

# Affen-AIDS, eine neue Zoonose?

R. Sassnau, Berlin

## Schlüsselwörter: SAIDS - Diagnostik - Vorsichtsmaßnahmen

**Zusammenfassung:** Affen können Träger von gefährlichen Infektionskrankheiten sein. Untersuchungen belegen ein häufiges Vorkommen von Lentivirusinfektionen bei verschiedenen Affenarten. Dieser Beitrag beschreibt neben virologischen und epizootologischen Aspekten das diagnostische Vorgehen zur Aufklärung von SIV-Infektionen bei Afrikanischen Grünen Meerkatzen. Daneben werden Empfehlungen zur Verhütung der Übertragung von SIV-Infektionen auf den Menschen diskutiert.

## Key words: SAIDS - Diagnosis - Prevention

### Summary: Aids in monkeys - a new zoonosis?

Monkeys may carry dangerous infectious diseases. Several studies have demonstrated frequent lentivirus infections in different monkey species. This report describes virological and epizootiological aspects of and the diagnostic procedure for the evaluation of SIV infections in African green monkeys. Recommendations for the prevention of transmission of SIV to humans are discussed.

## Einleitung

Die meisten der vom Tier auf den Menschen übertragbaren Krankheiten (Zoonosen) sind seit langer Zeit bekannt. Der Umgang mit diesen Erkrankungen ist somit kalkulierbar und meistens auf bestimmte Zielgruppen zu beschränken. Da die Liste der Infektionskrankheiten sowohl bei den Menschen als auch beim Tier jedoch immer länger wird, muß für einige Erkrankungen die Frage nach der Übertragbarkeit vom Tier auf den Menschen, gelegentlich auch umgekehrt, erneut aufgegriffen werden. Durch intensivere internationale Handels- und Reisetätigkeiten sind in den letzten Jahren einige Erkrankungen aufgetaucht, deren Ätiologie und Übertragungsmodalität bislang unbekannt waren.

Als Beispiele seien hier die Krankheiten Parvovirose der Hunde, AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), Katzen-AIDS/FIV-Syndrom (feline immunodeficiency syndrome virus), BSE (bovine spongiforme Enzephalomyelitis) und die mysteriöse Schweineseuche (PRRS) genannt. Auch in der täglichen Praxis des Tierarztes taucht die Frage der Übertragbarkeit einzelner Erkrankungen immer wieder auf. Einerseits sind Tierbesitzer besorgt, sich an ihren Haustieren zu infizieren, andererseits besteht für den behandelnden Tierarzt die Gefahr, an einer Zoonose zu erkranken und somit möglicherweise berufsunfähig zu werden.

Gerade bei in privaten Haushalten lebenden Primaten ist die Beantwortung dieser Fragen für den Tierarzt nicht immer einfach, da über deren Erkrankungen nur wenig bekannt ist. Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang Affen-AIDS, **SAIDS** (simian acquired immunodeficiency syndrome).

Häufig gehaltene Affen sind Afrikanische Grüne Meerkatzen (AGM), *Ceropithecus aethiops subsp. spec.* Serologische Untersuchungen sowohl an wildlebenden AGM als auch an in Gefangenschaft gehaltenen AGM ergaben zum Teil erhebliche Durchseuchungen mit dem simian immunodeficiency virus (SIV), dem Erreger des SAIDS (1-4). Es ist davon auszugehen, daß auch unter in zoologischen Gärten gehaltenen Affen Virusträger leben. SIV ist wie HIV ein Lentivirus, und in diesem Beitrag wird die Bedeutung von SIV als Zoonose diskutiert.

## Virologie

Nachdem 1980/1 erstmals humane Retroviren, **HTLV**, isoliert wurden (5), vergingen noch vier Jahre, bis die Gruppe der Lentivirinae, als Subfamilie der Retroviridae (Tab. 1) zählenden SIV erstmals identifiziert wurden. Ein erkrankter Rhesusaffe (*Macaca mulata*) war der Träger eines Lentivirus, aus dem 1985 SIV isoliert wurde (6). Serologische Untersuchungen zeigten, daß es eine Reihe unterschiedlicher SIV gibt. Aus unterschiedlichen Affenarten und -rassen lassen sich SIV isolieren, die sich auch biologisch, z.B. an Hüllen-, Kapsid- und Polymeraseprotein, unterscheiden lassen.

Grundsätzlich besteht eine äußerst enge biologische Verwandtschaft von **HIV 1**, dem AIDS-Erreger des Menschen, zu den SIV der AGM sowie eine enge Verwandtschaft zwischen dem HIV 2, dem Erreger der slim disease in West-Afrika und dem SIV der Rhesusaffen, *Macaca mulata* (1). Die routinemäßige Diagnostik von Affenserum hinsichtlich SIV beruht auf einer Kreuzreaktion im ELISA mit HIV (1). Ein positives Ergebnis im HIV-ELISA bedeutet somit Serokonversion nach SIV-Infektion, denn HIV ist bisher nicht vom Affen isoliert worden.

Die Virusisolierung von serologisch positiven Affen zur näheren Charakterisierung geschieht durch:

1. Gewinnung von zirkulierenden mononukleären Zellen,
2. Stimulation der gewonnenen Zellen durch Phythaemagglutinin und Interleukin 2 (früher »T-cell growth factor«, TCGF genannt) in Kokultivierung mit humanen Zelllinien zur Virusvermehrung. Der Virusnachweis in diesen Kulturen erfolgt elektronenmikroskopisch, mit dem Antigennachweis oder durch den Nachweis der reversen Transkriptase (13). Weitere Genom- und Proteinanalysen der gewonnenen Viren zur näheren Charakterisierung sind möglich. Im Unterschied zur SIV-Infektion der Makaken (Immunsuppression mit einem dem AIDS des Menschen vergleichbaren Krankheitsbild - SAIDS, weshalb SIV der Makaken in der AIDS-Forschung Modellcharakter hat [7]), ist zur Klinik und Pathologie der SIV-Infektion der AGM nichts bekannt (5, 8).

### Kasuistik

Eine weibliche ausgewachsene AGM wurde aufgrund ständiger Selbstbeschädigung des Schwanzes vorgestellt. Das Allgemein-

Tab. 1 Einteilung der Retroviridae (nach 13, 14).

Subfamilie/Virus	Charakteristik Kennzeichen	Wirts-spezifität
Oncornavirinae	onkogene RNA-Viren (Leukosen, Sarkome, Lymphome) HTLV I/II	Säuger, Vögel, Reptilien Mensch
Spumavirinae	Synzytienbildende RNA- Viren, keine Tumoren, gelten als apathogen	Katze Mensch Affe Rind
Lenitivirinae a) nicht immunsuppressiv/Slow-Virus- Infektion Visna/Maedi MW interstitielle Pneumonie	Demyelinisierung nach Perivaskulitis,	Schaf
Arthritis-Enzephalomyelitis-Virus der Ziege CAEV Demyelinisierung, interstitielle Pneumonie, Arthritis		Ziege
infektiöse Anämie der EIAV	Pferde intra- u. extravasale Hämolyse nach im- munpathologischer Anämie	Pferd
b) immunsuppressiv HIV I	T4-Helferzellen, AIDS, ZNS	Mensch
HIV II	Slim-Disease	Mensch
SIV	Immundefizienz oder klinisch inapparent	Affen
FIV	Immunschwäche, ZNS	Katzen
BIV	Lymphozytose, Lymphadenopathie	Rind

befinden war ohne Befund, das distale Schwanzdrittel skelettiert und teilweise mumifiziert. In Ketamin/Xylazin-Allgemeinanästhesie wurde eine Teilamputation des Schwanzes durchgeführt. Routinemäßig wurde dem Tier, einem Wildfang aus Tansania, bei diesem Eingriff Blut entnommen und auf das Vorliegen einer SIV-Infektion untersucht. Die virologische Diagnostik erbrachte eine positive Reaktion im HIV-ELISA. Bei einer nachfolgenden Untersuchung gelang eine Anzüchtung von SIV. Monate nach dem Eingriff erfreut sich das Tier bester Gesundheit. Das Allgemeinbefinden, Hämatologie und klinische Chemie sind ohne Befund, die Automutilisation verschwand unmittelbar nach der Teilamputation. Eine zweite routinemäßig getestete AGM unbekannter Herkunft reagierte serologisch negativ.

### Epizootiologie

HIV wird bekanntlich beim Geschlechtsverkehr, diaplazentar und durch direkten Blutkontakt übertragen. Das Virus wird auch in Speichel, Liquor, Tränenflüssigkeit, Urin, Stuhl und Milch nachgewiesen, wenngleich es noch zu keiner bewiesenen Infektion durch diese Medien gekommen ist (9). Nosokomiale HIV-Infektionen von Menschen, bis Ende 1987 wurden weltweit 15 Fälle veröffentlicht, entstehen in erster Linie durch Kanülenstichverletzungen. Zehn dieser Infektionen waren Kanülenstichinfektionen, während die restlichen fünf durch Kontakt mit Schleimhäuten oder nicht intakter Haut verursacht wurden. In sieben weiteren Fällen sind nosokomiale HIV-Infektionen wahrscheinlich, jedoch nicht gesichert, da vor der Infektion kein HIV-Test vorgenommen wurde (9).

Da bis heute noch unklar ist, wo das HIV herkommt und man nicht ausschließen kann, daß nach erfolgter Inokulation von SIV eine Virusvermehrung im Menschen stattfinden kann (1), ist beim Umgang mit Affen erhöhte Vorsicht geboten.

In vitro konnten bei Übertragungsexperimenten von SIV der AGM auf humane Zelllinien zytopathische Effekte beobachtet werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß SIV der AGM humane Lymphozyten sowie eine Reihe anderer Primatenlymphozyten infizieren kann (1). Kraus et al. zeigten, daß SIV der AGM einen Tropismus für das Rezeptormolekül CD 4 (CD = cluster of differentiation) besitzt. Das CD-4-Molekül ist der HIV-Rezeptor, genauer gesagt der Rezeptor für das gp120-Hüllenantigen des Virions. Es wurde gezeigt, daß sich CD 4 nicht nur auf humanen Lymphozyten und Makrophagen befindet, sondern auch auf Lymphozyten und Makrophagen von AGM und *Macaca mulata* (5).

Setzt man bei einem SIV-positiven Affen eine dem HIV-positiven Menschen vergleichbare Viruspräsenz voraus, so ergibt sich eine Reihe von Risiken der Virusübertragung auf den Menschen.

### Vorsichtsmaßnahmen

Bei Neuzugängen empfiehlt sich schon bei der Erstvorstellung die serologische Untersuchung auf das Vorliegen von SIV-Antigen. Die unter sterilen Kautelen vorgenommene Blutentnahme in Ketamin/Xylazin-Allgemeinanästhesie erfolgt aus der V. brachialis, bei größeren Affen durch geschlossene Blutentnahmesysteme. Das Serum wird abzentrifugiert und von uns an das Robert-Koch-Institut in Berlin versandt. Dort wird ein HIV-ELISA durchgeführt. Fällt dieser positiv aus, besteht Serokonversion und somit Infektionsgefahr.

Bei im ELISA positiv reagierenden Patienten kann bei einer nachfolgenden Untersuchung frisch entnommenen EDTA-Blutes eine Virusanzüchtung zur näheren Charakterisierung des Virus veranlaßt werden. Während der Tierarzt leicht mit dem Blut von Affen in Kontakt kommt, stellen für den Tierbesitzer hingegen Affenbisse, Se- und Exkrete eine Kontaktmöglichkeit mit SIV dar.

Bei 11% von HIV-positiven Menschen wurde HIV-Antigen (p24) im Speichel nachgewiesen (12). Ähnliche Verhältnisse sind bei SIV-positiven Affen denkbar, jedoch erscheint es fraglich, ob dieses potentielle Infektiosität bedeutet, da mit einer Inaktivierung der Viren im Speichel analog zu HIV zu rechnen ist (12). Trotz alledem ist Tierbesitzern zu raten, die Haltung derart zu gestalten, daß es gar nicht erst zu Bißverletzungen kommen kann. Bei blutigen Verletzungen des Affen bzw. blutigen Ausscheidungen (hämorrhagische Enteritis, Zystitis, blutiger Auswurf) muß sich der Tierbesitzer durch Gummihandschuhe und gegebenenfalls Mundschutz vor Blutkontakt schützen. Weitergehende hygienische Maßnahmen unter Verwendung von Desinfektionsmitteln sind in diesem Fall von erheblicher Bedeutung. Generell sollte die Reinigung der Käfige von SIV-positiven Affen mit anerkannten Desinfektionsmitteln erfolgen. Bei Berücksichtigung dieser Maßnahmen sind Virusübertragungen auf den Tierhalter wirkungsvoll bekämpft, und eine Euthanasie der betreffenden Tiere erscheint somit nicht unbedingt notwendig.

Es gilt grundsätzlich für den Tierarzt, im Umgang mit Affen direkten Haut- und Schleimhautkontakt wirkungsvoll zu verhüten. Gerade in der Hektik mit unruhigen Patienten gilt hier besondere Umsicht:

a) Tragen von flüssigkeitsdichten Gummihandschuhen, in der Chirurgie zwei übereinander, Schutzbrille und Mundschutz, insbesondere bei Eingriffen im Nasen-Rachen-Raum sind empfehlenswert. Eine sichere Entsorgung von gebrauchten Kanülen und Skalpellklingen, ausreichende Desinfektion von Instrumenten vor der Reinigung mit einem geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel sind obligatorisch.

b) Infektiöses Material, entnommenes Blut, Operationspräparate etc. sollten gekennzeichnet und bruchsicher gelagert und versandt werden.

c) Flächendesinfektion mit geeigneten Desinfektionsmitteln unter Beachtung der Einwirkzeit zur sicheren Zerstörung der für das Virus essentiellen Lipidhülle.

d) Wie bereits ausgeführt, weiß man nicht, was nach einer SIV-Inokulation im Menschen passiert. In der Humanmedizin wird folgendes Vorgehen z.B. nach Stichverletzung mit HIV-Kontamination empfohlen (9):

1. Wunde reichlich zum Bluten bringen
2. Desinfektion mit alkoholischen Mitteln
3. 250 mg Retrovir\* (Wellcome) oral
4. HIV-Test am selben Tag
5. HIV-Test 3, 6, 12 Monate post inf.
6. 5 x 250 mg Retrovir<sup>1</sup> (Wellcome) über 2 Wochen.

### Diskussion

Eine große Zahl von AGM ist mit dem SIV infiziert. Bis heute ist nicht bewiesen, ob dieses eine pathogene

Bedeutung für den Menschen hat. Immerhin kommt es in humanen Zelllinien zur Ausbildung eines zytopathischen Effektes, was eine potentielle Gefahr für den Menschen darstellen könnte. Somit sind Untersuchungen auf das Vorliegen einer SIV-Infektion bei AGM zu empfehlen, die den Beginn von Präventivmaßnahmen darstellen. Der behandelnde Tierarzt muß das Risiko von möglichen SIV-Infektionen des Affenhalters individuell abwägen, denn die Haltungsbedingungen hängen unmittelbar mit dem Infektionsrisiko zusammen. Wenn aufgrund der Haltung eine Übertragung von SIV auf den Menschen wahrscheinlich ist, so wäre eine Euthanasie des betreffenden Tieres zu diskutieren.

**Danksagung:** Ich danke dem Robert-Koch-Institut für Virologie der Freien Universität Berlin und Herrn Reinhardt Ebermann für die durchgeführten Untersuchungen.

### LITERATUR

1. Allan JS et al. Isolation and characterization of Simian immunodeficiency viruses from two subspecies of african green monkeys. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990; 6: 275-85.
2. Hayami M et al. HTLV Antibody in Cynomolgus Monkeys in the wild. *Lancet* 1983; 8350 (2): 329-32.
3. Miyoshi J et al. Natural Infections in Monkeys with adult T-Cell Leukemia Virus or a Closely related Agent. *Int J Cancer* 1984; 333-6.
4. Hunsman G et al. Detection of Serum Antibodies to adult T-Cell Leukemia Virus in Non-Human Primates and People from Africa. *Int J Cancer* 1983; 32: 329-32.
5. Kraus G et al. Isolation of human immunodeficiency virus-related simian immunodeficiency viruses from African green monkeys. *Proc Natl Acad Sci April* 1989; 86: 2892-6.
6. Daniel MD et al. Isolation of a T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques. *Science* 1985; 228: 1201-4.
7. Kurt R. Schwierigkeiten und Fortschritte bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen AIDS. *Spektrum der Wissenschaft*, August 1992: 18-20.
8. Norley SG et al. Immunological studies of the basis for the apathogenicity of simian immunodeficiency virus from african green monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9071-97.
9. Fießl HS. Risiko und Prophylaxe einer Übertragung von HIV bei Angehörigen der Heil- und Pflegeberufe. *Das öffentliche Gesundheitswesen* 1989; 51: 621-5.
10. Yamamoto J et al. Pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection in cats. *Am J Vet Res* 1988; 49: 1246-58.
11. Schmidt V, Horzinek MC. *Krankheiten der Katze*. Jena: Fischer 1992; 356.
12. Goetzens M et al. Nachweis von HIV-Antikörpern im Speichel. *Labor Medizin* 1990; 13: 16-8.
13. Grund C. Quantifizierung von Primaten-Immundefizienzviren. *Vet Med Diss*, Berlin 1991.
14. Horzinek MC. *Virusinfektionen bei Katzen*. Stuttgart: Enke 1990.

Reinhold Sassnau  
Südstern 2  
10961 Berli

---

## Referate für die Praxis

---

### **Affen-Immundefizienz-Virus (SIV) Kanülenstichunfall bei einer Laborantin**

#### Simian immunodeficiency virus needlestick accident in a laboratory worker

Khabbaz RF, Rowe T, Murphy-Corb M, Heneine WM, Schable CA, George JR, Chou-Pong Pau, Parekh BS, Lairmore MD, Curran JW, Kaplan JE, Schochetman G, Folks TM. *The Lancet* 1992; 340: 271-3

In diesem Artikel wird erstmalig die Immunantwort von Menschen nach akzidenteller SIV-Exposition beschrieben. Eine Verletzung mit einer Affen-Immundefizienz-Virus-(SIV)-kontaminierten Kanüle führte bei einer Laborantin innerhalb von drei Monaten zur Serokonversion. Zwischen dem dritten und fünften Monat nach der Exposition kam es zur maximalen Immunantwort, die dann wieder abklang.

Es gelang weder mit Hilfe der Polymerase-Chain-Reaktion (PCR) noch mit Zellkulturen zirkulierender mononukleärer Blutzellen (PBMC), eine Infektion der Laborantin nachzuweisen. Ein Inokulationsversuch mit Blut der Laborantin an einem SIV-negativen Rhesusaffen führte nicht zur Infektion.

Die Kanülenstichverletzung ereignete sich während einer Blutentnahme an einem anästhesierten, sechs Monate zuvor künstlich SIV-infizierten Rhesusaffen, der nach der Infektion serokonvertierte, in der Zellkultur als Virusträger erkannt wurde und hinfällig war.

Der durch die Stichverletzung verletzte Daumen wurde unmittelbar nach dem Stich desinfiziert. Eine anhaltende Wundschwellung und lokale Entzündung bestand über einen längeren Zeitraum. Die Laborantin zeigte in dem Beobachtungszeitraum, eine Woche vor bis neunzehn Monate nach der Verletzung, keinerlei Störungen oder Beeinträchtigungen des Immunsystems, die auf eine Retrovirusinfektion hinweisen.

Verschiedene serologische Untersuchungen, der zuvor HIV-negativen Laborantin, wurden im Beobachtungszeitraum durchgeführt. Die Peptid HIV-1 Enzym Immuno Assay (EIA) und HIV-1 Western Blot, sowie HIV-2 und SIV-EIA's, mit Gesamt-Virus-Protein waren in diesem Zeitraum negativ. Ansteigende Serokonversion im EIA bestand jedoch drei Monate nach der Verletzung gegenüber von verschiedenen Transmembranproteinen von HIV-2 und SIV<sub>mac251</sub>.

Im Western Blot mit HIV-2-Antigenen konnten Antikörper gegen das Hüllen-Antigen gp41 ab drei Monaten nach der Verletzung dargestellt werden. Der SIV-Western Blot zeigte Antikörper gegen das Kapsid-Antigen p27. Mit Hilfe von <sup>35</sup>S-markierten SIV<sub>mac251</sub>-Zellen konnte in einem Radioimmunpräzipitationsassay (RIPA) ab dem vierten Monat nach der Verletzung eine Aktivität gegen das Hüllenantigen gp 130 festgestellt werden. Die über einen Zeitraum von einem Jahr monatlich angefertigten Zellkulturen von PBMC der Laborantin wiesen weder zytopathische Effekt noch im Überstand SIV-

Antigene auf. Auch in der PCR waren die Zellen SIV-negativ. Die Autoren gehen davon aus, daß die nachgewiesenen Antikörper nicht im Sinn einer passiven Übertragung durch die Stichverletzung aufzufassen sind, sondern durch das eigene Immunsystem erzeugt wurden. Ob es sich hierbei um eine Antwort auf inokuliertes Virusantigen oder aber auf eine Antwort auf antigene zelluläre Determinanten von inokulierten Zellen des Affen handelt, bleibt unklar. Dreizehn Monate nach der Verletzung wurden zehn Milliliter Blut der Laborantin in einem gesunden SIV-negativen Rhesusaffen inokuliert. In den folgenden zehn Monaten waren die serologischen Untersuchungen des Affen gegen SIV-Antikörper im ELISA als auch in der PCR ununterbrochen negativ.

Es wird im Text darauf hingewiesen, im Umgang mit SIV-positiven Tieren Sicherheitsmaßnahmen zu beachten, um Viruskontakte zu vermeiden.

R. Sassnau, Berlin

### **Menschliche SIV-Infektionen vermutet**

#### Human SIV Infections Suspected

Palca J, *Science*, 1992: Vol 257: 31-7

Sind Simian-Immundefizienz-Virus-(SIV)-Infektionen beim Menschen möglich?

Im Center for Disease Control (CDC) in Atlanta, USA, sind im Jahr 1990 zwei Fälle von Serokonversionen nach Virusexposition bei Labormitarbeitern bekannt geworden. In beiden Fällen kam es dabei weder zu klinischen Symptomen einer Retrovirusinfektion, noch gelang eine SIV-Isolation. Im ersten Fall handelt es sich um eine Kanülenstichverletzung. Die betroffene Laborantin zeigte Serokonversion. Drei Monate nach der Verletzung wurden Antikörper gegen SIV nachgewiesen, die innerhalb von zwei Jahren wieder verschwanden. Näheres siehe: Simian immunodeficiency virus needlestick accident in a laboratory worker, Khabbaz RF et al., *The Lancet* 1992; 340: 271-3.

Im zweiten Fall handelt es sich um einen Hautkontakt von einer SIV-haltigen Blutprobe auf der Haut eines Mitarbeiters. Die dermatitische Haut war nicht mit einem Handschuh geschützt. In diesem Fall kam es zu einer stärkeren und anhaltenderen Antikörperbildung als im ersten Fall, möglicherweise zur Infektion.

Die Vermutung, daß SIV Menschen möglicherweise infizieren kann, überrascht kaum, bedenkt man die enge Verwandtschaft zu HIV. Khabbaz vom CDC fordert extreme Vorsicht im Umgang mit SIV und behauptet, die beschriebenen Viruskontakte seien auf Nichtbeachten der CDC-Richtlinien zurückzuführen. R. Desrosier, Virologe im New England Regional Primate Center, stellt in seinem Labor im Umgang mit SIV die gleichen Anforderungen wie im Umgang mit HIV.

R. Sassnau, Berlin