



## Pathogene Immunkomplexe bei Infektionen mit H1N1 Influenza Virus

F.X. Heinz

Bis zum Auftreten des Pandemievirus H1N1 2009 war man der Ansicht, dass neue Influenza Pandemien nur dann auftreten, wenn es zu einem Wechsel des Hämagglutinin (H) Subtyps kommt (als Antigen-Shift bezeichnet), wie das 1918 (H1N1), 1957 (H3N2) und 1967 (H3N2) der Fall war. In solchen Fällen besitzt vor allem die jüngere Bevölkerung keine Immunität gegen das neue Virus, das sich daher in dieser immunologisch naiven Gruppe rasch und ungehindert ausbreiten kann. Das Beispiel des im Jahr 2009 erstmals beim Menschen aufgetretenen H1N1 Virus hingegen zeigt, dass für die Entstehung eines neuen Pandemievirus nicht unbedingt eine Antigen-shift, also ein Wechsel des Hämagglutinin Subtyps erforderlich ist. Der Grund dafür liegt im konkreten Fall darin, dass sich das von der Spanischen Grippe 1918 ausgehende H1N1 Virus in den Jahren 1918 bis 1957 – als es durch H2N2 verdrängt wurde – und nach seinem Wiederauftauchen 1977 bis 2009 sehr stark durch Antigen-drift verändert hat. Jenes Schweineinfluenzavirus, das 2009 Ausgangspunkt des neuen Pandemievirus des Menschen wurde, leitet sich ebenfalls vom H1N1 Virus des Jahres 1918 ab, seine Antigenstruktur blieb aber im Schwein über all die Jahrzehnte mehr oder weniger unverändert und ähnelt daher nach wie vor sehr stark dem Pandemievirus des Jahres 1918. Dadurch wurden einige epidemiologische Besonderheiten – vor allem die Altersverteilung betreffend - der Pandemie 2009 erklärbar. Insbesondere zeigte sich schon an deren Beginn, dass im Gegensatz zur saisonalen Influenza ältere Personen (>65 Jahre) weniger anfällig waren, weil sie vor 1957 mit noch relativ nahe verwandten

Viren konfrontiert waren und ihre damals erworbenen Antikörper zumindest einen teilweisen Schutz vermittelten.

Zu den bekannten Risikogruppen für besonders schwere Erkrankungsverläufe (Schwangere, Kinder unter 2 Jahren und Personen mit chronischen Lungenerkrankungen) kamen bei H1N1 2009 noch Personen mit Diabetes und Fettleibigkeit hinzu. Aber auch junge Erwachsene mittleren Alters wiesen in diesem speziellen Fall offensichtlich einen unüblichen Risikofaktor auf, der sie besonders anfällig für das neue Virus machte. Eine in Argentinien von einer Forschergruppe um Fernando Polack durchgeführte und in *Nature Medicine* 17, 2011 veröffentlichte Studie weist nun darauf hin, dass eine starke Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Auftreten pathogener Immunkomplexe in den Lungen dieser Patienten besteht. Diese Immunkomplexe bestehen aus niedrig-aviden Antikörpern, die mit dem Hämagglutinin des H1N1-2009 Virus reagieren, aber nicht in der Lage sind, dieses Virus zu neutralisieren. Dass die Bildung der Immunkomplexe auch zur Aktivierung der Komplementkaskade führt, wurde durch den Nachweis der Ablagerung von C4d, einem Komplement-Spaltprodukt, im Lungengewebe tödlich verlaufener Fälle nachgewiesen. Die niedrig aviden Antikörper wurden wahrscheinlich durch die seit 1978 zirkulierenden saisonalen Influenzaviren induziert, und die Studie weist somit auf eine Immunkomplex-vermittelte Komplementaktivierung im Respirationstrakt als neuen Mechanismus der Pathogenese der Influenzavirus Infektion hin. Es wird sich zeigen, ob diese Erkenntnisse in der Zukunft auch für therapeutische Ansätze verwertet werden können.