsystem haben.

Als mögliche Alternativen wurden in den letzten Jahren diverse fermentierbare Oligosaccharide und Faserstoffe, stickstoffhaltige Substanzen wie Nukleotide, anorganische Stoffe wie seltene Erden sowie eine Vielzahl weiterer sehr unterschiedlicher Stoffe untersucht. Diese Substanzen konnten teilweise einen positiven Einfluss auf die Futteraufnahme, die Nährstoffabsorption beziehungsweise auf die Sekretionsvorgänge im Darmtrakt und den mikrobiellen Stoffwechsel haben oder eine Wirksamkeit gegenüber bestimmten, häufig auftretenden Erkrankungen, zum Beispiel durch Kokzidien oder Histomonaden zeigen.

Ein besonderer Schwerpunkt kommt wiederum den Stoffen zu, die entweder auf die Mikroorganismen des Darmtrakts oder auf das Immunsystem von Tieren wirken können. Grundsätzlich wird angestrebt, dass die Mikroflora des Darmtrakts in einem ausgewogenen Gleichgewicht mit dem Wirtsorganismus existiert. Dieses kann erreicht werden durch den Zusatz von Stoffen, die im Sinne eines Substrats bestimmte erwünschte Mikroorganismen fördern. Die Alternative ist, dass Substanzen eingesetzt werden, die auf bestimmte unerwünschte Keime hemmende Effekte haben. Beispiele für Subrateeffekte auf die Mikroflora des Darmtrakts, die in den letzten Jahren intensiv untersucht worden sind, sind präbiotisch wirkende Oligosaccharide (BOLDUAN, 1997; SPRING, 2002). Auch andere Substanzen, zum Beispiel Nukleotide oder Aminosäuren, können einen Subrateeffekt und eine Wirkung auf die Zusammensetzung der Darmflora haben. Ähnliches ist ebenfalls von der großen Gruppe pflanzlicher Zusatzstoffe, den so genannten phytogenen Additiven, vereinzelt nachgewiesen.

Das Problem des Einsatzes von Substanzen, die als Nährstoff für erwünschte Bakterien dienen, ist, dass oft keine selektive Förderung der erwünschten Darmflora stattfindet. Weiterhin ist die Interaktion mit der Futterzusammensetzung nicht sicher einzuschätzen, so dass die Wirkung variabel ist. Ergebnisse von in vitro Untersuchungen sind nicht direkt auf das Tier übertragbar. Die Alternative, um Einfluss auf die Zusammensetzung oder die Stoffwechselaktivität der Darmflora zu nehmen, ist, Substanzen einzusetzen, die einen bestimmten Selektionsdruck auf die Bakterien ausüben. Dieses wurde zum Beispiel nachge-

wiesen für bestimmte komplexe Kohlenhydrate in Form von Hefezellwandbestandteilen. Mannanoligosaccharide kommen in Hefezellwänden vor und können aufgrund ihrer Molekülstruktur bestimmte Keime, z. B. *Escherichia coli* binden und damit unschädlich machen (BOLDUAN, 1997; SPRING, 2002). Ähnliche Selektionswirkungen wurden beschrieben durch die Verabreichung bakterieller Mischkulturen im Sinne einer „Competetive Exclusion“, von Eidotterantikörpern oder auch durch bestimmte Zusätze pflanzlicher Herkunft. Bei dieser Gruppe können ganze Pflanzen beziehungsweise deren Teile, z. B. Früchte oder Samen, oder daraus gewonnene Extrakte verwendet werden. Häufig werden diese Stoffe aufgrund ihrer Auswirkungen auf die Futterakzeptanz verwendet und als Aromastoff-Mischungen gehandelt. Allerdings ist die Verwendung extrahierter Stoffe, z. B. ätherischer Öle, eher im Sinne eines Zusatzstoffes zu sehen. Die Inhaltsstoffe der phytophenen Additive sind vielfältig: ätherische Öle, Saponine, Anthracenderivate, Bitterstoffe, Flavonoide und andere. Die genannten Inhaltsstoffe haben sehr unterschiedliche Wirkungen und können direkten Einfluss auf die Mikroflora, die Verdauungsvorgänge oder weitere Prozesse im Organismus nehmen. Das Wissen über die spezifischen Wirkungen ist häufig rudimentär und es liegen wenige gut kontrollierte und in referierten Zeitschriften publizierte Studien vor.

Die in der Praxis oft eingesetzten Mischungen diverser Kräuter beziehungsweise Gewürze sollen zu einer verbesserten Futteraufnahme führen. Im Sinne einer wissenschaftlich objektiven Wirksamkeitsbeschreibung ist es erforderlich, Untersuchungen mit definierten Substanzen auch unter Beachtung von Dosis-Wirkungsbeziehungen zu machen. Es liegen einige Praxisbeobachtungen vor, die zeigen, dass bestimmte Pflanzen positive Wirkungen im Sinne einer Gesundheitsstabilisierung haben können. So konnte Oregano mit seinen verschiedenen Inhaltsstoffen eine Wirkung gegen den durch *Escherichia coli* ausgelösten Durchfall der Absetzferkel zugesprochen werden (KEN und BILKEI, 2003). Untersuchungen an Broilern konnten zeigen, dass bestimmte ätherische Öle das Vorkommen von *Clostridium perfringens* im Darmtrakt signifikant reduzieren können (MITSCH et al., 2004). Diese Wirkungen könnten prophylaktisch gegen die nekrotisierende Enteritis des Mastuhns genutzt werden.

## Fütterung und Immunsystem

Das Immunsystem von Tieren ist ein äußerst komplexes und durch vielfältige Regulationsfaktoren beeinflusstes System. Sowohl die Versorgung mit essenziellen Nährstoffen als auch die Aufnahme von größeren Molekülen mit spezifischer Wirkung auf den Darm und seine immunologisch relevanten Strukturen als auch die Interaktion mit der Mikroflora kann einen Einfluss auf das Immunsystem haben. Das Immunsystem des Darms weist eine strukturierte Organisation auf. Es werden ständig auch größere Moleküle in kleinsten Mengen aus dem Darmtrakt aufgenommen. Diese lösen in verschiedenen lymphatischen Organen Reaktionen aus, die wiederum Rückwirkungen auf die Reaktionsfähigkeit des Darms selber oder auf das Immunsystem des Gesamtorganismus nehmen. Die Kontaktmöglichkeiten mit dem Immunsystem sind vielfältig. Durch Interaktion mit Lymphozyten, die sich in großer Zahl in der Darmschleimhaut befinden sowie durch die Interaktion von Nahrungsfaktoren über die Peyerschen Platten in der Dünndarmschleimhaut ist es möglich, dass Nahrungsfaktoren mit dem Immunsystem in Kontakt treten.

Beispiele für Effekte von Zusatzstoffen auf das Immunsystem sind zahlreich. So kann die Versorgung mit Spuren elementen, z. B. Zink oder Selen einen nachhaltigen Einfluss auf die Immunitätslage des Organismus nehmen (LATSHAW, 1991). Auch die Fettsäurenversorgung kann zum Beispiel bei jungen Tieren die Verteilung von Lymphozyten und deren Aktivierung beeinflussen. Makromoleküle, zum Beispiel die komplexen Beta-Glukane aus Hefen, können eine unterstützende Wirkung auf das Immunsystem entfalten. So zeigen neue Untersuchungen, dass die Beta-Glukane zu einer erhöhten Resistenz von Broilern gegenüber einer Salmonelleninfektion beitragen können (LOWRY et al., 2005).

## Schlussfolgerung

Alternativen zu bestehenden Futterzusatzstoffen zu entwickeln ist eine wesentliche und wichtige Aufgabe für die Wissenschaft und die auf diesem Gebiet tätige Industrie. Das Ziel sollte sein, Verdauungsvorgänge zu stabilisieren, dadurch die Tiergesundheit zu unterstützen und eine möglichst hochwertige Lebensmittelqualität zu gewährleisten. Die Industrie ist darauf angewiesen, Zusatzstoffe zu verwenden, die ein klares und abgesichertes Wirkungskonzept haben. Für die Forschung bedeutet dieses, dass die komplexen Anforderungen und Fragestellungen durch eine Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen zu lösen sind. Insbesondere müssen ernährungsphysiologische Grundlagen, mikrobiologische und immunologische Fragestellungen einbezogen werden.

## Literatur

- BOLDUAN, G. (1997): Futterungsprophylaxen gegen Ferkeldurchfall. *Kraftfutter*(12): 517-521
- CARLSON, D., H. D. POULSEN und J. SEHESTED (2004). Influence of weaning and effect of post weaning dietary zinc and copper on electrophysiological response to glucose, theophylline and 5-HT in piglet small intestinal mucosa. *Comparative Biochemistry and Physiology A, Molecular and Integrative Physiology* 137(4): 757-765
- CASEWELL, M., C. FRIIS, E. MARCO, P. McMULLIN und I. PHILLIPS (2003): The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52(2): 159-161
- DIBNER, J. J. und J. D. RICHARDS (2005): Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poultry Science* 84(4): 634-643
- ENGBERG, R. M., M. S. HEDEMANN, S. STEENFELDT und B. B. JENSEN (2004): Influence of whole wheat and xylanase on broiler performance and microbial composition and activity in the digestive tract. *Poultry Science* 83(6): 925-938
- FREITAG, M., H. U. HENSCHE, H. SCHULTE SIENBECK und B. REICHELT (1999): Biologische Effekte konventioneller und alternativer Leistungsförderer. *Kraftfutter*(2): 49-57
- GABERT, V. M. und W. C. SAUER (1994): The effects of supplementing diets for weanling pigs with organic acids. A review. *Journal of Animal and Feed Sciences* 3(2): 73-87
- HOJBERG, O., N. CANIBE, H. D. POULSEN, M. S. HEDEMANN und B. B. JENSEN (2005): Influence of dietary zinc oxide and copper sulfate on the gastrointestinal ecosystem in newly weaned piglets. *Applied and Environmental Microbiology* 71(5): 2267-2277
- JACKSON, M. E., D. M. ANDERSON, H. Y. HSIAO, G. F. MATHIS und D. W. FODGE (2003): Beneficial effect of beta -mannanase feed enzyme on performance of chicks challenged with *Eimeria* sp. and *Clostridium perfringens*. *Avian Diseases* 47(3): 759-763
- JOHANSEN, M., S. E. JORSAL, L. O. ANDRESEN, L. K. THOMSEN und P. BAEKBO (2000): Prevention and treatment of oedema disease in Denmark 1994-1998. A review of the results of Danish experiments. *Dansk Veterinaertidsskrift* 83(3): 6-9
- KAMPHUES, J. und D. HEBELER (1999): Leistungsförderer - der Status Quo aus Sicht der Tierernährung. *Übersichten zur Tierernährung* 27(1): 1-28
- KATOULI, M., L. MELIN, M. JENSEN WAERN, P. WALLGREN und R. MOLLY (1999): The effect of zinc oxide supplementation on the stability of

- the intestinal flora with special reference to composition of coliforms in weaned pigs. *Journal of Applied Microbiology* 87(4): 564-573
- KEN, C. und G. BILKEI (2003): Effects of vaccination and of a phytopathogenic feed additive on postweaning mortality due to *Escherichia coli* and on piglet performance. *Veterinary Record* 153(10): 302-303
- LATSHAW, J. D. (1991): Nutrition - mechanisms of immunosuppression. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 30(1): 111-120
- LOWRY, V. K., M. B. FARRELL, P. J. FERRO, C. L. SWAGGERTY, A. BAHL und M. H. KOGUT (2005): Purified beta-glucan as an abiotic feed additive up-regulates the innate immune response in immature chickens against *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *International Journal of Food Microbiology* 98(3): 309-318
- MAVROMICHALIS, I., C. M. PETER, T. M. PARR, D. GANESSUNKER und D. H. BAKER (2000): Growth-promoting efficacy in young pigs of two sources of zinc oxide having either a high or a low bioavailability of zinc. *Journal of Animal Science* 78(11): 2896-2902
- MELIN, L. und P. WALLGREN (2002): Aspects on feed related prophylactic measures aiming to prevent post weaning diarrhoea in pigs. *Acta Veterinaria Scandinavica* 43(4): 231-245
- MITSCH, P., K. ZITTERL EGLSEER, B. KOHLER, C. GABLER, R. LOSA und I. ZIMPERNIK (2004): The effect of two different blends of essential oil components on the proliferation of *Clostridium perfringens* in the intestines of broiler chickens. *Poultry Science* 83(4): 669-675
- MROZ, Z., D. E. REESE, M. OVERLAND, J. T. M. v. DIEPEN und J. KOGUT (2002): The effects of potassium diformate and its molecular constituents on the apparent ileal and fecal digestibility and retention of nutrients in growing-finishing pigs. *Journal of Animal Science* 80(3): 681-690
- PARTANEN, K. H. und Z. MROZ (1999): Organic acids for performance enhancement in pig diets. *Nutrition Research Reviews* 12(1): 117-145
- POULSEN, H. D. (1995): Zinc oxide for weanling piglets. *Acta Agriculturae Scandinavica Section A, Animal Science* 45(3): 159-167
- ROTH, F. X. und M. KIRCHGESSNER (1998): Organic acids as feed additives for young pigs: nutritional and gastrointestinal effects. *Journal of Animal and Feed Sciences* 7(Supp 1): 25-33
- SIMON, O., D. TARAS und W. VAHJEN (2005): Nutritional impact on intestinal bacterial communities of pigs studied by molecular biology techniques. *Journal of Animal and Feed Sciences* 14(Suppl.1): 575-578
- SPRING, P. (2002): The role of yeast cell wall derived mannan oligosaccharide in nutrition and health. *Feed Compounder* 22(4): 14-18
- VAHJEN, W., K. GOLLNISCH, O. SIMON und E. SCHULZ (2000): Development of a semiquantitative PCR assay for the detection of the *Clostridium perfringens* type C beta toxin gene in purified nucleic acid extracts from the intestinal tract of pigs. *Journal of Agricultural Science* 134(1): 77-87
- WEGENER, H. C. (2003): Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Current Opinion in Microbiology* 6(5): 439-445

### **Anschrift des Verfassers**

Prof. Jürgen Zentek  
Institut für Tierernährung  
Freie Universität Berlin  
Brümmersstr. 34  
4195 Berlin

E-Mail: zentek.juergen@vetmed.fu-berlin.de

## Erfordert der Wegfall antibiotischer Leistungsförderer entsprechende Anpassungen bei der Aminosäurenversorgung von Schweinen?

Dr. Jörg Bartelt (Cuxhaven)

Das ab dem 1.1. 2006 in der EU geltende Anwendungsverbot von antibiotischen Leistungsförderen erfordert nicht nur nach so genannten Alternativen zu suchen, sondern auch durch ein optimales Tiermanagement, gute Halbungsbedingungen sowie eine adäquate Nährstoff- und Energieversorgung den Gesundheitsstatus der Tiere zu gewährleisten. Für die Aminosäurenversorgung ist gerade der letzte Punkt von Bedeutung, weil durch Anwendung von antibiotischen Leistungsförderen die praecaecale Aminosäurenverdaulichkeit verbessert und der mikrobielle Abbau von Aminosäuren im Darm verringert werden kann (DIERICK et al., 1986 a,b). Höhere Aufwendungen an Energie und Nährstoffen für Immunreaktionen, welche durch den zunehmenden Infektionsdruck bei Verzicht von antibiotischen Leistungsförderern zu erwarten sind, können auch die Aminosäurenversorgung betreffen. Im folgenden Artikel soll dies insbesondere für das Lysin, Threonin und Tryptophan näher erläutert werden.

### Proteinsynthese im Verdauungstrakt

Die Oberfläche des Verdauungstraktes stellt die größte Berührungsfläche zwischen dem Tier und seiner ihn umgebenden Umwelt dar. Das ermöglicht zwar eine effektive Verdauung und Resorption der Nährstoffe, stellt aber auf der anderen Seite auch besondere Anforderungen an die Abwehr von gefährlichen und harmlosen Antigenen. Diese Anforderungen werden durch ein komplexes Schleimhautimmunsystem erfüllt, welches aus unspezifischen (Schleimschicht, Antigen-präsentierende Zellen wie Makrophagen oder dendritische Zellen) und spezifische Komponenten (Peyer'schen Plaques, isolierte Lymphfollikel, mit Lymphozyten gefüllte Zotten sowie diffus verteilte Lymphozyten in der Lamina propria (IgA produzierende Plasmazellen) sowie intraepitheliale Lymphozyten) besteht (PABST und ROTHKÖTTER, 1997).

Die Funktionen des Darms als Resorption- und Austauschfläche sowie als Bestandteil des Immunsystems spiegeln sich deshalb auch in seiner Proteinsynthese wider. Während auf den Verdauungstrakt etwa 4 % und auf die Skelettmuskulatur etwa 43 % des gesamten Proteins im Körper entfallen, beträgt der entsprechende Anteil an der gesamten Proteinsynthese des Schweins 20 % bzw. 29 % (Tab. 1). Dieser hohe Anteil der Proteinsynthese im Verdauungstrakt resultiert aus einer sehr hohen fraktionellen Proteinsyntheserate, d. h. der relativ zur Proteinmenge des Gewebes je Tag synthetisierten Proteinmenge. Diese kann beim Schwein bis zu 100 % für den Dünndarm betragen, während für die Muskulatur um eine Zehnerpotenz niedrigere Werte ermittelt wurden (SIMON, 1989; NYACHOTI et al., 2000). Durch diesen Anpassungsmechanismus ist der Darm in der Lage auf unterschiedliche Anforderungen bei den benötigten Enzymmengen (Aktivitäten) entsprechend der Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung zu reagieren, die Zelldifferenzierung der Enterozyten während ihrer „Wanderung“ von den Krypten bis zur Zottenspitze innerhalb von 3 bis 5 Tagen zu gewährleisten und das Schleimhautimmunsystem flexibel auf die verschiedenen Antigene reagieren zu lassen.

**Tabelle 1: Verteilung der Proteinsynthese auf verschiedene Körpergewebe beim Schwein<sup>1</sup> (nach SIMON, 1989)**

	Proteinmenge im Organ (g)	Fraktionelle Proteinsynthese (% · d)	Synthetisierte Proteinmenge (g · d)
Skelettmuskulatur	2828 (43) <sup>3</sup>	2,5 - 5,3	71 - 150 (29)
Herz	23	4,6-5,9	~ 1
Leber	211	11 - 28	24 - 59
Pankreas	21	75 - 88	16 - 18
Nieren	27	10 - 15	3 - 4
Magen	49 (0,7)	13 - 23	6 - 11 (2)
Dünndarm	135 (2)	22 - 53	30 - 72 (13)
Caecum	8 (0,1)	27 - 57	2 - 5 (1)
Colon	54 (0,8)	17 - 44	9 - 24 (4)
Haut	399	3,7 - 8,6	15 - 34
Gesamtkörper <sup>2</sup>	6600	3,8 - 7,4	250 - 490

<sup>1</sup> 44 kg LM, kontinuierliche Infusion von [<sup>14</sup>C]-Lysin und [<sup>14</sup>C]-Leuzin

<sup>2</sup> kalkuliert aus der Annahme von 15 % RP im Körper und der Summe der Gewebebiosynthese

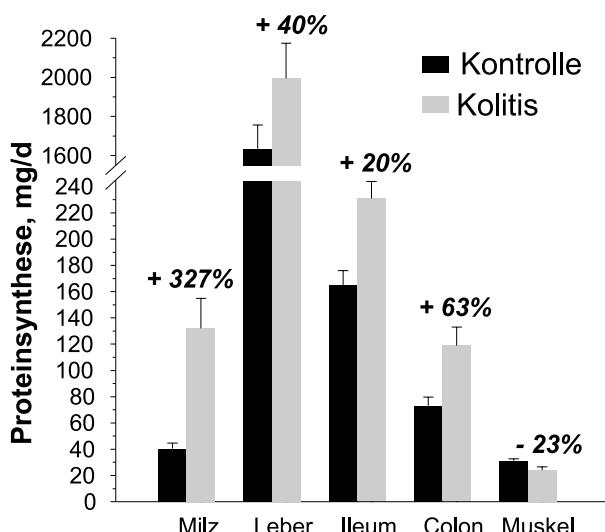
<sup>3</sup> In Klammer: Anteil am Gesamtproteingehalt bzw. insgesamt synthetisierten Protein

Unter dem Aspekt des Wegfalls antibiotischer Leistungsförderer stellt sich daher die Frage, ob sich die Proteinsynthese unter einem zunehmenden Immunstress verändert. Bei Schafen verringerte sich die fraktionelle Proteinsynthese in der Pansen- und Dünndarmwand nach der Verfütterung von Flavomycin, vermutlich durch die Hemmung des Eindringens von Bakterien in die Darmwand (EDWARDS et al., 2005). Modelluntersuchungen an Ratten zeigten eine deutliche Beeinflussung der Proteinsynthese in verschiedenen Geweben bei einer Dextran-Natriumsulfat induzierten Kolitis (Abb. 1). Die chronische Darmentzündung erhöhte signifikant die absolute Proteinsyntheserate in der Milz um 330 %, im Ileum um 40 % und im Colon um 63 %. Im Gegensatz dazu war diese im M. Gastrocnemius signifikant um 23 % reduziert. Weil gleichzeitig aber die Proteinmenge im Muskel nur um 7 % reduziert war, schlussfolgerten die Autoren auch auf einen reduzierten Proteinabbau. Der verringerte Proteinturnover (Synthese und Abbau) im Muskelgewebe stellt somit einen Proteinsparmechanismus dar und unterstreicht gleichzeitig die Vorrangigkeit der Aminosäurenbelieferung des Darmgewebes und immunologisch bedeutsamer Organe unter den Bedingungen einer chronischen Kolitis.

### Existiert ein spezifischer Aminosäurenbedarf für das Schleimhautimmunsystem des Darms?

Mit Hilfe der Isotopentechnik konnte die so genannte „first-pass utilization“ (aus dem Darmlumen stammend) von Aminosäuren durch das Darmgewebe quantifiziert wer-

**Abbildung 1: Einfluss einer chronischen Kolitis auf die Gewebepeptidsyntheserate von ausgewachsenen Ratten (nach MERCIER et al., 2002)**



den. Nur 40 bis 70 % der in den Magen von Ferkeln infundierten <sup>13</sup>C-markierten essentiellen Aminosäuren wurden dabei nach der Resorption im portalen Blut wiedergefunden (Tab. 2). Trotz Berücksichtigung einer Proteinksekretion in das Darmlumen wurden offensichtlich etwa 50 % der nicht in den Blutkreislauf gelangten essentiellen Aminosäuren katabolisiert. Bei den essentiellen Aminosäuren fällt besonders die hohe Nutzung des Threonins durch das Darmgewebe aus.

**Tabelle 2: Gesamtverwertung (%) ausgewählter Aminosäuren durch das Darmgewebe von Ferkeln (nach FULLER und REEDS, 1998)<sup>1</sup>**

Aminosäure	First-pass utilization des Darmgewebes <sup>2</sup>	Einbau in das Gewebeprotein <sup>3</sup>	geschätzter Abbau im Darmgewebe
Glutaminsäure	96 ± 4	10 ± 3	86 ± 7
Threonin	61 ± 15	26 ± 4	35 ± 11
Leuzin	31 ± 5	12 ± 3	19 ± 4
Lysin	35 ± 12	12 ± 1	23 ± 6
Phenylalanin	35 ± 11	12 ± 2	23 ± 5

<sup>1</sup> Mittelwerte ± SE

<sup>2</sup> relative portale [<sup>13</sup>C] Aminosäurenbilanzbilanz (in % zur <sup>13</sup>C-Dosis)

<sup>3</sup> Annahme: dass 50 % des gemessenen Isotopeneinbaus wieder sezerniert wurde

Eine differenzierte Analyse zum Threoninstoffwechsel der Dünndarmmucosa von Ferkeln (SCHAART et al., 2005) zeigte, dass unter normalen Fütterungsverhältnissen etwa 71 % (57 % aus dem Darmlumen und 14 % aus dem arteriellen Blut) des in der Darmmucosa verbrauchten Threonins in das Protein eingebaut wurden. Gleichzeitig

wurden etwa 2 % oxidiert. Dies entsprach etwa 17 % der gesamten Threoninoxydation. Die verbliebenen 27 % sind wahrscheinlich als Muzine des Schleims (lat. Mucus) und Immunglobuline (sekretorischen IgA), deren Peptidketten relativ reich an Threonin sind, in das Darmlumen sezerniert wurden.

Studien mit Ratten zeigten für Muzine in verschiedenen Darmabschnitten eine deutliche Abhängigkeit der fraktionellen Proteinsyntheserate von der Threoninversorgung (FAURE et al., 2005). Der mengenmäßig größte Teil der Muzine wird von den Becherzellen (Goblet-Zellen) gebildet und zum Lumen hin sezerniert. Außerdem gibt es membrangebundene Muzine der Enterozyten, die Bindungen mit den sezernierten Muzinen eingehen und so einen membranassoziierten Schutzfilm ausbilden. Ein Teil der Darmflora nutzt die Muzine als Nährstoffe und baut diese ab. Demnach ist die Schutzfunktion der Muzine von deren Bildungsrate und deren Abbaurate durch Mikroorganismen abhängig. Viele Mikroorganismen des Darms und ihre Toxine besitzen einen starken sekretorischen Effekt auf die Becherzellen. Dadurch werden die an den sezernierten Muzinen anheftenden pathogenen Keime bzw. Toxine von der Darmwand ferngehalten und mit dem Kot ausgeschieden (MONCADA et al., 2003). Das sekretorische IgA wird durch Plasmazellen (nach Antigenkontakt gereifte B-Lymphozyten) in der Darmschleimhaut gebildet und ins Darmlumen abgegeben. Für den Menschen wurde extrapoliert, dass sich in der Darmschleimhaut  $7 \times 10^{10}$  IgA produzierende Zellen aufhalten. Das würde der Gesamtzahl aller Lymphozyten der menschlichen Milz entsprechen (PABST und ROTHKÖTTER, 1997).

Die Tabelle 2 zeigt aber auch, dass etwa 1/3 des aufgenommenen Lysins durch das Darmgewebe verwertet wurde. Im Gegensatz zum Threonin scheint dabei die Lysinoxydation im Darmgewebe, welche bis zu 31 % der gesamten Lysinoxydation beim Ferkel betragen kann und ausschließlich auf enteral aufgenommenes Lysin entfällt, eine bedeutende Rolle zu spielen (BURRIN et al., 2001). Obwohl ein Teil dieser Oxydation durch mikrobielle Umsetzungen bedingt sein kann, liefert der enzymatische Abbau des Lysins die für den Darmstoffwechsel wichtige Glutaminsäure. Außerdem ist das 5-C-Gerüst essentiell für die Biosynthese von Arginin und Prolin, die wiederum eine semi-essentielle Bedeutung für junge Schweine besitzen und überwiegend im Darm synthetisiert werden (LOBLEY und LAPIERRE, 2003). Das aus der Glutaminsäure gebildete Glutamin sowie Arginin sind wichtige Vorstufen für den Stoffwechsel und die Proliferation von Immunzellen (LE FLOC'H, 2003).

Aus ernährungsphysiologischer Sicht stellt die Sezernierung von Muzinen und Immunglobulinen einen echten Verlust von essentiellen Aminosäuren dar, weil diese im Dickdarm fermentiert werden. Aus verschiedenen Literaturdaten lässt sich ableiten, dass etwa 15 % bzw. 29 % der in den Dünndarm von Schweinen sezernierten Lysin- bzw. Threoninmengen in den Dickdarm gelangen (BARTEL T und SIMON, 2002). Ebenso stellt die komplett Oxydation von Lysin oder Threonin zu CO<sub>2</sub> durch die Mucosazellen einen echten Aminosäurenverlust dar. Bisher sind wenig Untersuchungen zum Einfluss einer Darminfektion auf den Aminosäurenstoffwechsel des Darmgewebes durchgeführt worden. Eine neuere Studie von YU und Mitarbeiter (2000) mit Schafen zeigte, dass eine Parasiteninfektion die Rate der Leuzinverwertung durch das Darmgewebe erhöhte und gleichzeitig die systemische Verfügbarkeit des Leuzins aus dem Futter um 20 bis 30 % reduzierte.

## Tryptophanstoffwechsel und Immunreaktionen

Quantitative Untersuchungen zum Tryptophanstoffwechsel im Darmgewebe liegen bisher nicht vor. Dies ist insofern überraschend, weil bis zu 95 % des gesamten Serotonin im Darmgewebe zu finden sind (JOHN und JUHL, 1998). Serotonin wird durch enterochromaffine Zellen nach Hydroxylierung und anschließender Decarboxylierung des Tryptophans gebildet. Die zwischen den Epithelzellen der Darmwand lokalisierten enterochromaffinen Zellen ragen mit einem Büschel von Zellendigungen (Mikrovilli) in das Darmlumen. Es wird dabei angenommen, dass diese Mikrovilli Informationen über die Zusammensetzung des Darminhaltes sammeln. In Analogie zu dem Geschmacksknospen stellen dabei die enterochromaffinen Zellen die Geschmackszellen des Darms dar (RAYBOULD et al., 2004). Die genaue Funktion der enterochromaffinen Zellen bei der Reizweiterleitung im Zusammenhang mit mechanischen und/oder chemischen Stimuli und der gleichzeitigen Freisetzung von Serotonin ist zurzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen (GRUNDY und SCHEMANN, 2004). Direkt unterhalb des Darmepithels sind entsprechende Rezeptoren für das Serotonin sowohl an den Nervenbahnenden des enterischen (Darm-) Nervensystems als auch an extrinsischen afferenten Nervenbahnen, welche bestimmte Informationen zum Gehirn und Rückenmark weiter leiten, beschrieben (BETRAND et al., 2000; HICKS et al., 2002). Außerdem wurde durch GERSHORN und Mitarbeiter (1977) erstmals eine Tryptophanhydroxylase in Neuronen des Verdauungstraktes von Ratten, Meerschweinchen und Mäusen immunhistochemisch nachgewiesen. Bei entzündlichen Prozessen im Colon von Meerschweinchen erhöhte sich die Anzahl der enterochromaffinen Zellen und auch die Freisetzung von Serotonin. Gleichzeitig wurde die Wiederaufnahme des Serotonins in die Epithelzellen gehemmt. Der dadurch erhöhte Serotoningehalt in der Mucosa kann dann in Abhängigkeit vom Ermüdungsgrad des entsprechenden Rezeptors stimulierende oder hemmende Wirkungen entfalten (LINDEN et al., 2003).

Durch einen aktiven Transportmechanismus wird das von den enterochromaffinen Zellen synthetisierte Serotonin außerdem in Zellen des Immunsystems, Thrombozyten und Leukozyten, aufgenommen (MOSSNER und LESCH, 1998). Noradrenerge Nervenfasern, welche ebenfalls Serotonin akkumulieren können, innervieren primäre und sekundäre Lymphorgane. Dadurch besteht eine enge Nachbarschaft zwischen den Nervenendigungen und den Immunzellen, z. B. Lymphozyten. Somit können Immunzellen auch direkt durch Serotonin beeinflusst werden, wenn es nach einer Nervenreizung freigesetzt wird. Entsprechende Rezeptoren wurden bei natürlichen Killerzellen, Makrophagen und T-Lymphozyten beschrieben (SCHORR und AMASON, 1999).

Ein weiteres wichtiges Element der Immunreaktion stellt der oxydative Abbau des Tryptophans dar (MELLOR und MUNN, 2003; MELCHIOR et al., 2004). Dabei erfolgt die Eliminierung des Pyrrolringes im Tryptophanmolekül über den Kynurenin-Stoffwechselweg. Als Schlüsselenzym fungiert dafür eine Tryptophan-Pyrrolase. Je nach Vorkommen wird dabei zwischen der Tryptophan 2,3 Dioxygenase (Leber) und der im Organismus weitverbreiteten Indolamin 2,3-Dioxygenase (IDO), welche allerdings nicht in der Leber nachweisbar ist, unterschieden. Die IDO kann dabei auch Serotonin, 5-Hydroxytryptophan und Tryptamin als Substrat nutzen. Bei Mäusen war die IDO-Aktivität des Darmgewebes im Vergleich zu anderen Geweben sehr hoch (TAKIKAWA et al., 1986). Beim Ferkel unter-

schieden sich die IDO-Aktivitäten in Gewebeproben aus Darm, Milz und Lunge nicht (MELCHIOR et al., 2004). Gleichzeitig war die IDO-Aktivität in Lunge und Lymphknoten unter den Bedingungen einer chronischen Lungenentzündung, unabhängig von der Tryptophanversorgung, erhöht. Andererseits fiel die Stimulierung der IDO-Aktivität bei unzureichend mit Tryptophan versorgten Ferkeln deutlich stärker aus als bei einer ausreichenden Tryptophanaufnahme. Bei unzureichender Tryptophanversorgung fiel die Tryptophankonzentration im Blutplasma infolge der chronischen Lungenentzündung bei den Ferkel deutlich ab. Dagegen war die entsprechende Tryptophankonzentration bei ausreichender Tryptophanversorgung trotz erhöhter IDO-Aktivität nicht signifikant durch die chronische Lungenentzündung beeinflusst.

Allgemein wurde bis Anfang der 90er Jahre die durch eine IDO-Aktivierung hervorgerufene lokale Tryptophanverminderung als ein Abwehrmechanismus des Organismus gegenüber mikrobiellen Infektionen verstanden (TAYLOR et al., 1991). Außerdem können Metaboliten des Kynurenin-Stoffwechselweges als Fänger von freien Radikalen fungieren und antioxidative Eigenschaften besitzen (CHRISTEN et al., 1990). Gegenwärtig wird die Mitwirkung der IDO bei der Regulation der spezifischen Immunität postuliert (MELLOR und MUNN, 2003). Danach soll die IDO, produziert durch Antigen-präsentierende Zellen, modulierend auf die Proliferation der T-Lymphozyten wirken und eine zu starke Immunreaktion verhindern. Die ständige Auseinandersetzung mit der Mikroflora des Darms erfordert ebenfalls entsprechende Regulationsmechanismen für das Immunsystem, deren Bedeutung durch den Wegfall antibiotischer Leistungsförderer und der damit verbundenen Zunahme an Keimen im Verdauungstrakt zunimmt. Ob der postulierte Mechanismus der IDO-vermittelten Immunmodulation dabei von Bedeutung ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Andererseits sollte nach MELLOR und MUNN (2003) berücksichtigt werden, dass die IDO-vermittelte Immunmodulation auch ein Anpassungsmechanismus von pathogenen Keimen sein kann.

Schließlich ist Tryptophan auch reichlich in so genannten „Akute Phase Proteinen“ enthalten, welche nach Entzündungen oder Infektionen in der Leber als unspezifische Immunreaktion gebildet werden. Das Haptoglobin enthält z. B. 32 g Trp/kg Protein, während das Muskelprotein etwa 13 g Trp/kg aufweist (REEDS et al.; 1994). Von den 13 Aminosäuren im antibakteriellen Peptid Trypticin entfallen drei Aminosäurenreste (23 %) auf das Tryptophan. Beim Schwein wurde es aus neutrophilen Granulocyten isoliert (SCHIBLI et al., 1999).

## Die Beeinflussung des Aminosäurenbedarfes durch Fütterungsantibiotika

Nach diesen allgemeinen Zusammenhängen sollen im folgenden Abschnitte einige quantitative Effekte unterschiedlicher Fütterungs- und Haltungsbedingungen auf den Lysin- und Threoninbedarf beim Schwein und Geflügel dargestellt werden. BIKKER und DIRKZWAGER (2003) prüften in Versuchen mit wachsenden Schweinen die Hypothese, ob Rationen ohne antibiotische Leistungsförderer zu einer verschlechterten Lysinverwertung für den Ansatz und einem erhöhten Aminosäurenbedarf führen. Dazu erhielten Schweine im Lebendmassebereich von 40 bis 110 kg Versuchsmischungen, die sich im Lysingehalt (4,5-7,5 g ileal verdauliches Lysin/kg) sowie durch die Verwendung eines Fütterungsantibiotikums (0 bzw. 30 ppm

Salinomycin) unterschieden. Die Gehalte der anderen essentiellen Aminosäuren waren in allen Mischungen konstant zum Lysin ausbalanciert. Die Mischungen mit Fütterungsantibiotika ergaben einen quadratischen Effekt auf die Lebendmassezunahme und den Futteraufwand. Das jeweilige Maximum wurde bei einem Gehalt von 6,5 g ileal verdaulichem Lysin/kg Futter erreicht. Höherer Lysin gehalte verbesserten die Leistung nicht. Im Gegensatz dazu führte die Anhebung auf 7,5 g ileal verdauliches Lysin/kg Futter ohne Salinomycin zu einer weiteren Verbesserung beider Leistungsparameter. Erst bei dieser Konzentration wurde das Niveau der mit Salinomycin gefütterten Tiere erreicht. Die abgeleiteten Bedarfswerte erhöhten sich um 5 %, wenn kein Fütterungsantibiotika im Futter enthalten war.

Ähnliche Versuche zum Einfluss von Fütterungsantibiotika auf den Threoninbedarf von Mastschweinen sind bisher noch nicht veröffentlicht worden. Broilerversuche deuten aber ebenfalls auf eine Beeinflussung des Threoninbedarfs unter antibiotikafreien Fütterungsbedingungen hin. Bei 14 Tage alten Broilern wies das Fütterungsantibiotikum Avilamycin einen deutlichen Effekt auf die Expression der m-RNA von Muzinen sowie die Konzentration an Muzin-Glykoproteinen in verschiedenen Dünndarmabschnitten auf. Dieser Effekt stand im Zusammenhang mit einer veränderten Mikroflora (SMIRNOV et al., 2005). Außerdem konnten KIDD und Mitarbeiter (2003) unterschiedliche Effekte gestaffelter Threoninzulagen auf die Mastleistung von 42 bis 56 Tagen alten Broilern, die unter guten bzw. mangelhaften hygienischen Bedingungen gehalten wurden, nachweisen. Unter den Bedingungen einer guten Stallhygiene ergaben sich dabei für die Parameter Lebendmasseentwicklung, Futteraufwand und Brustfleischmenge quadratische Verläufe in den Dosis-Wirkungskurven. Die entsprechenden Maxima wurden bei Threoningehalten von 0,67; 0,67 und 0,63 % im Futter erreicht. Im Gegensatz dazu führten die Threoninzulagen unter hygienisch unzureichenden Haltungsbedingungen zu einer linearen Verbesserung der geprüften Parameter, ohne ein Maximum bis zur höchsten Zulagestufe (0,80 % Threonin) erreicht zu haben. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass der Verdauungstrakt unter mangelhaf-

ten hygienischen Haltungsbedingungen einen höheren Threoninbedarf aufweist.

Der Einfluss einer moderaten Stimulierung des Immunsystems auf die Verfügbarkeit von Tryptophan für das Wachstum von Ferkeln wurde von LE FLOC'H und Mitarbeiter (2005) untersucht. Als Modell für einen moderaten Immunstress dienten unhygienische Haltungsbedingungen bei gleichzeitigem Verzicht auf Fütterungsantibiotika. Die Kontrolltiere wurden dagegen unter hygienisch einwandfreien Bedingungen gehalten und erhielten ein Futter mit Avilamycin und Oxytetracyclin. 20 Blocks mit jeweils 4 Wurfgeschwistern im Lebendmassebereich von 8 bis 27 kg wurden auf vier Behandlungen aufgeteilt. Daraus resultierte ein 2 x 2 faktorielles Design: zwei Haltungsbedingungen („sauber“ und „schmutzig“) und zwei Tryptophanstufen (suboptimal und optimal). Dabei entsprach die suboptimale Tryptophanstufe nach der Analyse der Futtermischungen einem Trp:Lys-Verhältnis von 0,19 (8-12 kg LM) und 0,17 (12-27 kg LM). Die entsprechenden Trp:Lys-Verhältnisse bei optimaler Tryptophanversorgung lagen bei 0,22 bzw 0,21. In beiden Lebendmasseabschnitten wurden isonitroge und isoenergetische Rationen verfüttert. Die Ferkel wurden entsprechend der Lebendmassezunahme restriktiv gefüttert, um Futterrückstände weitestgehend zu vermeiden. Es gab keine signifikanten Interaktionen zwischen den Tryptophanstufen und den Haltungsbedingungen auf Lebendmassezunahme, den Futteraufwand und die untersuchten Blutparameter (Tab. 3).

Die unter „schmutzigen“ Bedingungen gehaltenen Ferkel wiesen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine signifikant geringere Wachstumsleistung und höhere Plasmakonzentrationen an Haptoglobin (Akute Phase Protein) sowie niedrigere Tryptophankonzentrationen im Blutplasma auf. Die Tryptophanzulage verbesserte signifikant die Mastleistung und erhöhte die Tryptophankonzentration im Blutplasma. Gleichzeitig zeigte sich eine erhöhte Variabilität der Tryptophankonzentrationen im Blutplasma zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten (12, 33 und 47 Tage nach dem Absetzen) unter den schlechteren hygienischen Haltungsbedingungen. Daraus zogen die Autoren

**Tabelle 3: Einfluss der Tryptophanversorgung bei unterschiedlichen Haltungsbedingungen auf verschiedene Leistungs- und Blutparameter von Ferkel (nach LE FLOC'H et al., 2005)**

Tryptophan	suboptimal		optimal		Effekte			
	Haltungsbedingung <sup>1</sup>	„schmutzig“	„sauber“	„schmutzig“	„sauber“	Trp	HB	Trp x HB
<b>Leistung (8-27 kg)</b>								
Zunahme (g/d)	331	375	363	393	***	***	ns	
Futteraufnahme (g/d)	588	610	604	625	***	***	ns	
Futteraufwand (g/g)	1,77	1,63	1,67	1,59	**	***	ns	
<b>Blutplasma</b>								
Tryptophan (nmol/ml)								
12. Tag <sup>2</sup>	18,6	24,7	21,1	29,6	*	***	ns	
33. Tag	22,9	23,9	27,6	30,3	**	ns	ns	
47. Tag	14,0	22,8	21,9	28,9	***	***	ns	
Haptoglobin (mg/ml)								
12. Tag	2,11	1,46	2,55	1,16	ns	***	ns	
33. Tag	0,74	0,87	0,63	0,34	ns	ns	ns	
47. Tag	2,12	1,45	2,58	0,93	ns	***	ns	

<sup>1</sup> „schmutzig“ ohne Fütterungsantibiotika, „sauber“ mit Fütterungsantibiotika (Avilamycin, Oxytetracyclin)

<sup>2</sup> Tage nach dem Absetzen

\* P < 0,05 \*\* P ≤ 0,01 \*\*\* P ≤ 0,001 ns = nicht signifikant

den Schluss, dass auch bei einer moderaten Stimulierung des Immunsystems mit Modifikationen des Tryptophanstoffwechsels zu rechnen sind, die wiederum die Verfügbarkeit des Tryptophans für das Ferkelwachstum beeinflussen.

### Schlussfolgerungen

Essentielle Aminosäuren bzw. deren Metaboliten üben im Rahmen der unspezifischen und spezifischen Immunreaktionen wichtige Funktionen aus. Die Bedeutung dieser Funktion kann mit dem Wegfall der antibiotischen Leistungsförderer und des damit verbundenen höheren Immunstresses für Ferkel zunehmen. Veränderungen in der Mikroflora des Verdauungstraktes können über Modifikationen des Proteinturnovers in der Darmwand, welche zum Teil mit der Aktivierung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, zu stärkeren Verlusten an Lysin und Threonin (Muzinsekretion und -abbau, Oxydation) sowie einem erhöhten Tryptophanabbau durch das Darmgewebe führen. Selbst unter Berücksichtigung, dass in den DLG-Fütterungsempfehlungen Sicherheitszuschläge für das Lysin enthalten sind, können insbesondere bei den Aminosäuren Threonin und Tryptophan durch die dargestellten Zusammenhänge Unterversorgungen auftreten. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, um den spezifischen Aminosäurenbedarf für Immunreaktionen quantitativ abschätzen zu können. Damit insbesondere beim Ferkel keine Unterversorgung auftritt, sollte das aus Dosis-Wirkungs-Studien abgeleitete Thr : Lys-Verhältnis bei 0,65 bzw. 0,22 (Basis : standardisiert ileal verdaulich) liegen.

### Literatur

- BARTELTT, J., SIMON, O. (2002): Über die Bedeutung des Threonins für das Darmgewebe. Lohmann Information, Heft 4, 13-17
- BIKKER, P., DIRKZWAGER, A. (2003): Withdrawal of anti microbial growth promoters from pig diets increases the amino acid requirements for growth performance. In: SOUFFRANT, W.B. and METGES, C. (eds.) Progress in research on energy and protein metabolism. EAAP publication No. 109, 593-596
- BETRAND, P.P., KUNZE, W.A., FURNESS, J.B., BORNSTEIN, J.C. (2000): The terminals of myenteric intrinsic primary afferent neurons of the guinea-pig ileum are excited by 5-hydroxytryptamine acting at 5-hydroxytryptamine-3 receptors. *Neuroscience* 101, 459-469
- BURRIN, D.G., STOLL, B., VAN GOUDOEVER, J.B., REEDS, P.J. (2001): Nutrient requirement for intestinal growth and metabolism in the developing pigs. In: LINDEBRG, J.E. and OGLE, B. (eds.) Proceeding of the 8th symposium digestive physiology of pigs (Uppsala, Sweden), CABI Publishing, 75-88
- CHRISTEN, S., PETERHANS, E., STOCKER, R. (1990): Antioxidant activities of some tryptophan metabolites: Possible implication for inflammatory diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87, 2506-2510
- DIERICK, N.A., VERVAEKE, I.J., DECUYPERE, J.A., HENDERICKX, H.K. (1986a): Influence of the gut flora and of some growth-promoting feed additives on nitrogen metabolism in pigs. 1. Studies in vitro. *Livestock Prod. Sci.* 14, 161-176
- DIERICK, N.A., VERVAEKE, I.J., DECUYPERE, J.A., HENDERICKX, H.K. (1986b): Influence of the gut flora and of some growth-promoting feed additives on nitrogen metabolism in pigs. 2. Studies in vivo. *Livestock Prod. Sci.* 14, 177-193
- EDWARDS, J.E., BEQUETTE, B.J., MCKAIN, N., MCEWAN, N.R., WALKACE, R.J. (2005): Influence of flavomycin on microbial numbers, microbial metabolism and gut tissue protein turnover in the digestive tract of sheep. *Br. J. Nutr.* 94, 64-70
- FAURE, M., MOËNNONZ, D., MONTIGON, F., METTRAUX, C., BREUILLE, D., BALLÈVRE, O. (2005): Dietary threonine restriction specifically reduces intestinal mucin synthesis in rats. *J. Nutr.* 135, 486-491
- FULLER, M.F., P.J. REEDS (1998): Nitrogen cycling in the gut. *Annu. Rev. Nutr.* 18, 385-411
- GERSHORN, M.D., DREYFUS, C.F., PICKEL, V.M., JOH, T.H., REIS, D.J. (1977): Serotonergic neurons in the peripheral nervous system : Identification in gut by immunohistochemical localization of tryptophan hydroxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74, 3086-3089
- GRUNDY, D., SCHEMANN, M. (2004): Serotonin in the gut: pretty when it gets down to the nitty gritty. *Neurogastroenterol. Motil.* 16, 507-509
- HICKS, G.A., COLDWELL, J.R., SCHINDLER, M., BLAND WARD, P.A., JENKINS, D., LYNN, P.A., HUMPHREY, P.P.A., BLACKSHAW, L.A. (2002): Excitation of rat colonic afferent fibres by 5-HT3 receptors. *J. Physiol.* 544, 861-869
- JOHN, H., JUHL, D.O. (1998): Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern. Med. Rev.* 3, 367-375
- KIDD, M.T., BARBER, S.J., VIRDEN, W.S., DOZIER, III, W.A., CHAMBLEE, D.W., C. WIERNUZ (2003): Threonine responses of cobb male finishing broilers in differing environmental conditions. *J. Appl. Poult. Res.* 12, 115-123
- LE FLOC'H, N. (2003): Protein and amino acid metabolism during inflammation and immune system activation. *Proceedings of 4th European Colloquium on acute phase proteins (Segovia, Spain)*, 19 – 23
- LE FLOC'H, N., MELCHIOR, D., SÈVE, B. (2005): Effet de la détérioration du statut sanitaire et de la teneur en tryptophane de l'aliment sur les performances de croissance des porcelets après le sevrage. *Journées recherche porcine* 37, 231-238
- LINDEN, D.R., CHEN, J.-X., GERSHON, M.D., SHARKEY, K.A., MAWE, G.M. (2003): Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 285, G207-G216
- LOBLEY, G.E., LAPIERRE, H. (2003): Post-absorptive metabolism of amino acids. In: SOUFFRANT, W.B. and METGES, C. (eds.) *Progress in research on energy and protein metabolism*. EAAP publication No. 109, 737-756
- MELCHIOR, D., MÉZIÈRE, N., SÈVE, B., LE FLOC'H, N. (2004): La réponse inflammatoire diminue-t-elle la disponibilité du tryptophane chez le porc? *Journées recherche porcine* 36, 165-172
- MELLOR, A.L., MUNN, D.H. (2003): Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity. *J. Immunol.* 170, 5809-5813
- MERCIER, S., BREUILLE, D., MOSONI, L.O., OBLED, C., MIRAND, P.P. (2002): Chronic inflammation alters protein metabolism in several organs of adult rats. *J. Nutr.*, 132, 1921-1928
- MONCADA, D.M., KAMMANADIMINTI, S.J., CHADEE, K. (2003): Mucin and toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. *Trends in parasitology* 19, 305-311
- NYACHOTI, C.M., DE LANGE, C.F.M., MCBRIDE, B.W., LEESON, S., GABERT, V.M. (2000): Endogenous gut nitrogen losses in growing pigs are not caused by increased protein synthesis rates in the small intestine. *J. Nutr.* 130, 566-572
- PABST, R., ROTHKÖTTER, H.J. (1997): Die Funktionelle Struktur der Mukosa: Grundlagen für Immunfunktionen am Beispiel des Darmtraktes. *Aspekte* 8, 9-17
- REEDS, P.J., FJELD, C.R., JAHOOR, F. (1994): Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic state? *J. Nutr.* 124, 906-910
- REEDS, P.J., BURRIN, D.G., STOLL, B., VAN GOUDOEVER, J.B. (1999): Consequences and regulation of gut metabolism. In: G.E. Lobley, A. White and J.C. MACRAE (eds.) *Protein metabolism and nutrition. Proc. of the VIIth international symposium on protein metabolism and nutrition*. EAAP publication No. 96, 127-153
- RAYBOULD, H.E., COOKE H.J., CHRISTOFI, F.L. (2004): Sensory mechanisms: transmitters, modulators and reflexes. *Neurogastroenterol. Motil.* 16 (Suppl. 1), 60 -63
- SCHAART, M.W., SCHIERBEEK, H., VAN DER SCHOOR, S.R.D., STOLL, B., BURRIN, D.G., REEDS, P.J., VAN GOUDOEVER, J.B. (2005): Threonine utilization is high in the intestine of piglets. *J. Nutr.* 135, 765-770
- SCHIBLI, D.J., HWANG, P.M., VOGL, H.J. (1999): Structure of the antimicrobial peptide Trypticin bound to micelles: A distinct membrane-bound peptide fold. *Biochem.* 38, 16749-16755
- SCHORR, E.C., AMASON, G.W. (1999): Interactions between the sympathetic nervous system and the immune system. *Brain Behav. Immun.* 13, 271-278
- SIMRNOV, A., PEREZ, R., ARNIT-ROMACH, E., SKLAN, D., UNI, Z. (2005): Mucin dynamics and microbial populations in chicken small intestine are changed by dietary probiotic and antibiotic growth promoter supplementation. *J. Nutr.* 135, 187-192
- SIMON, O. (1989): Metabolism of proteins and amino acids. In: BOCK, H.-D., EGGLUM, B.O., LOW, A.G., SIMON, O., ZEBROWSKA, T.(eds.) *Protein metabolism in farm animals*, Oxford University Press and VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag Berlin, 273 ff
- TAKIKAWA, O., YOSHIDA, R., Kido, R., HAYASHI, O. (1986): Tryptophan degradation in mice initiated by indolamine 2,3-dioxygenase. *J. Biol. Chem.* 261, 3648-3653
- TAYLOR, M.W., FENG, G. (1991): Relationship between interferon- $\gamma$ , indolamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* 5, 2516-2522

YU, F., BRUCE, L.A., CALDER, A.G., MILNE, E., COOP, R.L., JACKSON, F., HORGAN, G.W., MACRAE, J.C. (2000): Subclinical infection with the nematode *Trichostrongylus colubriformis* increases gastrointestinal tract leucine metabolism and reduces availability of leucine for other tissues. *J. Anim. Sci.* 78, 380-390

**Anschrift des Verfassers**

Dr. Jörg Bartelt  
Lohmann Animal Health  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven

E-Mail: joerg.bartelt@lah.de

## Bekämpfungsstrategien gegen die Klassische Geflügelpest – Unterschiede zwischen Asien und Europa

Dr. Matthias Voss (Cuxhaven)

Die Klassische Geflügelpest (Highly Pathogenic Avian Influenza, HPAI) muss aufgrund der nahezu 100-prozentigen Mortalitätsraten und der starken Ausbreitungstendenz als die gefährlichste Erkrankung beim Geflügel angesehen werden. Nach den Ausbrüchen in Italien im Jahre 2000 sowie in den Niederlanden, Belgien und Deutschland in 2003 führen die inzwischen seit längerer Zeit anhaltenden Ausbrüche in Asien zu der Befürchtung einer weiteren Ausbreitung nach Europa. Aber auch die mögliche Übertragung von Mensch zu Mensch mit der Folge einer neuen Pandemie wird nachhaltig diskutiert.

Das Virus der Klassischen Geflügelpest gehört zur Gruppe der Influenza-A-Viren und wird aufgrund zweier Oberflächen-Antigene klassifiziert, dem sogenannten Hämagglutinin (H) sowie der Neuraminidase (N). Derzeit sind 16 verschiedene Hämagglutinin-Subtypen und 9 verschiedene Neuraminidase-Subtypen bekannt. Potentiell kann es zu allen Kombinationen dieser H- und N-Typen kommen. Nach wie vor gehören aber alle bisher nachgewiesenen HPAI-Erreger zu den Hämagglutinin-Subtypen H5 und H7, während Stämme der Typen H1, H6 und H9, die weltweit häufig in Puten- und Hühnerbeständen anzutreffen sind, nicht als Erreger der Klassischen Geflügelpest einzustufen sind und als „Low Pathogenic Avian Influenza“ (LPAI) bezeichnet werden.

Influenza-A-Viren haben, wie der Erreger der menschlichen Grippe, die Eigenschaft, sich häufig zu verändern. Dies kann einerseits durch Mutationen im Genom des Influenzavirus erfolgen (antigenic drift) oder aber durch Austausch von Genom-Abschnitten von unterschiedlichen Influenza-Viren, die gleichzeitig eine Wirtszelle infizieren (antigenic shift).

Nicht alle Viren des H5- und H7-Subtypes sind hoch pathogen und daher definitionsgemäß Erreger der Klassischen Geflügelpest. Die Erfahrungen aus Mexiko, Italien und mehreren anderen Ländern haben aber gezeigt, dass diese Viren nach Vermehrung in empfänglichen Geflügelpopulationen zu hoch pathogenen Erregern mutieren können. Daher ist eine Änderung der bisher für die Bekämpfung der HPAI anzuwendenden EU-Richtlinie 92/40/EEC in Beratung, die in Anlehnung an die neuen Definitionen des OIE (World Organisation for Animal Health) so genannte „Notifiable Avian Influenza (NAI)“ von den restlichen Influenza-A-Infektionen beim Geflügel abgrenzt. Danach sind generell NAI-Infektionen solche verursacht durch Stämme der Subtypen H5 bzw. H7, wobei unterschieden wird zwischen „Low Pathogenicity Notifiable Avian Influenza“ (LPNAI, Infektionen mit schwach pathogenen H5-/H7-Viren) und „Highly Pathogenic Notifiable Avian Influenza“ (HPNAI, Infektionen mit hoch pathogenen H5-/H7-Viren).

Daneben können potentiell auch andere Influenza-A-Viren als HPAI eingestuft werden, sofern sie in 6 Wochen alten Küken einen IVPI (Intravenöser Pathogenitäts Index) von mindestens 1,2 aufweisen. Dies ist aber für Influenza-A-Viren, die nicht zu den Subtypen H5 und H7 gehören, bisher nicht beschrieben.

Abbildung 1 zeigt das Vorkommen von HPAI-Ausbrüchen seit 1995. Neben verschiedenen Ausbrüchen unter Beteiligung von H7-Viren (H7N1: Italien; H7N3: Pakistan, Kanada, Chile; H7N7: Niederlande, Belgien, Deutschland) sind weiterhin Ausbrüche mit H5N2 (Mexiko) und H5N3 (USA, Süd-Afrika) beobachtet worden. Weltweit die schwerwiegendste Bedeutung haben aber die Ausbrüche mit dem H5N1-Virus in Asien, die sich inzwischen über Rußland und Kasachstan bis in die Türkei und nach Rumänien ausgebreitet haben.

Die offiziell dem OIE gemeldete Anzahl von Ausbrüchen in den verschiedenen Ländern gibt nur einen Hinweis auf die massive Verbreitung in Asien, gibt aber auch Hinweise auf die Bereitschaft der offiziellen Meldung an das OIE.

So wurden bis zum 10. November 2005 zum Beispiel von Vietnam 1838 und von Thailand 1161 Ausbrüche gemeldet. Dagegen haben Indonesien mit 216 und China sogar nur mit 60 vergleichbar niedrige Ausbruchszahlen gemeldet, die stark angezweifelt werden müssen.

### Bekämpfungsstrategien für NAI

Die Bekämpfungsstrategien in den betroffenen Ländern hängen von vielen verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel der Geflügeldichte, den unterschiedlichen Haltungsformen, der Wildvogelpopulation und der generellen Interaktion Mensch – Tier.

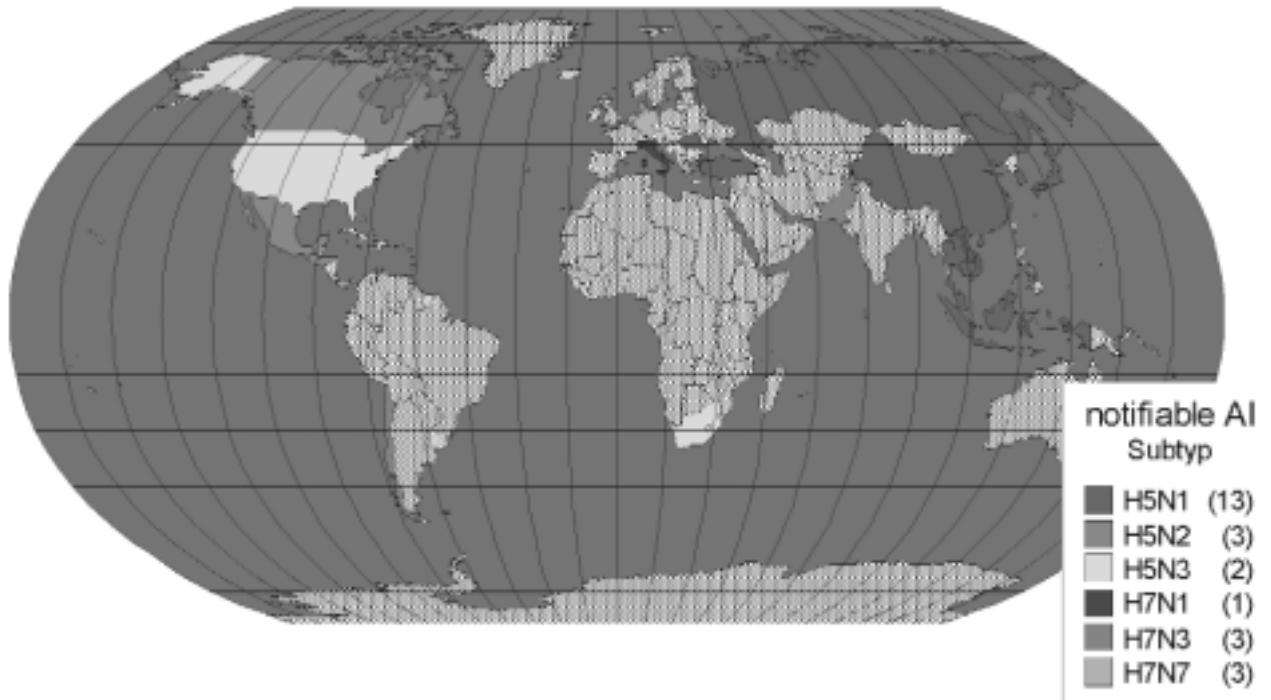
Im Wesentlichen kommen 3 Bekämpfungskonzepte in Frage, die im Folgenden näher ausgeführt werden sollen:

#### **Eradikation des Erregers (Stamping Out/Keulung)**

- In allen Ländern, die derzeit frei von Infektionen mit Influenza-A-Viren der Subtypen H5 und H7 sind, muss oberstes Ziel die erneute Eradikation des Erregers aus den Geflügelpopulationen sein. Dies muss ausschließlich durch eine sofortige Keulung infektionsverdächtiger Bestände erfolgen.
- Voraussetzung hierfür ist die Einführung eines wirksamen Monitoringsystems für kommerzielle Geflügelhaltungen und Wildgeflügel und die Verhinderung der Einschleppung vom Wildgeflügel. Hierbei muss es zu einer engen Zusammenarbeit zwischen Geflügelhalter und der staatlichen Tierseuchenbekämpfung kommen.

#### **Impfung**

Impfstoffe gegen die Aviäre Influenza müssen den gleichen Hämagglutinin-Subtyp enthalten wie das Feldvirus. Der Neuraminidase-Subtyp ist dabei (zumindest beim Geflügel) von untergeordneter Bedeutung. Mit Ausnahme von so genannten Vektorvakzinen auf der Basis von Pockenviren (eingesetzt in Mexiko und China) stehen derzeit nur inaktivierte Influenza-Impfstoffe zur Verfügung. Daher ist ein sogenanntes „Priming“, wie zum Beispiel durch die Lebendimpfung gegen die Newcastle Krankheit, bei der Aviären Influenza nicht möglich. Darüber hinaus stehen keine geeigneten Impfstoffe für Broiler zur Verfügung.

**Abbildung 1: Ausbrüche von HPAI seit 1995**

Weiterhin muss immer wieder darauf hingewiesen werden, dass eine Impfung zwar die klinischen Symptome und die Tierverluste reduzieren kann, nicht aber sicher die Ausscheidung des Erregers verhindern kann. **Daher müssen geimpfte Bestände als infektiös angesehen werden!**

#### **Impfung + Stamping Out in gefährdeten Gebieten**

Infolge der fortdauernden LPAI-Probleme in Italien wurde dort zur Impfung das sogenannte DIVA-Prinzip (Distinguish Infected from Vaccinated Animals) eingeführt. Durch die Verwendung eines Impfvirus, dass einen unterschiedlichen Neuraminidase-Subtyp im Vergleich zum Feldvirus aufweist, soll eine Unterscheidung von geimpften Tieren und solchen, die zusätzlich infiziert sind, ermöglicht werden. So wurde zunächst ein H7N3 Impfstoff gegen das vorhandene H7N1 Feldvirus eingesetzt. Geimpfte Tiere sind N1 negativ, während zusätzlich infizierte Tiere N1 positiv werden.

Dabei muss man sich aber darüber im Klaren sein, dass das DIVA-Prinzip voraussetzt, dass sich genügend Feldvirus im Tier vermehrt, um überhaupt eine Immunantwort auf die abweichende Neuraminidase auszulösen. In diesem Zeitraum kommt es aber zu einer unbemerkten Vermehrung und Ausscheidung und damit potentiell zu einer Übertragung des Erregers auf andere Bestände.

Inzwischen wird seit mehreren Jahren in Norditalien zunächst gegen H7-Erreger, inzwischen auch gegen H5-Erreger geimpft. Dennoch ist es allein in diesem Jahr wieder zu 15 Ausbrüchen, und dieses zum Teil sogar in geimpften Beständen, gekommen. Die Wirksamkeit dieser Bekämpfungsstrategie muss daher stark angezweifelt werden.

#### **Flächendeckende Impfung**

Insbesondere in China (und dieses scheinbar schon seit mehreren Jahren) sowie in Indonesien wurde schnell die mehr oder weniger flächendeckende Impfung gegen das HPAI H5N1-Virus eingeführt.

Obwohl auch hier überwiegend Impfstoffe basierend auf dem DIVA-Konzept eingesetzt werden, muss klar fest gestellt werden, dass das DIVA-Prinzip bei HPAI nicht angewendet werden darf. Im Falle von regional begrenzten Impfungen verhindert das DIVA-Prinzip die schnelle Erkennung von neuen Infektionen. Hier werden so genannte Sentinel-Tiere benötigt, also Tiere, die voll empfänglich für die Infektion sind.

Im Falle einer flächendeckenden Impfung wird dagegen kein DIVA-Prinzip benötigt, da man in diesem Stadium das Vorhandensein des Erregers praktisch akzeptiert hat. Darüber hinaus sind keine kommerziell erhältlichen Testverfahren zum Nachweis von Neuraminidase-Antikörpern verfügbar. Daher muss angezweifelt werden, ob in vielen der betroffenen asiatischen Länder überhaupt die diagnostischen Möglichkeiten für die Verwendung des DIVA-Prinzipes bestehen.

Die Berichte zeigen auch hier, dass es immer wieder zu erneuten Ausbrüchen mit dem H5N1-Virus kommt.

#### **Unterschiedliche Bekämpfungsstrategien zwischen Europa und Asien?**

Zumindest die deutsche Geflügelwirtschaft spricht sich strikt gegen die Impfung zur Bekämpfung der Klassischen Geflügelpest aus. Zwingende Voraussetzung dafür ist, dass staatliche Bekämpfungsmaßnahmen schon im Fal-

le des Verdachtes eines Erstausbruches unverzüglich eingeleitet werden. Dies kann wirkungsvoll nur erfolgen, wenn schon „zu Friedenszeiten“ alle Geflügelhaltungen erfasst und die geeigneten Tötungsverfahren im Seuchenfall festgelegt werden.

Im Falle des begründeten Verdachtes eines Erstausbruches ist der Bestand innerhalb von 48 Stunden zu töten. Außerordentlich wichtig scheint es zu sein, dass es zu keinem Verbringen der Tierkörper kommt, sondern diese vor Ort vergraben oder kompostiert werden.

In den betroffenen asiatischen Ländern ist das H5N1-Virus in Wildvogelpopulationen inzwischen endemisch. Aber auch in der restlichen Geflügelpopulation muss von einer starken Verbreitung des Erregers ausgegangen werden. Eine wirkungsvolle Seuchenbekämpfung wird zusätzlich erschwert durch:

- den hohen Anteil der sogenannten Backyard-Haltungen
- Offenställe bei kommerzieller Geflügelhaltung, die eine wirkungsvolle Abschottung von Wildvögeln erschweren
- das Fehlen von geeigneten Hygiene- und Biosecurity-Maßnahmen
- die vielen Lebendtiermärkte
- der Schmuggel von Kampfhähnen

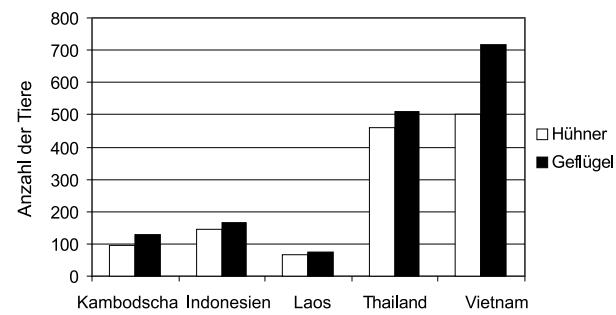
Tabelle 1 zeigt eine von der FAO erstellte Klassifizierung der Geflügelproduktion nach Haltungsformen und Abbildung 2 die entsprechende Verteilung in fünf der betroffenen asiatischen Länder. Daraus wird ersichtlich, dass nur in Thailand mit 70 % der größte Anteil der Geflügelproduktion im Sektor 1 zu finden ist, also in Betrieben mit industrieller Integration und hohen Anforderungen an die Biosecurity. Dagegen sind in Ländern wie Kambodscha und Laos mehr als 90 % der Geflügelproduktion in Backyard-Haltungen zu finden.

Abbildung 3 verdeutlicht zusätzlich die Intensität der Geflügelproduktion insbesondere in Thailand und Vietnam anhand der pro km<sup>2</sup> gehaltenen Hühner bzw. des Gesamtgeflügels pro km<sup>2</sup>. Während in Laos, Kambodscha und Indonesien 74 bis 160 Stück Geflügel pro km<sup>2</sup> gehalten werden, sind dies in Thailand 509 und in Vietnam sogar 716 Stück Geflügel pro km<sup>2</sup>. Der große Unterschied zwischen gehaltenen Hühnern und der Gesamtgeflügelpopulation in Vietnam weist darüber hinaus den hohen Anteil der Wassergeflügelhaltung in diesem Land aus, die zu einer weiteren Erschwerung der HPAI-Bekämpfung führt.

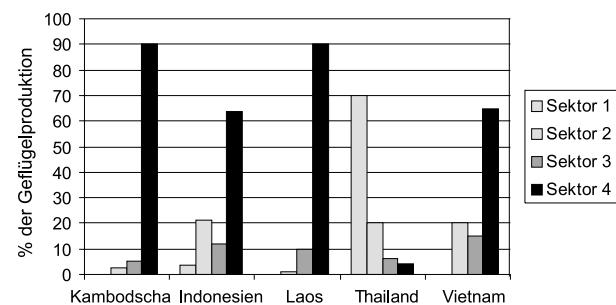
**Tabelle 1: Klassifizierung der Geflügelproduktion (nach FAO, 2004)**

	Sektor 1	Sektor 2	Sektor 3	Sektor 4
System	Industrielle Integration	Kommerziell	Kommerziell	Ländlich oder Backyard
Biosecurity	Hoch	Mittel bis hoch	Gering bis minimal	Minimal
Vermarktung	Kommerziell	Überwiegend kommerziell	Überwiegend Lebendtiermärkte	Eigenverbrauch

**Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der Geflügelproduktion in Asien**

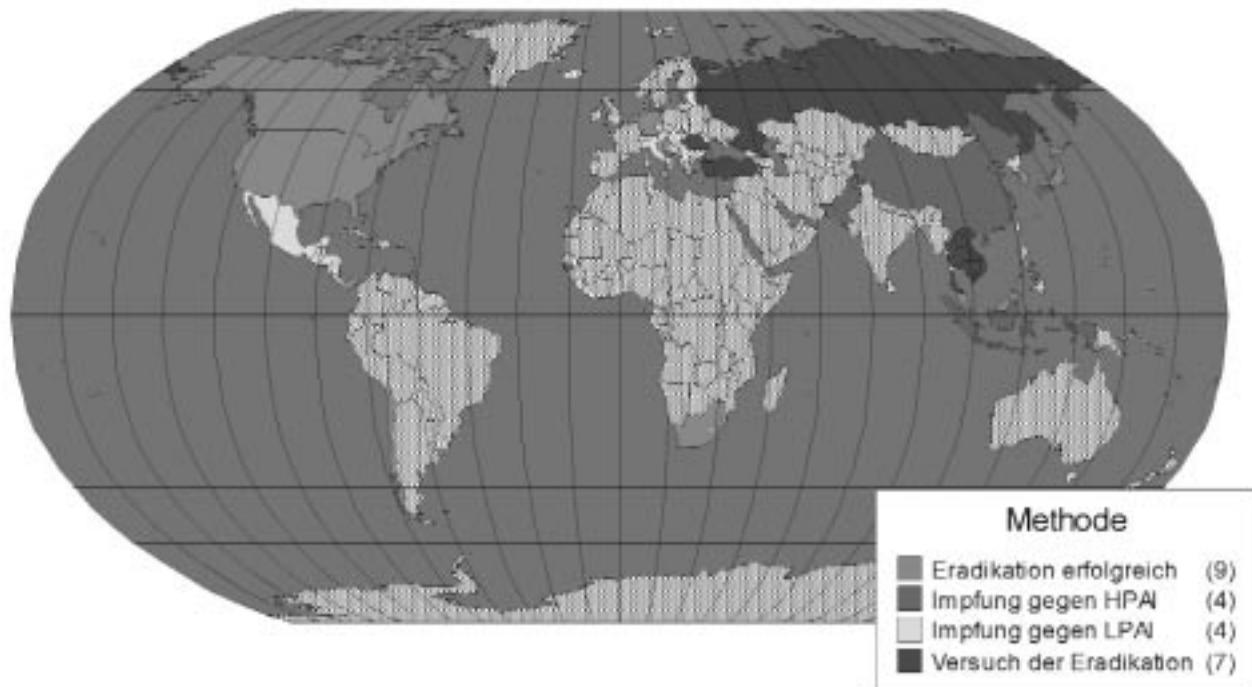


**Abbildung 3: Anzahl Hühner bzw. Gesamtgeflügel pro km<sup>2</sup>**



**Tabelle 2: Kumulierte Anzahl von bestätigten Fällen von Geflügelinfluenza A /(H5N1) beim Menschen (Bericht an WHO, Stand 14.11.2005)**

Zeitraum	Indonesien		Vietnam		Thailand		Kambodscha		Gesamt	
	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote	Fälle	Tote
16.12.03-10.03.04	0	0	23	26	12	8	0	0	35	24
19.07.04-08.10.04	0	0	4	4	5	4	0	0	9	8
16.12.04-14.11.05	9	5	65	22	4	1	4	4	82	32
Gesamt	9	5	92	42	21	13	4	4	126	64

**Abbildung 4: Bekämpfungsstrategien gegen HPAI**

Die Erfahrungen aus Asien, soweit sie denn der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden, zeigen, dass eine Impfung gegen HPAI auch in diesen Ländern allenfalls als Zusatzmaßnahme für die Seuchenbekämpfung eingesetzt werden kann. Ohne gleichzeitiges Stamping-Out infizierter Bestände wird es zu einer weiteren Verbreitung des Erregers kommen.

#### Bedeutung für den Menschen

Auch wenn die regelmäßig von der WHO veröffentlichten Daten über die gemeldeten Erkrankungs- und Todesfälle (Tab. 2) nicht ignoriert werden können, so muss deutlich gemacht werden, dass die Klassische Geflügelpest zunächst eine reine Tierseuche ist, auch das H5N1-Virus. Sicher sind die durch H5N1 in Asien verzeichneten Todesfälle zu bedauern, wir müssen uns aber auch darüber bewusst sein, dass alleine in Deutschland jährlich durchschnittlich 7.000 bis 14.000 Menschen an Grippe sterben.

Aber die von vielen Autoren und Organisationen befürchtete potentielle Gefahr einer Mensch zu Mensch Übertragung ist ein weiterer Grund, die Eradikation aus den Geflügelpopulationen zu fordern. Nur so wird ein ständiger Kontakt zwischen dem Menschen und infizierten Tieren verhindert.

#### Fazit

In nicht betroffenen Ländern muss oberstes Ziel die Freiheit der Geflügelhaltungen von H5- und H7-Infektionen bleiben. Betroffene Länder müssen bei der Seuchenbekämpfung unterstützt werden (u. a. bei Diagnostik, Tierhaltung und Hygienemaßnahmen).

Wie Abbildung 4 zeigt, haben nur solche Länder, die in der Vergangenheit eine konsequente Stamping-Out Politik verfolgt haben, eine erneute Freiheit der Geflügelhaltungen von H5- und H7-Infektionen erreicht.

#### Anschrift des Verfassers

Dr. Matthias Voss  
Lohmann Tierzucht GmbH - Veterinärlabor  
Abschnede 2  
27472 Cuxhaven

E-Mail: [voss@ltz.de](mailto:voss@ltz.de)

## Humanmedizinische Bedeutung der Aviären Influenza

Prof. Dr. Werner Lange (Berlin)

### Influenzaviren und aviäre Influenza

Man kann die Bedeutung der Influenza und der Vogelinfluenza für den Menschen nur richtig verstehen, wenn man über einige Grundkenntnisse der Virologie der Influenzaviren, der Geschichte der Influenza bei Menschen und Tieren und der Klinik verfügt. Deshalb sei zu Beginn eine kurze Zusammenfassung dieser Basiskenntnisse erlaubt.

### Virologie und Epidemiologie

Die Influenzaviren werden in den Typen A, B und C eingeteilt. Typ A gibt es bei Tieren und Menschen, die Typen B und C nur beim Menschen. Influenza A-Viren sind zusätzlich nach den antigenetischen Eigenschaften der Oberflächenantigene in Subtypen eingeteilt. Die Influenza A ist beim Menschen die gefährlichste Form.

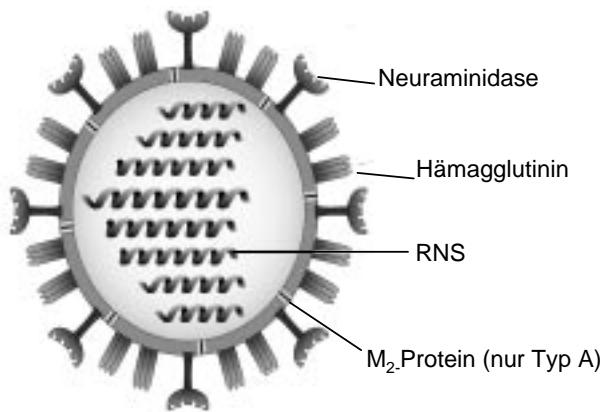
Das Influenzavirus ist ein komplex aufgebautes Partikel (Abb. 1 und 2) mit einer Lipid-Hülle, in der die Oberflächenantigene Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) verankert sind, dem unter der Hülle gelagerten Matrixantigen (M) und den internen RNS-Segmenten mit den sie bedeckenden Nukleoproteinen (NP).

### Abbildung 1: Influenzaviren im Elektronenmikroskop



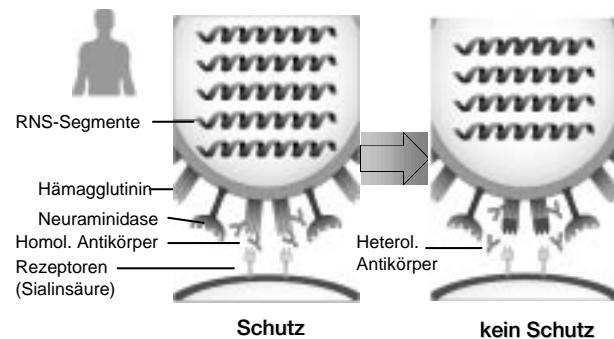
Während die internen Proteine NP und M weitgehend stabil und typspezifisch sind, sind die Oberflächenantigene subtyp- oder stammspezifisch und unterliegen einer häufigen Variation durch Punktmutationen (Drift; Abb. 3). Die Mutationen führen zu einem Austausch bestimmter Aminosäuren an den Molekülen und damit zu einer Veränderung der Antigenstruktur der Oberflächenantigene. Dies

### Abbildung 2: Influenzavirus-Modell



hat enorme Auswirkungen auf die Empfänglichkeit einer Population für die Viren und auf die Ausbreitungsfähigkeit der Viren in der Population. Eine durch Infektion mit einer bestimmten Variante eines Influenzaviruses erworbene Immunität schützt umso schlechter vor durch Drift entstandenen neuen Varianten, je weiter diese sich von dem die Immunität auslösenden Stamm entfernt haben. Noch stärker wirkt sich die Drift auf den durch Impfung erworbenen Schutz auf Zeit aus. Die meisten heutigen Impfstoffe induzieren einen gegen die Impfstämme gerichteten Schutz. Stimmen die in der nächsten Epidemie zirkulierenden Varianten nicht mit den Impfstämmen überein, kommt es zu einer Häufung von Impfdurchbrüchen. Beim Menschen zirkulierende Influenza A-Viren bringen jährlich neue Varianten hervor. Sie zwingen zu einer regelmäßigen Neuformulierung der Impfstoffe. Die Viren umgehen auf diese Weise den in der Bevölkerung durch frühere Infektionen oder Impfung aufgebauten Schutz.

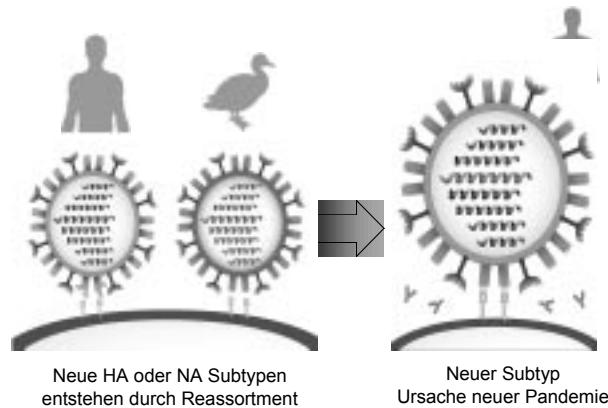
### Abbildung 3: Antigen-Drift der Influenzaviren (Punktmutation)



Neue Subtypen der Influenza A-Viren entstehen durch Genaustausch (Shift) zwischen zwei verschiedenen Influenza A-Viren, die in derselben Zelle zur Vermehrung kommen (Abb. 4). Werden 2 verschiedene Influenza A-Viren in einer Zelle vermehrt, kann es beim Zusammenbau neuer Viruspartikel zu einer falschen Verpackung der neu pro-

duzierten Gensegmente kommen. In dem Schema ist der Fall dargestellt, dass ein aviäres und ein humanes Influenza A-Virus vermehrt werden. Beim Zusammenbau können die neuen Gensegmente beider Elternviren miteinander vermischt werden. Jedes neue Virus erhält zwar erneut 8 Segmente, aber diese sind nach der Vorlage des aviären oder des humanen Virus kopiert. Epidemiologisch relevant sind solche Tochterviren, die das Gen für das Hämagglutinin und/oder die Neuraminidase vom aviären und den Rest vom humanen Virus erhalten haben. Das neue Virus entspricht auf seiner Oberfläche dem aviären Virus und in seinen inneren Komponenten sowie seiner Fähigkeit, sich schnell von Mensch zu Mensch auszubreiten, dem humanen. Es entsteht also ein für die Menschen völlig unbekanntes Virus, gegen das es weltweit keine Immunität gibt. Da es keine relevante Kreuzimmunität zwischen den Subtypen der Influenza A-Viren gibt, treffen neue Subtypen auf eine völlig ungeschützte menschliche Population und können die Welt umgreifende Epidemien, so genannte Pandemien, auslösen.

**Abbildung 4: Antigen-Shift – Influenza Typ A**



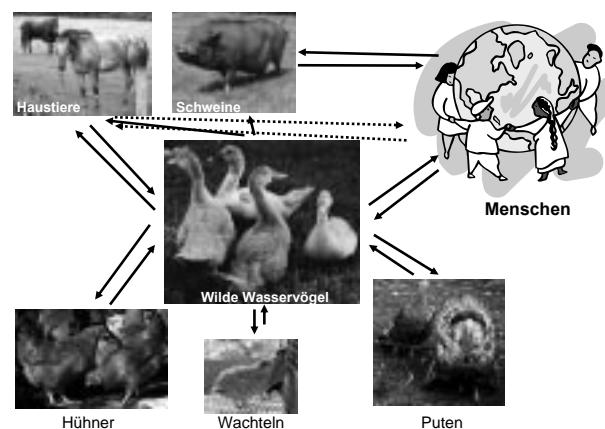
Ursprünglich war die Influenza A vermutlich eine Influenza der Vögel. Erst später wurde sie auf Säugetiere und Menschen übertragen. Bei Vögeln wurden alle bisher bekannten 16 Subtypen des Hämagglutinins und alle 9 Subtypen der Neuraminidase der Influenza A-Viren nachgewiesen (Tab. 1). Sie kommen in unterschiedlichen Kombinationen vor.

**Tabelle 1: Subtypen der Influenza A-Viren bei Vögeln**

Hämagglutinin	Neuraminidase
H1 (Mensch, Schwein)	N1 (Mensch, Schwein)
H2 (Mensch, Schwein)	N2 (Mensch, Schwein)
H3 (Mensch, Schwein, Pferd)	N3
H4	N4
H5 (Mensch, Schwein?)	N5
H6	N6
H7 (Mensch, Pferd)	N7 (Mensch, Pferd)
H8	N8 (Pferd)
H9 (Mensch, Schwein?)	N9 (Mensch)
H10	
H11	
H12	
H13	
H14	
H15	
H16	

Die beim Menschen bekannten Subtypen der Influenza A-Viren stammen ursprünglich von Vögeln oder besitzen Gene von Vogelinfluenzaviren. Deshalb stehen in der Ökologie der Influenza A die Vögel im Mittelpunkt (Abb. 5). Heute gibt es bei Menschen und einigen Haustierarten heimische Subtypen, z. B. H1N1, H2N2 und H3N2 beim Menschen, H7N7 und H3N8 beim Pferd und H1N1 und H3N2 beim Schwein. Die drei Subtypen des Menschen haben zu verschiedenen Zeiten im Wechsel Pandemien (Tab. 2) ausgelöst und in den interpandemischen Zeiten durch ihre Varianten zahlreiche, unterschiedlich schwere Epidemien.

**Abbildung 5: Influenza A-Viren**



Bei Vögeln verursachen nicht alle Subtypen der Influenza A-Viren Erkrankungen. Als Erreger schwerer Influenza-Seuchenzüge ist seit langem der Subtyp H7N7 bekannt, der die klassische Geflügelpest verursacht. Seit einiger Zeit werden auch die Subtypen H9N2, H5N1 und H5N2 als Erreger von seuchenhafter Influenza bei Wild- und Hausvögeln bekannt. In den letzten Jahren hat besonders der Subtyp H5N1 ungewöhnliche Bedeutung erlangt. Millionen von Vögeln sind ihm zum Opfer gefallen, teils als direkte Folge der Virusinfektion, teils im Rahmen von Keulungsaktionen zur Eindämmung der Seuche. Der Eingang in die Zugvogelarten eröffnete dem Virus die Möglichkeit der weltweiten Ausbreitung.

Die Besorgnis der Experten vor einer neuen Pandemie durch H5N1-Viren wird durch den Verlauf der Vogelinfluenza seit 2003 genährt. Drei entscheidende Fragen für die Einschätzung ihrer Bedeutung für den Menschen stehen im Raum:

1. Wird es das A/H5N1-Virus lernen, schnell von Mensch zu Mensch zu springen?
2. Sind wir auf die nächste Pandemie vorbereitet?
3. Kann man die Entwicklung einer Pandemie erstmals in der Geschichte verhindern oder wenigstens ihre Folgen mildern?

Unter Experten herrschte lange die Ansicht, dass die Anzahl der Pandemien auslösenden Subtypen begrenzt sei, und dass diese Subtypen sich immer wieder in derselben Reihenfolge ablösen würden. Wenn man die Reihe der Pandemien der Neuzeit betrachtet (Tab. 2), scheint die bisherige Aufeinanderfolge der Subtypen dafür zu sprechen: Das 1898 aufgetretene H3-Virus wurde 1917/19 von einem H1-Virus abgelöst. 1947 folgte ein H2- und 1968 erneut ein H3-Virus. Wenn man das H1N1-Virus von 1977/78 hinzurechnet, könnte als nächster Pandemie-

reger wieder ein H2-Virus folgen. Zweimal wurde eine Pandemie von Epizootien durch eng verwandte Viren bei Tieren begleitet: 1898 traten während der H3N8-Pandemie gleichzeitig ausgedehnte Epizootien bei Pferden auf und während der Pandemie von 1918/19 gab es gleichzeitig große Ausbrüche durch eng verwandte H1N1-Viren bei Schweinen.

**Tabelle 2: Pandemien in der Neuzeit und die Rolle der Vögel**

1889-1891 H2N2
1898-1915 H3N8 (verw. m. Pferdeinfl.)
1918-1933 H1N1* („Spanische Grippe“)
1957-1968 H2N2* („Asia-Grippe“)
1968- H3N2* („Hongkong-Grippe“)
1977- H1N1** („Russische Grippe“)

\* Gene von aviären Influenza A-Viren nachgewiesen  
\*\* Virus überlebte möglicherweise seit 1957 unverändert in Vögeln

Pandemien zeichnen sich durch eine extrem hohe Morbidität und Mortalität aus. Während man in normalen Epidemien, die in jedem Winter auftreten, weltweit mit 200.000 bis 500.000 Todesfällen rechnet (in Deutschland jährlich zwischen 8.000 und 30.000), sterben in Pandemien mehrere Millionen Menschen. Die bisher schwerste Pandemie der Neuzeit 1918/19 forderte ca. 40 bis 50 Millionen Tote. Für die übrigen Pandemien schätzt man die Zahl der Todesopfer auf jeweils 1 bis 4 Millionen. Die zwischen Pandemien liegenden interpandemischen Phasen sind unterschiedlich lang (10 bis >30 Jahre).

Bisher wurde angenommen, dass Vogelinfluenzaviren nicht direkt auf den Menschen und andere Säuger übertragen werden können. Da Influenzaviren von Vögeln und Säugern für unterschiedliche Rezeptoren an den Epithelien der Atemwege spezialisiert sind, galt, dass sich Vogelinfluenzaviren auf den Atemwegen der Säuger nicht oder nur sehr schwer vermehren können. Nur das Schwein besitzt Rezeptoren für Vogel- und Säugerinfluenzaviren. Deshalb wurde die Passage über das Schwein als Voraussetzung für eine erfolgreiche Übertragung von aviären Influenzaviren auf Säuger angesehen. Diese Ansicht wurde in den letzten Jahren unhaltbar.

Nach dem heutigen Stand des Wissens gibt es drei Möglichkeiten der Einführung eines neuen Subtyps in die menschliche Population, die zur Entstehung einer erneuten Pandemie führen könnte:

1. Die Übertragung eines Vogelinfluenzavirus auf das Schwein, dort die Neukombination von Genen mit einem vom Menschen stammenden Influenza A-Virus (z. B. 1918/19, 1957 und 1968-70) und die Übertragung des neuen Subtyps auf den Menschen.
2. Das Wiederauftreten eines aus der menschlichen Population verschwundenen Subtyps aus dem Vogelreservoir (evtl. H1N1 im Jahre 1977/78).
3. Die direkte Übertragung eines Vogelinfluenzavirus auf den Menschen, wo es durch Passagen lernt, schnell von Mensch zu Mensch zu springen und damit zum Auslöser einer weltweiten Influenza-Epidemie (= Pandemie) zu werden, oder wo es bei gleichzeitigem Zusammentreffen von humanen und aviären

Influenzaviren zur Neukombination von Genen und zur Entstehung eines neuen Subtyps kommen kann.

Die im Jahre 1997 in Hongkong (und im übrigen China?) ausgebrochene Influenza A/H5N1 konnte noch durch Keulung aller Vögel eingedämmt werden. Damit endeten auch die Fälle beim Menschen. Seit 2003 breitete sich das A/H5N1-Virus in Asien erneut aus, vermutlich aus Reservoiren in Zentralchina. Bekannt wurden vor allem Ausbrüche in Vogelbeständen in Vietnam, später in Kambodscha, Japan, Pakistan, Laos, Taiwan, Thailand und Indonesien. Erst sehr spät wurde beispielsweise aus China bekannt, dass auch dort ein gewaltiges Vogelsterben durch A/H5N1 auftrat. Bis heute gibt es keine sicheren Anhaltspunkte für die wirkliche Verbreitung der Influenza A/H5N1 in Asien. Dass der Seuchenzug nicht gestoppt werden konnte, liegt einerseits an der unklaren Situation in verschiedenen asiatischen Ländern und andererseits am Einbruch in die Zugvogel-Populationen. Heute sind Virusnachweise bei verendeten Wildvögeln aus der GUS, der Türkei, Rumänien, Griechenland und Kroatien bekannt. Das Virus hat damit den Sprung nach Europa geschafft. Es ist vermutlich nur eine Frage der Zeit, bis es auch bei uns nachgewiesen wird.

Die Übertragung der Influenza erfolgt beim Menschen und bei Säugetieren durch virusbeladene Schleimtröpfchen, die beim Husten und Niesen ausgestoßen und von Kontaktpersonen oder Kontaktieren eingeatmet werden. Da die Influenza bei Vögeln systemisch verläuft und die Viren in allen Geweben, vor allem aber im Atem- und Verdauungstrakt vermehrt werden, sind sowohl die Sekrete der Atemwege als auch der Kot infektiös. Als Infektionsquellen müssen aber auch Blut, Fleisch und innere Organe der Vögel angesehen werden.

Noch eine abschließende Bemerkung: Kürzlich wurde in der Presse behauptet, dass ein kranker Zugvogel nicht flöge. Das trifft wohl zu, hat aber für die Verbreitung der Vogelinfluenza wenig Bedeutung. Wir wissen, dass bestimmte Zugvogelarten (z. B. Wildenten) das Virus tragen können, ohne selbst zu erkranken. Sie wandern, auch wenn sie das Virus in sich tragen. Die Rolle des „Trojanischen Pferdes“ der H5N1-Influenza haben offensichtlich die Wildenten übernommen. Sie können das Virus, ohne selbst zu erkranken, für bis zu 17 Tagen ausscheiden. Auch die Behauptung, dass zu uns fast keine Zugvögel aus den betroffenen Gebieten kämen, ist falsch. Bei Be trachtung der klassischen Zugrouten erkennt man Routen, die sich gegenseitig berühren oder kreuzen. Einige von ihnen, wie die Ostasien-Australien-, die Zentralasien- und die Ostafrika-Westasien-Route, berühren Gebiete, in denen die Vogelinfluenza H5N1 aufgetreten oder endemisch ist. Sie haben Kontakt mit anderen Zugrouten, über die die Viren sowohl zu uns als auch nach Amerika gelangen können. Für die Verbreitung der aviären Influenza H5N1 gilt das Wort des Generaldirektors der WHO, Dr. JONH-WOOK LEE (2005): „Auf der Karte gibt es zahlreiche Grenzen, aber das Virus führt keinen Pass mit sich.“

In einem Schreiben vom 28.10.2005 zeichnet die WHO ein düsteres Szenario für Afrika, falls das H5N1-Virus durch Zugvögel auch dorthin verbracht wird. Während Europa und Nordamerika relativ gut gerüstet sind, fehlen in Afrika die Infrastrukturen für eine schnelle Erkennung von H5N1-Infektionen bei Tieren und Menschen und für Isolierung und sachgerechte ärztliche Versorgung betroffener Menschen. Es ist zu befürchten, dass niemand bemerken wird, wenn Menschen an H5N1-Influenza sterben. Da die Menschen auf engem Raum mit Vögeln und anderen Tieren

zusammen leben, in nichtmoslemischen Ländern auch mit Schweinen, ist eine Übertragung des Virus leicht möglich.

### Vogelinfluenza und der Mensch

Früher wurde die Influenza der Vögel für den Menschen als ungefährlich angesehen. Gelegentliche Virusübertragungen auf die Schleimhäute (Konjunktiven) von Vogelhaltern, Tierpflegern und Tierärzten waren harmlos und führten nicht zu ernsten Erkrankungen (Tab. 3). Die Tierärzte lernten früher, als man noch gegen die klassische Geflügelpest (H7N7) impfte, dass es bei unsachgemäßem Umgang mit dem Impfstoff zu Konjunktivitiden kommen kann. Deshalb erregte die 2003 in den Niederlanden ausgebrochene Geflügelpest (H7N7) besonderes Aufsehen, als es erstmals bei insgesamt 453 Erkrankungen 90 Influenza-ähnliche Verläufe und einen Todesfall gab.

**Tabelle 3: Dokumentierte Fälle von Vogelinfluenza beim Menschen\***

Jahr	Land	Subtyp	Fälle	Todesfälle	Quelle
1959	USA	H7N7	1	0	Reise
1995	UK	H7N7	1	0	Enten
1997	Hongkong	H5N1	18	6	Geflügel
1998	China	H9N2	5	0	Unbekannt
1999	Hongkong	H9N2	2	0	Geflügel
2003	Hongkong	H5N1	2	1	Unbekannt
2003	Niederlande	H7N7	453*	1	Geflügel
2003	Hongkong	H9N2	1	0	Unbekannt
2003-?	Asien	H5N1	121	62	Geflügel
2004	Kanada	H7N3	2	0	Geflügel

Quelle WHO 2005; \*davon 349 Konjunktivitis u. 90 Influenza-ähnliche Verläufe

Seit dem Auftreten des A/H5N1-Virus änderte sich die Situation grundlegend. In einer am 28. Oktober 2005 veröffentlichten Liste von Ereignissen bei Vögeln und Menschen durch das H5N1-Virus hat die WHO die Entwicklung eindrucksvoll dokumentiert (Tab. 4). Die neue Geschichte der aviären Influenza H5N1 wird darin in eine Frühphase und in 3 Haupthasen von 2003-2005 eingeteilt. Schon 1996 wurde das Virus in China nachgewiesen. Die WHO zeigt in der zeitlichen Abfolge, wie das Virus zunächst eine höhere Pathogenität für Geflügel entwickelte. Die Seuche konnte 1997 durch rigorose Keulung der Geflügelbestände gestoppt werden. Seit es Zugang zu Wild- und Zugvogelarten gewann, ist eine Beendigung der Ausbrüche durch Keulung betroffener Bestände unmöglich geworden. Gleichzeitig veränderte das Virus seine Fähigkeit, an Rezeptoren von Säugerzellen zu binden. Schon 1997 wurden Menschen Opfer des aviären Influenzavirus H5N1. Ein ungewöhnlich großer Teil der bekannt gewordenen Erkrankungen verlief tödlich. Mit Tigern, Zibetkatzen und Hauskatzen erkrankten und starben später Säugetierarten, von denen früher nie jemand ange-

nommen hätte, dass sie für Influenzaviren empfänglich sein könnten. Hinzu kommen Infektionen in Schweinebeständen. Das Virus ändert derzeit ganz offensichtlich sein Wirtsspektrum und könnte angesichts der Veränderung der Rezeptorabhängigkeit den Menschen in dieses Spektrum mit einbeziehen.

**Tabelle 4: Zeittafel der aviären Influenza H5N1 (Teil 1 bis Teil 5)**

Datum	Tiere	Mensch
1996	hochpathogenes H5N1-Virus bei einer Gans in Guandong/ <b>China</b>	-
1997	Hochpathogenes H5N1-Virus in Geflügelbeständen in <b>Hongkong</b>	18 bestätigte Erkrankungen, 6 Todesfälle
Febr. 2003	-	2 Fälle H5N1 (1 tödl.) in <b>Hongkong</b> ; Infektion bei Reise nach Fujian/ China; 1 weiteres Familienmitglied verstarb in <b>China</b>

**Tabelle 4: Zeittafel Teil 2: Welle I**

Datum	Tiere	Menschen
Mitte 2003	Unentdeckte H5N1-Ausbrüche in Asien	
Dez. 2003	Thailand: 2 Tiger u. 2 Leoparden sterben nach Fütterung mit verendeten Hühnern; H5N1 nachgewiesen	
19.12.2003	Ausbrüche bei Geflügel in Korea	
08.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Vietnam	
11.01.2004	Weitere H5N1-Ausbrüche in Vietnam	Erkrankungen u. Todesfälle durch H5N1 in Vietnam bis Mitte März
12.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Japan	
23.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Thailand	2 H5N1-Fälle in Thailand, weitere sporadische Fälle bis März
24.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Kambodscha	
27.01.2004	H5N1 bei Geflügel in Laos	
01.02.2004		Familienausbruch H5N1 in Vietnam Anfang Januar 04; mögl. Mensch zu Mensch?
02.02.2004	H5N1 bei Geflügel in Indonesien	
04.02.2004	H5N1 bei Geflügel in China	
20.02.2004	H5N1 bei Hauskatzen in Thailand	
18.03.2004		Fallstudie an 10 Patienten in Vietnam
Mitte März 2004		Ende der H5N1-Fälle: Insges. 12 Fälle in Thailand (8 tödl.) u. 23 Fälle in Vietnam (16 tödl.)

**Tabelle 4: Zeittafel Teil 3: Welle II**

Datum	Tiere	Menschen
Juni/Juli 2004	H5N1 bei Geflügel in Indonesien, Thailand, Vietnam	
08.07.2004	Genotyp Z dominiert, Wildvögel betroffen	
13.07.2004	H5N1 tödlicher für Säuger u. Vögel	
Juli 2004		Atypische Fälle H5N1 in Thailand
23.07.2004	Ende H5N1 in Japan	
07.08.2004	H5N1 bei Geflügel in Malaysia	
12.08.2004		3 neue Fälle H5N1 in Vietnam, alle tödl.
20.08.2004	H5N1 bei Schweinen in China	
03.09.2004	H5N1 bei Hauskatzen tödlich	
07.09.2004		Weiterer tödl. Fall H5N1 in Vietnam
09.09.2004	Korea frei von H5N1	
21 u. 28.09.2004		3 Fälle H5N1 in Thailand
04.10.2004		4. Fall H5N1 in Thailand
11.10.2004	H5N1 bei Zootigern in Thailand: 147 von 441 starben	
22.10.2004	H5N1 bei 2 Adlern aus Thailand in Brüssel	
25.10.2004		5. Fall H5N1 in Thailand
29.10.2005	Hausenten stille Reservoir	
Nov. 2004		Keine weiteren Fälle. Insg. 5 in Thailand (4 tödl.), 4 in Vietnam (4 tödlich)

**Tabelle 4: Zeittafel Teil 4: Welle III Teil 1**

Datum	Tiere	Menschen
Dez. 2004	H5N1 in Indonesien, Thailand, Vietnam, Kambodscha, Laos	
30.12.2004		1 Fall H5N1 in Vietnam
03.01.2005	H5N1 in Malaysia zuende	
06.01.2005		2. Fall H5N1 in Vietnam
14.01.2005		Weitere 3 Fälle in Vietnam, in Folge mehr Fälle
27.01.2005		H5N1 in Thailand: Kind zu Mutter
02.02.2005		1 Fall H5N1 in Kambodscha
17.02.2005		2 atypische Fälle in Vietnam retrospektiv H5N1
29.03.2005		2. Fall H5N1 in Kambodscha

Datum	Tiere	Menschen
12.04.2005		3. Fall H5N1 in Kambodscha
30.04.2005	Todesfälle bei Wildvögeln in Zentralchina	
04.05.2005		4. Fall H5:1 in Kambodscha
08.06.2005	H5N1 bei Geflügel in China	
30.06.2005		Mensch zu Mensch-Übertragung unklar
06.07.2005	Neue H5N1-Variante bei Wildgänsen, Zugvögel!	
14.07.2005	H5N1 bei Zugvögeln	

**Tabelle 4: Zeittafel Teil 5: Welle III Teil 2**

Datum	Tiere	Menschen
15.07.2005	3 als Haustiere gehaltene Zibetkatzen H5N1	
21.07.2005		1 Fall H5N1 Indonesien, 2 weitere Fälle?
23.07.2005	H5N1 in Westsibirien, Geflügel, tote Zugvögel	
02.08.2005	H5N1 in Kasachstan, Geflügel, Zugvögel	
05.08.2005		Vietnam 64 Fälle, 21 Tote in Welle III
10.08.2005	H5N1 in Tibet	
12.08.2005	H5N1 in Mongolei (Zugvögel)	
16.09.2005		2. Fall H5N1 in Indonesien
22.09.2005		3. Fall H5N1 in Indonesien
29.09.2005		4. Fall H5N1 in Indonesien
Okt. 2005		Veränderungen an Rezeptorbindungsstelle
06.10.2005		H1N1 von 1918 ähnlich H5N1 von heute
10.10.2005		5. Fall H5N1 in Indonesien
13. u. 15.10.2005	H5N1 in Türkei bzw. Rumänien	
20.10.2005	H5N1 Taiwan bei Singvögeln aus China	1 Fall H5N1 in Thailand
24.10.2005	H5N1 in weiteren Provinzen in China	
26.10.2005	H5N1 in weiteren Provinzen in China und in Kroatien	

Nach Beendigung des Ausbruchs 1997 in Hongkong durch rigorose Keulung der Vogelbestände hörte man nichts mehr über die H5N1-Influenza. Im Februar 2003 erkrankten in Hongkong 2 Menschen nach Rückkehr von einer Reise nach China. Ein weiterer Familienangehöriger verstarb vor Rückkehr nach Hongkong bereits in China

an gleichen Symptomen. Seit Ende 2003 riss in Asien die Kette schwerer Erkrankungen und Todesfälle beim Menschen nicht ab. Infektionsquellen waren bisher überwiegend krankes Geflügel oder von diesem stammende Produkte oder Ausscheidungen. Voraussetzung für die Infektion des Menschen ist demnach zurzeit noch ein direkter Kontakt mit Vögeln oder Vogelprodukten. Bis Mitte Oktober 2005 kam es zu ca. 124 virologisch bestätigten Erkrankungen und 63 Todesfällen bei Menschen durch A/H5N1 (Tab. 5). Bis auf wenige Verdachtsfälle gab es keine Hinweise auf eine Übertragung der Influenza von Mensch zu Mensch – die Hauptbedingung für die Entstehung einer Pandemie beim Menschen. Zu den Verdachtsfällen werden Fälle gerechnet, in denen Angehörige ein Familienmitglied mit Influenza A/H5N1 gepflegt hatten und selbst erkrankten. In allen Fällen konnte allerdings ein direkter Kontakt zu Vögeln oder Vogelfleisch nicht ganz ausgeschlossen werden. Die bei Menschen und bei massenhaft verendeten Vögeln nachgewiesenen Virusstämme waren weitgehend identisch.

**Tabelle 5: Bestätigte Fälle von H5N1-Influenza beim Menschen**

Land	Erkrankungen	Todesfälle	Prozent
Indonesien	9	5	55,5
Kambodscha	4	4	100,0
Thailand	19	13	70,6
Vietnam	91	41	45,05
Gesamt	124	63	50,8

Die Charakterisierung der bisher isolierten H5N1-Viren zeigt, dass sie eine deutliche Entwicklung durchgemacht haben, die auch die Bindungsfähigkeit an menschliche Rezeptoren betrifft. Anhand ihrer Eigenschaften hat man sie in Cluster eingeteilt, die mit den Buchstaben A bis Z bezeichnet wurden. War ein 2001 in der Mongolei isoliertes Virus nur in der Lage, an aviäre Rezeptoren zu binden ( $\alpha$ -2,3 linked Polymere), so binden Stämme von 2004 sowohl an aviäre als auch an humane Rezeptoren ( $\alpha$ -2,6 linked Polymere). Derzeit dominieren Viren des Clusters Z. Diese neueren Isolate von 2005 besitzen eine noch breitere Bindungskapazität, was als Hinweis auf eine langsame Adaptation der Viren an den Menschen gewertet werden kann. Sie besitzen zudem Gene von Schweine-Influenzaviren. Erstmals wurden Infektionen mit A/H5N1 bei Schweinen auf Java (Indonesien) und China gemeldet, die betroffenen Schweine zeigten keine klinischen Symptome.

Aus humanmedizinischer Sicht sind deshalb nicht die wenigen bisher registrierten Erkrankungen und Todesfälle durch das H5N1-Virus Besorgnis erregend, so bedauerlich die Einzelfälle sind, sondern es ist die Gefahr, dass dieses Virus der Auslöser der seit langem erwarteten Influenza-Pandemie beim Menschen werden könnte. Die vorher erwähnten Veränderungen der Viren hin zu einer besseren Bindungsfähigkeit an Rezeptoren auf menschlichen Epithelzellen lassen befürchten, dass es nur eine Frage der Zeit ist, bis die Pandemie beginnt.

Zwei der drei Voraussetzungen für die Entstehung einer neuen Pandemie sind bereits erfüllt:

- Auftreten eines neuen, beim Menschen bisher unbekannten Subtyps der Influenza A-Viren

- Hohe Pathogenität des neuen Subtyps für den Menschen.

Es fehlt noch die Bedingung Nr. 3:

- Fähigkeit des neuen Subtyps, schnell von Mensch zu Mensch zu springen.

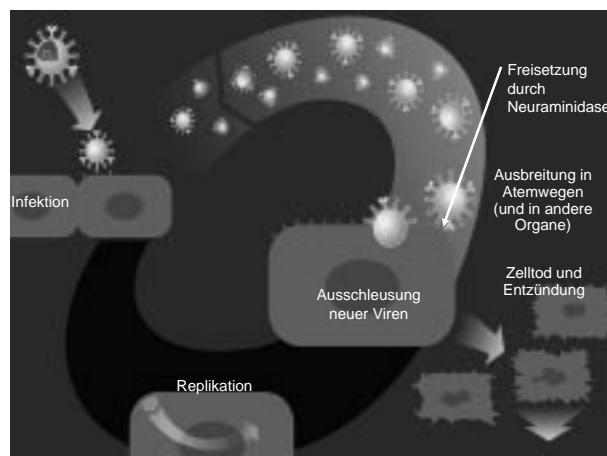
Es ist deshalb legitim, die Bedeutung der Vogelinfluenza für den Menschen vor allem unter dem Gesichtspunkt der drohenden Pandemie zu betrachten. Die Frage, die uns alle bewegt, ist: Wird es das A/H5N1-Virus lernen, ebenso leicht Menschen wie Vögel zu infizieren und schnell von Mensch zu Mensch zu springen? Je länger die Epi-zootie anhält und je weiter sie sich auf der Welt ausbreitet, umso mehr Menschen werden infiziert und umso größer wird die Gefahr sein, dass das Virus lernt, die Spezies-Barrieren leicht zu überspringen.

Die WHO stuft die Situation nach ihrem Pandemie-Alarmplan derzeit in Stufe 3 ein: Ein für Menschen neues Virus verursacht Infektionen, kann aber (noch) nicht leicht von einer Person zur anderen springen.

## Klinik

Grundlage der Influenza-Symptomatik ist die Infektion und Zerstörung der Epithelien der Atemwege. Sie kommt dadurch zustande, dass mit Influenzaviren infizierte Zellen gezwungen werden, neue Viren zu produzieren. Diese werden an die Zelloberfläche geschleust und lösen sich dort mit dem viruseigenen Enzym Neuraminidase (= Oberflächenantigen) von der Zelle ab. Am Ende der Virusvermehrung sterben die Zellen ab. Der Zyklus der Virusvermehrung ist in Abbildung 6 gezeigt. Feldmann und Mitarbeiter (2000) wiesen nach, dass Influenza A-Viren auch in Endothelien der Blutgefäße vermehrt werden (Abb. 7).

**Abbildung 6: Vermehrungszyklus der Influenzaviren**



Bisher liegen nur wenige Beschreibungen der Symptomatik der H5N1-Influenza beim Menschen vor. Sie zeichnen ein dramatisches Bild. Zunächst beunruhigt die ungewöhnlich hohe Mortalität beim Menschen. Während sie bei der normalen Influenza des Menschen unter 1 % liegt und in Pandemien weniger als 10 % der Erkrankten sterben, sind es bei der A/H5N1-Influenza ca. 50 % der registrierten Erkrankten. Wie viele Menschen so leicht erkranken, dass sie keinen Arzt aufsuchten, oder wie viele Menschen bei schwerer Erkrankung keinen Zugang zu ärztlicher Versorgung hatten, ist unbekannt.

**Abbildung 7: Virusvermehrung in Gefäßendothelien (nach FELDMANN et al., 2000)**

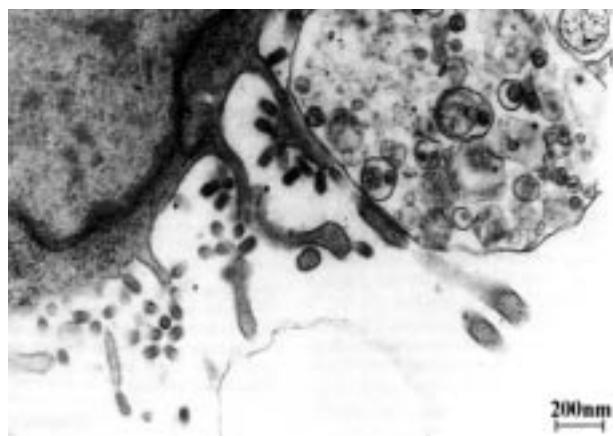
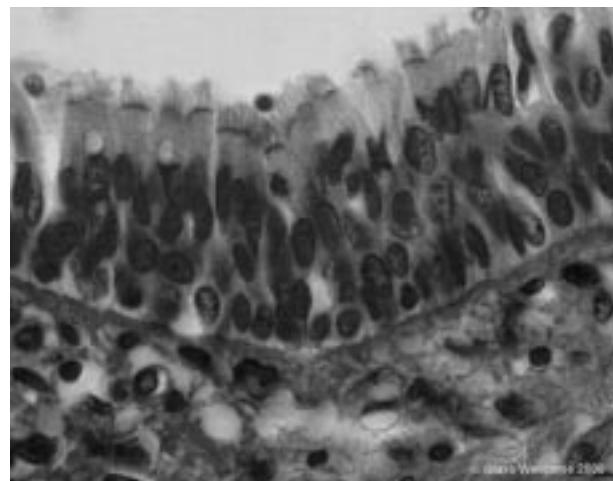


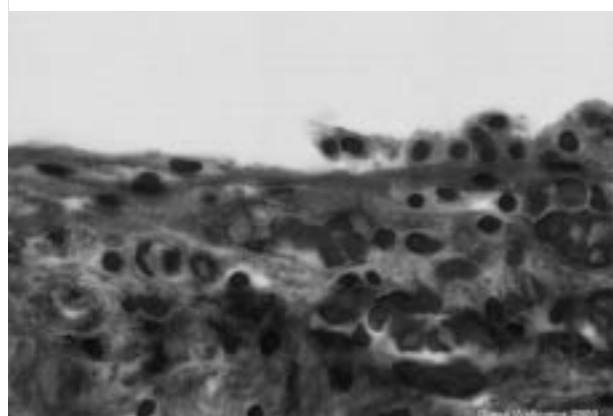
Abbildung 8 zeigt das Ausmaß der Zerstörung des Atemwegsepithels beim Menschen durch Influenzaviren.

**Abbildung 8: Intaktes und durch Influenza geschädigtes Lungenepeithel**

**Intaktes Lungenepeithel**



**Durch Influenza geschädigtes Lungenepeithel**



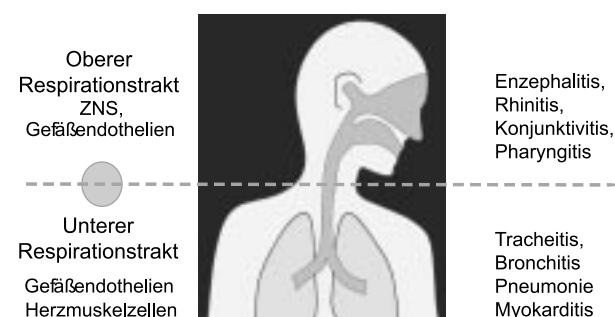
Klinisch verliefen die bekannt gewordenen Fälle von Influenza A/H5N1 beim Menschen extrem schwer. Sie ähneln darin der Symptomatik der aviären Influenza A/H5N1 (Tab. 6).

**Tabelle 6: Klinik der Vogelinfluenza**

Vogel	Mensch
Systemische Infektion	Fieber (38,5-40,0 °C)
Hämorrhagische Verläufe	Halsschmerzen
Schneller Verfall der Tiere	Husten
Massive Zerstörungen von Epithelien und Endothelien	Diarrhoe
Tod nach Stunden bis wenigen Tagen	Enzephalitis
Mortalität > 90 %	Gerinnungsstörungen
	Dramatischer Verlauf
	Massive Zerstörung der Atemepithelien und Gefäßendothelien
	Ausgedehnte Haemorrhagien
	Systemische Infektionen
	Mortalität > 50 %

Auch bei Überlebenden wurden vorwiegend schwere Erkrankungen beschrieben. Offensichtlich kommt es beim Menschen wie beim Vogel zu einer schnellen systemischen Verbreitung der Infektion. Außer den Atemwegen sind Gefäßendothelien, Herzmuskel, Leber und das zentrale Nervensystem betroffen. In den Atemwegen kommt es zu massiven Hämorrhagien, die Lungen werden als weitgehend hepatisiert beschrieben. Von großer Bedeutung ist, dass das Virus die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Das bedeutet, dass Influenza A-Viren in allen Regionen des Organismus zur Vermehrung kommen und Krankheitssymptome auslösen kann (Abb. 9).

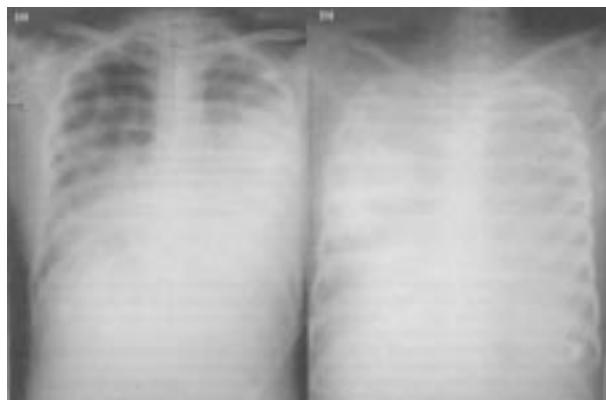
**Abbildung 9: Virusreplikation und Organmanifestation**



Neben schweren Pneumonien bis zur Ausbildung des respiratory Distress-Syndroms (Abb. 10) kommt es zu Herzmuskelschäden und Begleithepatitiden sowie zu Enzephalitiden. Die Todesfälle traten in der Regel unter multipler Organversagen ein. Auffallend ist in den klinischen Berichten die extrem hohe Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen. Es wird von einem „Cytokine storm“ gesprochen (YUEN und WONG, 2005). Zytokine können neben der direkten Viruswirkung eine weitere Ursache für die extrem schwere Symptomatik sein, denn einige besitzen proinflammatorische Aktivität. DE JONG und Mitarbeiter (2005) beschrieben eine von dem klassischen Bild einer Influenza abweichende Symptomatik: Zwei Ge-

schwister erkrankten an Fieber, Enzephalitis und Darm-symptomen. Respiratorische Symptome wurden nicht gesehen. Bei dem letzten der Kinder, die im Abstand von ca. 2 Wochen verstarben, wurde A/H5N1-Virus in den Ge-weben, im Stuhl (!) und auch im ZNS nachgewiesen. Für das erste Kind wurde kein Virusnachweis versucht. Die Ähnlichkeit der Symptome lässt die Vermutung zu, dass beide Fälle von dem H5N1-Virus verursacht waren. Es dürfte daher mehr Erkrankungs- und wohl auch Todes-fälle als die von der WHO bestätigten geben. Besonders in ländlichen Gebieten, die vorwiegend betroffen sind, sind fieberrhafte Atemwegsinfektionen mit Lungenentzün-dungen häufig. Es wird als schwierig angesehen, diese ohne Zugang zu einer Virusdiagnostik von der Influenza zu unterscheiden.

**Abbildung 10: Röntgenaufnahme der Lunge bei Infektion mit H5N1-Virus; a. bilaterale Pneumonitis, b. akutes respiratorisches Distress-Syndrom**



Zur besseren Erkennung der Influenza H5N1 beim Menschen hat die WHO klinische Fallkriterien publiziert. Sie sind in Tabelle 7 zusammengefasst und wurden in deut-scher Sprache u. a. vom Niedersächsischen Landesge-sundheitsamt in Hannover veröffentlicht (Internetadres-se).

**Tabelle 7: Falldefinition Influenza H5N1**

1. Klinik	Erkrankung mit folgenden Kriterien: Fieber (mind. 1 Messung > 38 °C) Plötzlicher Beginn Husten und/oder Dyspnoe (Atemnot) Todesfall: Unklare akute Atemwegserkrankung
2. Epidemiologische Exposition	(mind. 1 der folgenden Expositionen innerhalb von 7 Tagen vor Erkrankungsbeginn muss zutreffen) Direkter Kontakt mit lebenden oder toten Tieren (Geflügel, Wild-vögel, Schweine), deren Körperflüssigkeiten oder rohen Produkten Tätigkeit in Geflügel- oder Schweinefarmen, in denen innerhalb der letzten 6 Wochen infizierte oder infektionsverdächtige Tiere identifiziert wurden Leben im gleichen Haushalt oder Pflege eines Menschen mit entsprechender Erkrankung Oder Direkter Kontakt mit einem Menschen oder seinen Sekreten mit nachgewiesener H5N1-Infektion Laborexposition (Beschäftigte in Labor, in dem mit H5N1-Virus gearbeitet wird)

### Therapeutische Optionen

Bis zum Jahrhundertwechsel konnte die Influenza nur symptomatisch behandelt werden. Gegen die Virusinfektion selbst stand kein Medikament zur Verfügung. Erst seit 1999 bzw. 2002 sind so genannte Neuraminidasehemmer zugelassen, die antiviral wirksam sind. Die Neuraminida-sehemmer Relenza (Zanamivir) und Tamiflu (Oseltamivir) stoppen bei frühzeitigem Einsatz die Vermehrung der Influenzaviren, die Ausbreitung der Infektion im Körper und die Entwicklung der schweren Verlaufsformen. Komplikationen der Influenza werden verhindert und die Krankheitsverläufe verkürzt. Einige Studien konnten zeigen, dass die Mortalität der Influenza gesenkt wird. Tamiflu wird oral eingenommen und wirkt systemisch, erfasst also auch die Infektion anderer Organe als des Atemtraktes, Relenza wird inhaliert und entwickelt nur auf den Atemwegen sei-ne Wirkung.

Im Gegensatz zu den schon länger bekannten M2-Hem-mern Amantadin und Rimantadin, die nur gegen Influenza A-Viren wirksam sind, sind die Neuraminidasehemmer besser verträglich. Der schnellen Resistenzentwicklung gegen Amantadin und Rimantadin, bei der die resistent gewordenen Viren die gleiche Pathogenität und Ausbrei-tungsfähigkeit wie die empfindlichen Ursprungsstämmе besitzen, steht eine sehr seltene (0,4 %) Resistenz gegen die Neuraminidasehemmer gegenüber. Resistente Stämme sind in ihrer Vermehrungs- und Verbreitungsfähigkeit stark eingeschränkt und spielen deshalb praktisch keine Rolle. Dennoch wird die Resistenzentwicklung von einer internationalen Arbeitsgruppe engmaschig überwacht. Es ist bewiesen, dass die M2-Hemmer gegen H5N1-Viren unwirksam sind. Im Jahre 2004 bezeichnete die WHO die Neuraminidasehemmer als die einzigen wirksamen anti-viralen Mittel gegen die aviäre Influenza A/H5N1. Oselta-mivir wird dabei als das Mittel der Wahl bezeichnet (Tab. 8), zumal sein Einsatz wegen seiner systemischen Wirksam-keit im Falle der H5N1-Influenza mit ihrer starken Tendenz zu systemischen Krankheitsverläufen besonders sinnvoll ist. Daran ändert auch der kürzlich berichtete Fall einer Resistenz gegen Tamiflu nichts. Das Virus stammt aus ei-ner Patientin, die wegen eines H5N1-Falles in der Famili-e prophylaktisch Tamiflu eingenommen hatte (einmal täg-lich 75 mg), obwohl sie vermutlich schon infiziert war. Sie erkrankte trotz der Prophylaxe. Durch Umstellung auf die therapeutische Dosis (zweimal täglich 75 mg) konnte sie geheilt werden. Offensichtlich konnte sich die „resisten-te“ Variante nicht durchsetzen.

**Tabelle 8: Antivirale Therapie und Prophylaxe bei „Vogelgrippe“ (H5N1)**

Amantadin und Rimantadin unwirksam (L. K. ALTMANN: New York Times, 25.01.2004)
Neuraminidasehemmer wirksam [I.A. LENEVA et al.: Antiviral Res. 48 (2000)]
WHO: Tamiflu (Oseltamivir) Mittel der Wahl (WHO: Avian Influenza (H5N1) – update 22; 12.02.2004)
Wegen systemischem Verlauf der H5N1-Influenza bei Men-schen Oseltamivir (Tamiflu) Mittel der Wahl (wg. system. Wirksamkeit).*
Prognose wird durch frühen Therapiebeginn verbessert* Prophylaktische Anwendung von Oseltamivir für med. Per-sonal in Asien empfohlen*

\*KY YUEN und SSY WONG: HongKong Med.J. 3 (2005) 189-199

Von den Überlebenden der aviären Influenza verdanken die meisten ihr Leben dem frühen Einsatz von Oseltamivir (Tamiflu). Nach den klinischen Berichten profitieren diejenigen am meisten, bei denen die Therapie frühzeitig begonnen konnte. Es scheint jedoch auch ein späterer Behandlungsbeginn in manchen Fällen sinnvoll gewesen zu sein. Möglicherweise könnte dadurch die systemische Ausbreitung der Infektion verhindert werden.

### Management von H5N1-Erkrankungen beim Menschen

Die Vorschläge der WHO zum Management der Influenza H5N1 bei Menschen sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Sie umfassen sowohl Maßnahmen zum Schutz von Pflege- und Kontaktpersonen vor Infektionen und zur Verhinderung der Verbreitung des Virus von dem Indexfall als auch Anweisungen zur antiviralen Behandlung zur Behandlung betroffener Patienten.

**Tabelle 9: WHO-Empfehlungen zum klinischen Management der Vogelgrippe**

Diagnose anhand der Symptomatik
Hospitalisierung und Isolierung des Patienten (Raum mit negativem Druck)
Wenn Isolierung nicht möglich, Betten im Abstand von > 1 m mit Trennwand
High Efficiency Masks oder chirurgische Masken für Personal
Sicherheitskleidung: Kittel, Gesichtsschutz oder Schutzbrille, Handschuhe
Begrenzung der Personen, die Zugang zum Raum haben
Überwachung der Körpertemperatur bei Kontakt- und Pflegepersonen
Postexpositionsprophylaxe (Oseltamivir)
Entsorgung von Abfall in verschlossenen Beuteln mit Hinweis „Biohazard“ und Verbrennung (Kinder können bis 21 Tage Virus ausscheiden!)
Behandlung des Patienten mit Neuraminidasehemmer (Oseltamivir) so früh wie möglich beginnen
Keine Behandlung mit Amantadin oder Rimantadin oder Ribavirin
Überwachung der Sauerstoffsättigung, Sauerstoffversorgung, falls nötig
Entnahme von Blutproben und Rachenabstrichen für virologische Untersuchung und evtl. bakteriologische Kontrolle
Meldung an Gesundheitsbehörden

### Diagnostisches Vorgehen

Überall auf der Welt kommt es im Augenblick darauf an, Erkrankungen an H5N1-Influenza so schnell wie möglich zu erkennen und zu melden. Das gilt auch für Deutschland. Deshalb hat das Robert Koch-Institut in einem Flussdiagramm das Vorgehen bei einem Verdachtsfall von H5N1-Influenza analog zu ähnlichen Vorschlägen der WHO dargestellt. Man kann das Flussdiagramm im Internet unter [www.rki.de](http://www.rki.de) finden. Hauptpunkte sind die schnelle Diagnostik in der Praxis oder Klinik, die schnelle Entnahme von Abstrichen für Virusanzüchtung und PCR und die umgehende Meldung nach § 7 IfSG an das zuständige Gesundheitsamt. Besonders hervorgehoben wird zunächst bei einem klinischen Verdachtsfall von Vogelinfluenza die Notwendigkeit von Infektionsschutz für das medizinische Personal. Nasen- oder Rachenabstriche sollen in einem

Influenza-Schnelltest untersucht und im positiven Fall gemeldet werden. Im Schnelltest negative Patienten sollten nach der klinischen Diagnose behandelt bzw. erneut getestet werden (Anmerkung: Da Influenza-Schnelltests gelegentlich falsch negativ anzeigen können, sollte bei Fortbestehen des Verdachts dennoch eine PCR angefordert werden). Positiv getestete Patienten sollen mit einem Neuraminidasehemmer behandelt werden. Proben der positiv getesteten Patienten sollen zur Untersuchung in der PCR und zur Subtypisierung an ein entsprechendes Labor gegeben werden.

### Bekämpfung

Für die Bekämpfung der aviären Influenza A/H5N1 finden wie bei der üblichen Influenza des Menschen prinzipiell dieselben Strategien Anwendung: Schutzimpfung (falls möglich), Chemotherapie mit Neuraminidasehemmern zur Verringerung der Virusbelastung von Kontaktpersonen, Chemoprophylaxe mit Neuraminidasehemmern (postinfektiös oder saisonübergreifend) und die persönlichen Maßnahmen zur Verhütung einer Infektion.

### Persönliche Vorsorge und Schutz von Mitarbeitern von Geflügelbetrieben

Angesichts des im Pandemiefall zunächst zu erwartenden Fehlens oder Mangels an Impfstoffen kommt den Möglichkeiten des persönlichen Schutzes höchste Priorität zu. Dabei handelt es sich vor allem um die Vermeidung von Kontakt mit infizierten, erkrankten oder an der Influenza gestorbenen Vögeln, Haustieren und Menschen. Je weniger Menschen mit dem Virus in Kontakt kommen, umso schwerer hat es das Virus, Infektionsketten aufzubauen und eine Epidemie zu verursachen. Um sich richtig verhalten zu können, muss man die wichtigsten Infektionsquellen und die mit Infektionsgefahr behafteten Situationen kennen.

Vogelinfluenzaviren werden bei Vögeln in allen Geweben vermehrt (Abb. 11). Infektionsquellen für den Menschen sind generell infizierte und erkrankte Menschen und bei der H5N1-Influenza infizierte und erkrankte Vögel, Kot und Sekrete, durch diese verunreinigte Oberflächen und Gegenstände sowie rohe Produkte von Vögeln (Tab. 10). Auch Staub in infizierten Vogelbeständen kann eine Infektionsquelle sein, weil er virusbeladene Kotpartikel enthalten kann. Hoch gefährdet sind mit der Versorgung und im Fall eines Ausbruchs mit der Keulung von Vogelbeständen Beauftragte. Das Risiko der Übertragung ist am höchsten beim Schlachten, Rupfen, Zerlegen und Vorbereiten der Vögel zum Kochen. Influenzaviren werden durch Kochen und gründliches Braten abgetötet, gründlich gekochtes oder gebratenes Geflügel oder Geflügelprodukte kommen daher als Infektionsquelle nicht in Frage.

**Tabelle 10: Infektionsquellen für den Menschen**

Sekrete aus Atemwegen, Darminhalt, Kot, Blut, rohes Fleisch/Eier von infizierten Vögeln
Staub in Märkten und Vogelzuchten
Importiertes Fleisch von Geflügel aus Gebieten mit A/H5N1-Infectionen bei Geflügel
Sekret aus Atemwegen, Stuhl und Blut erkrankter Menschen

**Abbildung 11: Vogelgrippe (H5N1)**

<b>Virusausscheidung*</b>
Durch Kot
Durch Nasen-Rachensekrete
<b>Virusquelle</b>
Staub (Kot, Federn)
rohes Fleisch, rohe Eier
<b>Virusvermehrung</b>
In allen Geweben, vor allem Epithelien in Verdauungstrakt und Atemwegen sowie in Gefäßendothelien



Bei nicht Erkrankten Virusausscheidung bis 17 Tage

Speziell für den Umgang mit infiziertem Geflügel hat die WHO Vorschläge gemacht, die in erster Linie dem Schutz der in Geflügelbetrieben Beschäftigten, aber auch aller Personen dienen sollen, die mit Geflügelprodukten, wie Fleisch, Federn etc., in Kontakt kommen. Erwähnt werden aber auch Maßnahmen für Kontaktpersonen der Beschäftigten, z. B. Familienangehörige (Tab. 11 und 12). Diese Vorschläge dienen vor allem der Verhinderung von Infektionen, im Falle einer Infektion aber auch der Verhinderung von schweren Erkrankungen und Todesfällen. Neben Schutzkleidung wird auch vorgeschlagen, dass Geflügelbetriebe ausreichende Mengen Oseltamivir (Tamiflu) vorrätig halten, um so schnell wie möglich mit der Therapie oder Postinfektionsprophylaxe beginnen zu können.

**Tabelle 11: WHO-Empfehlungen zum Umgang mit der Vogelgrippe**

Tierpfleger, Transporteure und mit der Tötung Beauftragte sollen Schutzkleidung, Atemmasken, Plastik-Überschuhe tragen
Personen mit Kontakt zu infizierten Tieren sollen ihre Hände häufig mit Seifenwasser waschen bzw. desinfizieren
Exponierte Personen (Kontakt mit infizierten Tieren oder verdächtigen Farmen) sollen eng überwacht werden
Oseltamivir soll in ausreichenden Mengen vorrätig gehalten werden
Arbeiter, Transporteure und mit der Tötung Beauftragte sollen gegen die humane Influenza geimpft werden, um ihre Infektion mit diesen Viren und ein Reassortment mit dem Vogelgrippe-Virus zu verhindern
Die Gesundheitsüberwachung soll auf die Familienangehörigen der Personen mit engem Kontakt zu infizierten Vögeln ausgedehnt werden
Es soll eine serologische Überwachung von Tierpflegern und Tierärzten durchgeführt werden
Blut- und Autopsieproben aller Organe von verendeten Vögeln sollen bestimmten Laboratorien zur Verfügung gestellt werden.

Man sollte nach Möglichkeit alle Gelegenheiten vermeiden, mit den genannten Infektionsquellen in Kontakt zu kommen. Die Empfehlungen zum Selbstschutz vor der Vogelinfluenza sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Speziell sollten Reisen in Gebiete, in denen die Vogelinfluenza aufgetreten ist, nach Möglichkeit unterlassen werden. Wenn Reisen unabwendbar sind, sollte jeder Kontakt mit Geflügelbeständen und Märkten, auf denen mit Geflügel

**Tabelle 12: Empfehlungen zum Schutz vor Vogelinfluenza A/H5N1**

Anlegen eines Tamiflu-Vorrats in Geflügelbetrieben
Bei Erkrankung eines Mitarbeiters in einem Betrieb mit Vogelinfluenza frühzeitige Behandlung des Patienten mit Tamiflu, vorbeugende Einnahme von Tamiflu durch die übrigen Mitarbeiter
Bei gesichertem Ausbruch Familienangehörige der Mitarbeiter vorbeugend mit Tamiflu behandeln
Von erkrankten Personen Rachenabstriche an spezialisiertes Labor zur Schnelltestung (PCR) senden, z. B. an Niedersächsisches Landesgesundheitsamt oder Influenzazentrum des Robert Koch-Instituts
Umgehende Meldung an Gesundheitsamt

gehandelt wird, unterlassen werden. Es sollten nur gut durchgegartete Speisen mit von Vögeln stammenden Produkten (Fleisch, Eier) gegessen werden. Kürzlich behauptete ein deutscher Virologe, dass rohe Hühnereier keine Gefahr darstellen, weil kranke Hühner keine Eier legen. Das trifft nur zum Teil zu. Infizierte Hühner tragen das Virus bereits in der Kloake, bevor sie so schwer erkranken, dass sie keine Eier mehr legen. Unter den infizierten Hühnern befinden sich nach den bisherigen Erfahrungen bis zu 10 %, die nicht erkranken, obwohl sie das Virus tragen. Sie legen weiter Eier und diese sind ebenfalls infektiös. Dasselbe gilt für Wachteln, Gänse und Enten. Generell muss deshalb gelten, dass rohe Eier in Regionen, in denen Vogelinfluenza H5N1 auftritt, eine Infektionsquelle erster Güte sind. Da das Virus wie alle Influenzaviren leicht inaktiviert wird, reicht es, die Schalen mit einer Seifenlösung zu waschen, bevor man sie verarbeitet. In Eiern befindliche Viren werden beim Kochen, Braten und Backen abgetötet. Aufgefundene gestorbene Vögel sollten nicht ohne Schutz (Handschuhe, Mundschutz) angefasst werden.

**Tabelle 13: Persönliche Vorsichtsmaßnahmen**

Nur gründlich gekochte Mahlzeiten
Nur hart gekochte Eier
Keine Süßspeisen mit rohem Ei
Kein Besuch von Geflügelfarmen
Kein Besuch von Märkten, auf denen mit Geflügel gehandelt wird
Bei plötzlicher fiebigerhafter Erkrankung mit schwerer Symptomatik möglichst frühzeitig Neuraminidasehemmer einnehmen

Nachdem die Übertragung von H5N1 auf Katzenarten nachgewiesen wurde, muss verhindert werden, dass Katzen mit gestorbenen Vögeln in Kontakt geraten, sobald das Virus bei uns aufgetaucht ist. In einer E-Mail wurde ich kürzlich von einer Frau gefragt, wie hoch die Gefährdung ihrer Katzen sei, die mit rohem Geflügelfleisch gefüttert werden. Sie wäre, falls A/H5N1 in deutschen Vogelbeständen verbreitet auftrate, sehr hoch. Man kann der Frau nur raten, ihre Katzen rechtzeitig auf Dosenfutter oder gut gekochtes Fleisch umzustellen. Da Hunde nach neueren amerikanischen Daten ebenfalls für Influenza A-Viren empfänglich sind, sollten auch Hunde während des Auftretens von H5N1-Viren bei Vögeln und während einer Pandemie im Haus gehalten werden, um Kontakte mit Infektionsquellen zu verhindern.

In einer Pandemie (und Epidemie) sollte man unabhängig davon, welches Virus der Auslöser ist, jeden unnötigen Kontakt mit Menschenansammlungen vermeiden, z. B. in Verkehrsmitteln, Theatern, Kinos, Konzertsälen und Kirchen. Während einer Pandemie oder Epidemie ist das Wartezimmer des Arztes ein hoch gefährlicher Ort. Da Influenzapatienten ärztliche Hilfe suchen, sammeln sich dort geradezu die Influenzaviren. Routinebesuche sollten in dieser Zeit möglichst vermieden werden. Zudem könnte man die Belastung des Arztes in dieser Krisenzeit verringern (wenn er selbst noch arbeitsfähig ist). Da alte Menschen aufgrund ihrer altersbedingt reduzierten Immunreaktivität durch Influenza besonders gefährdet sind und die Impfung ihnen einen weniger sicheren Schutz vermittelt, sollten Besuche durch Familienangehörige vorübergehend so weit wie möglich vermieden werden oder nur durch Geimpfte erfolgen.

### **Schutzimpfung**

Die wichtigste Maßnahme gegen die Influenza ist normalerweise die Schutzimpfung. Mit ihr können in kurzer Zeit zahlreiche Menschen zu relativ geringen Kosten gegen die Infektion geschützt werden. Gegen die aviäre Influenza H5N1 wird es wie gegen eine durch ein anderes Influenza A-Virus ausgelöste Pandemie in der ersten Welle keinen Impfstoff geben. Die heute bei uns verfügbaren Influenza-Impfstoffe schützen nicht vor der Vogelinfluenza. Für den Fall einer Pandemie kommt es darauf an, so früh wie möglich und in so großer Menge wie möglich Impfstoffe gegen das neue Virus zu haben. Das setzt voraus, dass so früh wie möglich am Entstehungsort der Pandemie das auslösende Virus isoliert, für die Impfstoff-Produktion ein Produktionsstamm hergestellt und an die Impfstoffhersteller verteilt wird. Es setzt aber auch voraus, dass die Produktionskapazitäten der Hersteller groß genug sind, um den Bedarf zu decken. Da die Impfstoffe derzeit noch in Hühnereiern hergestellt werden, müssen ausreichende Mengen zur Verfügung stehen. Auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene sind zahlreiche offene Fragen zu klären, die wichtigsten unter ihnen sind:

- Wenn Impfstoff verfügbar ist, wer soll geimpft werden, welche Stellen werden die Verteilung übernehmen, werden die Regierungen in der Lage sein, ausreichende Mengen an Impfstoff für den nationalen Bedarf zu reservieren?
- Werden auch die Länder Impfstoff bekommen, die keine Impfstoffproduktion auf ihrem Boden haben oder die Impfstoffe nicht bezahlen können?

Angesichts der hohen Variabilität der neueren H5N1-Viren ist die Herstellung von Impfstoffen mit den bisher bekannten Stämmen wenig sinnvoll. Es muss befürchtet werden, dass das die Pandemie auslösende Virus sich durch Drift von den bisher bekannten Stämmen entfernt hat. Impfstoffe gegen diese würden keinen sicheren Schutz vermitteln. Experimentalimpfstoffe können jedoch die Methodik zur Reife bringen und später die Produktion für den Ernstfall erleichtern.

Eine wichtige Abwehrmaßnahme ist außerdem angesichts der Gefahr eines Genaustausches im Menschen die Schutzimpfung möglichst vieler Menschen gegen die heute bei uns verbreiteten Influenzaviren. Sie schützt jedoch nicht vor der aviären Influenza H5N1, sondern soll die Zahl der Menschen reduzieren, in denen die bei uns verbreiteten Influenza A-Viren zusammen mit dem H5N1-Virus zur Vermehrung kommen könnten. Die kürzlich wieder einmal aufgeflammte Diskussion über die Einführung einer

Impfpflicht schießt weit über das Ziel hinaus. Wichtig wäre, dass sich möglichst viele Menschen freiwillig der Impfung unterziehen würden. Leider ist das trotz möglicher Bereitschaft der Menschen nicht möglich, weil es nicht genug Impfstoff gibt, um schon den heutigen Bedarf zu decken. Es besteht im Augenblick die Gefahr, dass angesichts der verstärkten Nachfrage aus der gesunden Bevölkerung die besonders empfohlene Schutzimpfung der Risikogruppen nicht ausreichend stattfinden kann.

### **Antivirale Wirkstoffe**

Neben der Schutzimpfung besteht seit Beginn des neuen Jahrtausends die Möglichkeit, die Influenza, auch die Vogelinfluenza, mit Neuraminidasehemmern zu behandeln oder zu verhindern.

Es gibt zwei Wirkstoffe, die gegen alle Influenzaviren wirksam sind: Die seit 1999 bzw. 2002 zugelassenen Neuraminidasehemmer Zanamivir (Handelsname Relenza) und Oseltamivir (Handelsname Tamiflu). Die therapeutische Wirksamkeit ist vorher angesprochen. Unter den beiden Konkurrenzpräparaten ist das Tamiflu günstiger, weil es für Kinder ab 1 Jahr zugelassen ist (Relenza ab 13 Jahren) und ebenfalls für die vorbeugende Anwendung ab dem 13. Lebensjahr. Epidemiologisch bedeutsam ist, dass unter der Behandlung mit beiden Präparaten auch die ausgeschiedene Virusmenge verringert und damit der Infektionsdruck in der Population verringert wird.

Oseltamivir ist auch für die vorbeugende Anwendung ab dem 13. Lebensjahr zugelassen. Es kann entweder zur Postinfektionsprophylaxe, d. h. nach Kontakt mit einem Infizierten oder Erkrankten, eingesetzt werden (täglich einmal 75 mg für 10 Tage) oder zur Überbrückung der Dauer einer Welle oder einer Epidemie (täglich einmal 75 mg für 6 Wochen). Unter dem Schutz von Oseltamivir kommt es bei Kontakt mit dem Virus zur Ausbildung einer stabilen Immunität.

Die WHO hat mehrere Millionen Dosen von Oseltamivir (Tamiflu) zur Verfügung gestellt bekommen, um im Falle des Pandemiebeginns am Entstehungsort durch prophylaktischen Einsatz den ersten Ausbruch einzuzgrenzen und seine Ausweitung zu verhindern.

Viele Regierungen haben inzwischen Vorräte an Neuraminidasehemmern, meist Oseltamivir, geordert, bereits angelegt oder mit Verhandlungen mit dem Ziel der Bevorratung begonnen. Die starke Nachfrage unter dem Eindruck der von H5N1 ausgehenden Gefahr hat zwar zu einer Ausweitung der Produktionskapazität des Herstellers geführt, doch wird die Zahl der zur Verfügung stehenden Dosen nicht ausreichen, um den Bedarf zu decken. Die Vorräte der deutschen Bundesländer an Oseltamivir sind sehr unterschiedlich, in der Regel aber zu gering. Während Bayern etwa 20 % des Bedarfs decken kann, können in Berlin nur 200.000 von ca. 3,5 Millionen Einwohnern von dieser Vorsorgemaßnahme profitieren.

Für die Bekämpfung der Vogelinfluenza gilt: Je mehr Menschen rechtzeitig mit Neuraminidasehemmern behandelt werden, umso geringer ist die Belastung der Population mit dem Virus, umso schwieriger ist es für das Virus, effektive Infektionsketten aufzubauen, umso zögerlicher kann sich die Infektion in der Bevölkerung ausbreiten. Angesichts des zu erwartenden Mangels an Impfstoffen während der ersten Welle ist die breite Anwendung der Neuraminidasehemmer die Strategie der ersten Stunde. Vielleicht könnte es gelingen, Zeit zu gewinnen, bis Impfstoffe in ausreichenden Mengen zur Verfügung stehen.

Manche Bundesbürger haben inzwischen auf eigene Kosten private Vorräte zur Versorgung der Familienangehörigen angelegt. Dies kann negativ und positiv bewertet werden. Negativ ist, dass die Bevorratung von medizinischen Laien einer unsachgemäßen Anwendung Tür und Tor öffnen und zudem die zur Verfügung stehende Menge an Neuraminidasehemmern verringern könnte. Dennoch ist die Reaktion der Menschen verständlich und nicht völlig falsch. Sie wird durch die Informationen über den Umfang der von den Länderregierungen angelegten Vorräte geradezu provoziert. Denn jeder normale Mensch kann sich ausrechnen, dass er im Falle einer Pandemie nicht von den angelegten Vorräten profitieren wird. Ein positiver Aspekt ist, dass die private Vorratshaltung in Zeiten der Verfügbarkeit der Mittel die Aufgabe der Regierungen erleichtert, für den Schutz aller Bürger zu sorgen. Sie entzieht zudem dem zu befürchtenden Schwarzhandel mit Tamiflu den Boden. Dass die Befürchtung eines Schwarzhandels nicht ganz gegenstandslos ist, kann man einer Nachricht vom 19.10.2005 entnehmen, nach der EBAY die Versteigerung von Tamiflu gestoppt hat, nachdem der Preis für eine Packung die 100 Pfund (ca. 152 Euro) überschritten hatte.

Da Neuraminidasehemmer nur auf Rezept abgegeben werden, sollte der verordnende Arzt darauf hinweisen, dass die Einnahme erst im Falle einer Pandemie oder Epidemie beginnen soll, und wenn man selbst oder ein Familienangehöriger mit typischen Symptomen erkrankt ist (für den Rest der Familie postinfektiöse Prophylaxe). Am besten wäre es, wenn man zuvor noch einen Arzt konsultieren würde. Doch kann es im Pandemiefall schwierig sein, einen Arzt zu finden, es sei denn, die Ärzte hätten sich selbst ausreichend mit dem Medikament versorgt. Eine weit verbreitete vorbeugende Anwendung ist zu teuer und birgt die theoretische Gefahr in sich, dass resistente Virusstämme provoziert werden. Das Auftreten des Virus in der Region kann jederzeit aus einem Überwachungssystem (z. B. über die Internet-Seite [www.grippe-online.de](http://www.grippe-online.de), über [www.rki.de](http://www.rki.de) und international über [www.EISS.org](http://www.EISS.org)) in Erfahrung gebracht werden.

## Surveillance

Um den Beginn einer Pandemie möglichst frühzeitig zu erkennen und so schnell wie möglich Isolate der auslösenden Viren zu bekommen, ist eine gut funktionierende nationale und internationale Überwachung (Surveillance) erforderlich. Surveillance-Systeme für die Influenza des Menschen gibt es jedoch bisher vorwiegend in entwickelten Ländern. Einige asiatische Länder haben seit 2003 ihre Surveillance verbessert, vor allem Vietnam. Andere besitzen keine Surveillance oder halten die gewonnenen Informationen zurück. Anlass zur Sorge bietet vor allem Afrika, wo fast in allen Staaten die entsprechende Infrastruktur fehlt.

Weit schwieriger ist die Situation bei der Überwachung der Influenza bei Tieren, auch in Deutschland. Zwar wird auf der Insel Riems über Vogelinfluenza gearbeitet, die Influenza bei Schweinen und anderen Tierarten wird aber in Deutschland nicht überwacht. Wie weit das Riemser Institut die Geflügel- und Wildvogelpopulationen flächendeckend überwachen kann, ist unbekannt. Es ist zu befürchten, dass das Auftreten von H5N1-Viren bei Wildvögeln nicht rechtzeitig erkannt werden kann, es sei denn, dass unter ihnen ein unerklärliches Massensterben beobachtet wird.

Ähnlich ist es in anderen europäischen Ländern. In Europa ist als einzige bekannte Stelle das von Prof. Osterhaus geleitete Institut an der Erasmus-Universität in Rotterdam zu nennen. Das Institut verfügt über eine große Sammlung aller möglichen Influenzaviren von Vögeln und anderen Tierarten aus allen Regionen der Erde. Wissenschaftler des Instituts sind oft als erste bei einem Ausbruch auch außerhalb der Niederlande. Nicht umsonst hat die Gruppe um Prof. Osterhaus den H5N1-Ausbruch 1997 in Hongkong ätiologisch geklärt.

Eine wichtige flankierende Wirkung für die Anstrengungen zur Begrenzung der Gefahr durch Vogelinfluenza für den Menschen könnte die konsequente Keulung von infizierten und infektionsgefährdeten Geflügelbeständen haben. Doch wird dies allein die Verbreitung der Vogelinfluenza nicht begrenzen, das zeigen die Erfahrungen in bisher betroffenen Ländern. Man kann zwar alle Hausgeflügelbestände keulen, nicht aber alle Zug- und Wildvögel töten.

## Ist die Alarmstimmung in der deutschen Bevölkerung gerechtfertigt?

Die H5N1-Influenza ist bis heute eine Vogelseuche. Vogelinfluenza oder klassische Geflügelpest haben wir auch früher erlebt, jedoch nie in den heutigen Ausmaßen. Wichtig für die Beurteilung der von der aviären Influenza H5N1 ausgehenden Gefahr für den Menschen ist, dass die bisher bei Vögeln und Menschen isolierten Viren immer noch bevorzugt Rezeptoren an den Epithelzellen der Atemwege erkennen. Von einer schnellen Ausbreitung beim Menschen kann derzeit keine Rede sein. Zudem weiß kein Experte, ob die nächste Influenza-Pandemie wirklich eine H5N1-Pandemie sein wird. Es wäre auch denkbar, dass wir in naher Zukunft eine Pandemie mit einem der drei beim Menschen bisher üblichen Subtypen oder mit einem völlig anderen Subtyp, an den derzeit niemand denkt, haben werden.

Es ist völlig verfrüht, in Panik zu verfallen. Panik ist in jedem Fall ein schlechter Ratgeber. Für die Menschen im Lande ist die Situation jedoch schwer durchschaubar. Sie neigen deshalb dazu, panisch zu reagieren. Man kann Panik nur mit wahrheitsgemäßen, verständlichen Informationen und klaren Handlungsanweisungen vermeiden, nicht aber durch widersprüchliche oder leicht als Zweckinformation durchschaubare Mitteilungen. Halbwegs intelligente Menschen kommen schnell hinter den Wahrheitsgehalt mancher Äußerungen von offizieller Seite oder in der Presse. Noch einmal: Derzeit besteht keine konkrete Gefahr einer Pandemie mit den bekannten Folgen.

Mit zunehmender Verbreitung der A/H5N1-Influenza bei Vögeln steigt die Gefahr der Übertragung auf Menschen und einer Neukombination der Gene mit einem beim Menschen eingeführten Influenza A-Virus oder der Adaptation des Virus an den Menschen. Mit der Ausweitung der von Vogelinfluenza betroffenen Gebiete und der Zunahme der Infektionen, Erkrankungen und Todesfälle beim Menschen erhöht sich die Gefahr. Die Gefahr wird vermutlich ganz andere Dimensionen bekommen, wenn es dem Virus gelingt, in Afrika Fuß zu fassen.

Unter diesem Gesichtspunkt waren die bisherigen schweren oder tödlichen Erkrankungen beim Menschen in höchstem Grade alarmierend. So gering ihre Zahl gemessen an den vielen Millionen toter Vögel auch ist, das Versagen der Anstrengungen zur Eindämmung der Vogelseuche

bereits am Ursprungsort und deren ungehinderte Ausbreitung bis nach Europa rechtfertigen die Sorgen. Erschwerend kommt die alljährliche Süd- und West-Migration der Zugvögel aus betroffenen Gebieten hinzu, die auch stattfindet, wenn der Import von Geflügel aus betroffenen Gebieten strikt unterbunden werden kann. Unter den Zugvögeln sind auch Arten, die das Virus tragen können, ohne selbst zu erkranken.

Der Generaldirektor der WHO, Dr. LEE JONG-WOOK, sagte über die Situation: „Das H5N1-Virus hat uns nicht nur eine klare Warnung, sondern Zeit gegeben, um unsere Vorbereitungen zu verstärken. Im Jahre 2004 hat die Besorgnis vor der Bedrohung durch eine neue Pandemie eine Reihe von durch die WHO koordinierten Aktivitäten in Gang gesetzt, die die Welt besser vorbereitet auf eine neue Pandemie sein lässt, wann immer sie auftritt und durch welches Virus immer sie ausgelöst sein wird....“ (WHO: Avian influenza: assessing the pandemic threat. Januar 2005).

## Fazit

Die Vogelinfluenza A/H5N1 führt der Menschheit deutlich vor Augen, wie nahe eine mögliche neue Influenza-Pandemie bevorsteht und wie brüchig unsere Sicherheit vor einer Katastrophe ist. Die Gefährdung der Menschen wäre in dem Augenblick gewaltig, in dem das Virus die Fähigkeit erwirbt, sich in der menschlichen Population schnell auszubreiten. Obwohl die Vogelinfluenza im Augenblick keine konkrete Gefahr für die Menschheit darstellt, für einzelne Menschen mit direktem Kontakt zu kranken Vögeln ist sie durchaus real. Für uns alle steigt sie in dem Maße, in dem sich das Virus auch bei uns in der Vogelwelt ausbreitet und in dem Kontaktpersonen erkranken. Da das bei uns in der Winterzeit geschehen wird, die traditionell die Zeit einer Influenza-Epidemie ist, steigt täglich die Gefahr eines Gen-Austausches, der zur Entstehung eines neuen Subtyps führen kann.

Die Vogelinfluenza lässt aber auch die Experten hautnah mit erleben, wie ein neu aufgetretenes Virus zunächst einzelne Erkrankungen und lokale Ausbrüche und schließlich Massenerkrankungen und Massensterben unter den verschiedensten Vogelarten auszulösen lernt und dabei ein gefährlicher Seuchenerreger wird. Mit zunehmender Sorge beobachtet man, wie sich daraus eine zunehmende Gefährdung für die Menschheit entwickeln kann. Wenn es wirklich zu einer Pandemie durch das A/H5N1-Virus käme, wäre es erstmals in der Geschichte möglich gewesen, ihre Entstehung vom ersten Augenblick an zu verfolgen und wissenschaftlich zu begleiten. Dies räumt uns die Chance ein, frühzeitig wirksame Maßnahmen zur Eindämmung zu ergreifen. Impfstoffe könnten rechtzeitig verfügbar sein, antivirale Wirkstoffe könnten in ausreichenden Mengen verteilt werden – wenn die für die Seuchenbekämpfung zuständigen Stellen richtig und ohne Rücksicht auf vorhandene finanzielle Ressourcen reagieren.

Die Experten sind sich einig, dass die nächste Pandemie in naher Zukunft kommen wird. Viele sind angesichts der neuen virologischen und epidemiologischen Daten davon überzeugt, dass das aviäre Influenza A/H5N1-Virus der Auslöser der neuen Pandemie sein wird (s. a. Ergebnisse der WHO-Tagung zur Vogelinfluenza vom 07.-09.11.2005).

## Literatur

Auf Anfrage beim Verfasser erhältlich

## Anschrift des Verfassers

Prof. Werner Lange  
Brentano Straße 26  
12163 Berlin

E-Mail: [home.office@t-online.de](mailto:home.office@t-online.de)

