

Die Herpesvirusinfektionen der Rinder

Teil 2: Eigenschaften des BHV1

von Otto Christian Straub

Nachdem der Autor in der letzten Ausgabe des Deutschen Tierärzteblatts die klinischen Symptome der acht verschiedenen, durch das Bovine Herpesvirus 1 (BHV1) verursachten Krankheiten beschrieben hat, geht er nun auf die charakteristischen Merkmale des BHV1 ein. Darüber hinaus werden die zugelassenen BHV1-Impfstoffe und die Bekämpfungsstrategien sowie der Stand der Bekämpfungserfolge vorgestellt.

Vermehrung in den Epithelzellen

Die Vermehrung des Virus erfolgt in den Epithelzellen des Respirations- und Genitaltraktes und bei Abortfällen in maternalen sowie fetalen Zellen der Eihüllen und den Karunkeln. Für die Untersuchungen ist eine Karunkel das wichtigste Organ, da in ihr das Virus nach dem Abort einen höheren und lang anhaltend hohen Titer aufweist, während das Virus in den Eihüllen (Allantois, Amnion, Chorion) schon inaktiviert worden sein kann.

In **Abbildung 1** wird elektronenoptisch dargestellt, wie eine durch die Vermehrung der Viren zugrunde gegangene Epithelzelle von einem Leukozyten phagozytiert wird.

Virulenzunterschiede

IBR-Virusstämme können die verschiedenen beschriebenen Krankheiten verursachen (s. Teil 1, DTBl. 7/2015 S. 962-968). Im Gegensatz dazu führen IPV-Stämme meist nur zu Infektionen im Genitaltrakt. Gelangen bestimmte IPV-Stämme in den Respirationstrakt, so vermehren sie sich zwar, rufen dort aber keine klinischen Symptome hervor, auch nicht nach Passagen von Tier zu Tier. Sie produzieren aber leicht nachweisbare spezifische humorale Antikörper. Deshalb sind sie gegenwärtig am gefährlichsten, weil sie bei Sanierungsverfahren zu einem Rückschritt führen, der oft jahrelange Bemühungen zunichtemachen kann.

Interferonproduktion

Nach einer Infektion kommt es im Respirations- und Genitaltrakt zur Interferonbildung und zur Virusausscheidung über die Sekrete. Es hat sich erwiesen, dass dieses BHV1-induzierte

Interferon weitere therapeutische Wirkungen zeigt, insbesondere bei der Rinderrippe, und außerdem die Vermehrung anderer Virusarten wie des MKS-Virus vermindert [1]. Virus- und Interferonausscheidung sind korreliert. Die weitere Attenuierung des BHV1-Lebendimpfstoffs führte zur Entwicklung von Bayferon®, einem Interferoninducer, der zu keiner nachweisbaren spezifischen BHV1-Antikörperbildung führte und über Jahre erfolgreich eingesetzt wurde, bis die Nachweismethoden so verfeinert wurden, dass eine Abgrenzung zu einer BHV1-Infektion nicht mehr möglich war. Damit wurde das Produkt wegen der BHV1-Sanierungsmaßnahmen vom Markt genommen. Bei der intranasalen und genitalem Applikation der BHV1-Lebendimpfstoffe (**Tab. 1**) treten die positiven Effekte der Interferonbildung nach wie vor auf.

Allergische Sofort- und Spätreaktionen

Es war der bekannte Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Karl Ludwig Diernhofer (Wien), Gründungsmitglied der buiatrischen Gesellschaft, der in seinen Vorlesungen erklärte: „*Wo geimpft wird, da lass' dich nieder, denn die Krankheit kehrt immer wieder.*“ Er hatte beobachtet, dass es nach Reinfektionen von Bläschenausschlag zu lokalen entzündlichen Prozessen kam. Die daraufhin 1965/66 durchgeführten experimentellen Untersuchungen führten zum Nachweis allergischer Sofort- und Spätreaktionen, über die erst 1970 [2] nach dem Auftreten derartiger Reaktionen nach den MKS-Impfungen berichtet wurde.

Weitere Untersuchungen legten die Basis für einen diagnostischen Hauttest. Bei serologisch negativen Rindern wurde der Hauttest bis zu sechsmal wiederholt, um nachzuweisen, dass keine spezifischen Antikörper gebildet wurden. Dieser Test wurde zur Praxisreife analog dem Tbc-Verfahren entwickelt (**Abb. 2**) und von der

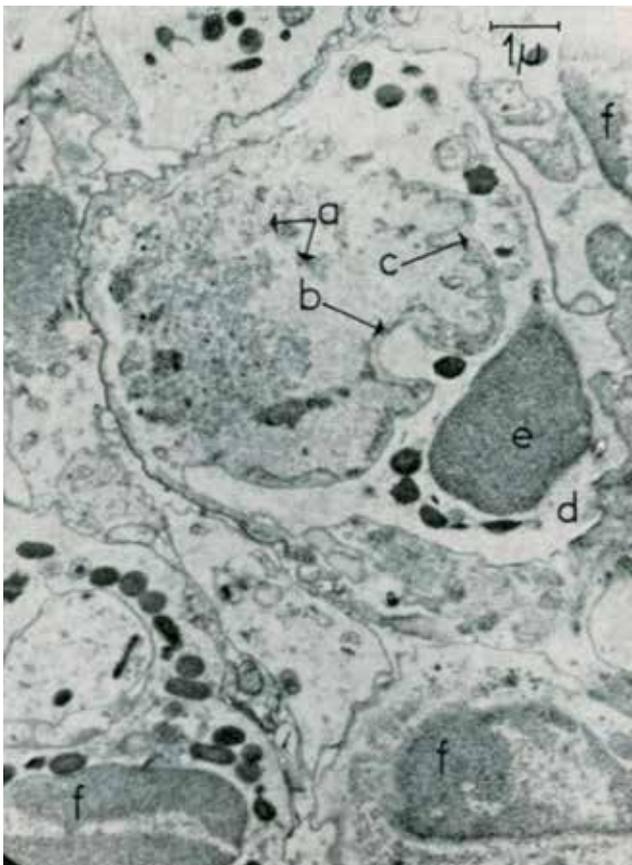


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer durch Virusvermehrung zerstörten Epithelzelle, die von Leukozyten umschlossen ist (Vergrößerung 18 000-fach).
a: Viruspartikel
b: Kernmembran
c: Zellmembran
d: Plasma der umschließenden Leukozyten
e: Teil des Zellkerns des umschließenden Leukozyten
f: Zellkerne anderer Leukozyten

Fotos: O. C. Straub



Abb. 2: BHV1-Hauttest mit deutlich positiver Reaktion.

Industrie ein entsprechendes Testbesteck auf den Markt gebracht [2,3]. Zweck des Hauttests war, die Impfung auf solche Tiere beschränken zu können, bei denen der serologische Test keine eindeutige Reaktion zeigte [4].

Da in einem Bundesland Tierärzte den Hauttest nicht entsprechend den Angaben der Hersteller durchführten und erklärten, er würde zu seropositiven Rindern führen und damit das Bekämpfungsprogramm infrage stellen, wurde das Produkt vom Markt genommen. Tatsächlich zeigt der Hauttest auch bei latent infizierten, serologisch negativen Tieren eine BHV1-Infektion an. Dass der Stopp des Hauttests verständlich, aber bedauerlich ist, sei an einem Beispiel geschildert: *Eine hochtragende serologisch BHV1-negative, Hauttest-positive Kuh verkalbte mit toten Zwillingen. Bei der Sektion wurde das Trigeminusganglion entnommen und explantierte Zellen in Gewebekultur zur Anzucht gebracht. In der Gewebekultursuspension konnte dann BHV1 nachgewiesen werden.*

Aktive und passive BHV1-Immunität

Nach einer Infektion kommt es zur Bildung von Immunglobulinen. Zuerst wird das relativ kurz anhaltende Makro-Immunglobulin M (IgM) im Serum, dann werden die über lange Jahre nachweisbaren Immunglobuline G (IgG1 und IgG2) nachgewiesen. Die Sekrete im Respirations- und Genitaltrakt enthalten zudem noch das sekretorische Immunglobulin A, das für die Inaktivierung des Virus in den Schleimhäuten von Bedeutung ist und insbesondere nach den lokalen, nicht hingegen nach parenteralen Vakzinierungen gebildet wird. In Deutschland sind sechs Impfstoffe für die aktive Immunisierung gegen BHV1 zugelassen (Tab. 1).

Bei der Gabe von Kolostrum ist zu beachten, dass 1,5 Liter, verabreicht in den ersten zwölf Stunden, ausreichen, um im Kalb einen gleich hohen Antikörpertiter im Serum zu erreichen wie im Muttertier [6]. Mehr als drei Liter sind absolut zu viel für den kleinen Kälbermagen.

Die aktiv erworbenen Antikörper vermögen die klinische Erkrankung zu verhindern, jedoch nicht eine Reinfektion. Die Menge des ausgeschiedenen BHV1 ist etwas geringer als nach der ersten Infektion und die Virusausscheidung dauert auch nicht so lange (Abb. 3).

In Anbetracht des Krankheitsspektrums des BHV1 erhebt sich die Frage, ob die Impfstoffe auch gegen die verschiedenen Virusstämme eine Schutzwirkung induzieren können. In einer Studie wurden acht in der Literatur beschriebene Stämme (Tab. 2) ausgewählt und die Schutzwirkung nachgewiesen [6].

Bei der passiven Immunisierung durch Kolostrum werden alle Immunglobuline auf das Neugeborene übertragen. Die Konzentration hängt vom Blutspegel der Muttertiere ab. Deshalb wird auch insbesondere für Färsen und junge Kühe eine Mutterschutzimpfung vor der Geburt empfohlen, wofür vier Produkte zugelassen sind (Tab. 3).

Tab. 1: In Deutschland zugelassene Impfstoffe gegen BHV1

Name	Hersteller	Antigen	Leb./Inakt.	Form
Bovilis IBR-Marker live	Intervet	BHV1 gE	lebend	lyophilisiert
Bovilis IBR-Marker inakt.	Intervet	BHV1 gE	inaktiviert	wässrige Suspension
Ibraxion	Merial	BHV1 gE	inaktiviert	Emulsion
Riemser IBR/IPV-Vakzine	Riemser Arzneimittel	BHV1 (IPV)	lebend	lyophilisiert
Risposal IBR-Marker vivum	Pfizer	BHV1 gE	lebend	lyophilisiert
Risposal IBR-Marker inactivatum	Pfizer	BHV1 gE	inaktiviert	wässrige Suspension

Tab. 2: Bekannte BHV1-Stämme, denen die BHV1-Impfstoffe einen belastbaren Schutz verliehen

Stammbezeichnung	Krank machende Eigenschaft	Ursprung
WABU 1	IBP	Deutschland
WABU 2	IBP	Deutschland
BFA Sch	IBR u. IBP	Deutschland
Spiel	IBR	Deutschland
Rom	IBR	Italien
Los Angeles	IBR	USA
California	Abort	USA
Q L	Enzephalitis	Australien

Tabelle 3: In Deutschland zugelassene Impfstoffe gegen die Neugeborendiarrhoe des Rindes

Name	Hersteller	Antigen	Lebend/Inaktiviert	Form
Lactovac	Pfizer	Rotavirus, Coronavirus u. <i>E. coli</i> -Antigen	inaktiviert	wässrige Suspension
Rotavec Corona	Intervet	Rotavirus, Coronavirus u. <i>E. coli</i> -Antigen	inaktiviert	ölige Emulsion
Scourguard 3	Pfizer	Rotavirus, Coronavirus, <i>E. coli</i> -Antigen	lebend	lyophilisiert
Trivacton	Merial	Rotavirus, Coronavirus, <i>E. coli</i> -Haftantigene	inaktiviert	wässrige Suspension

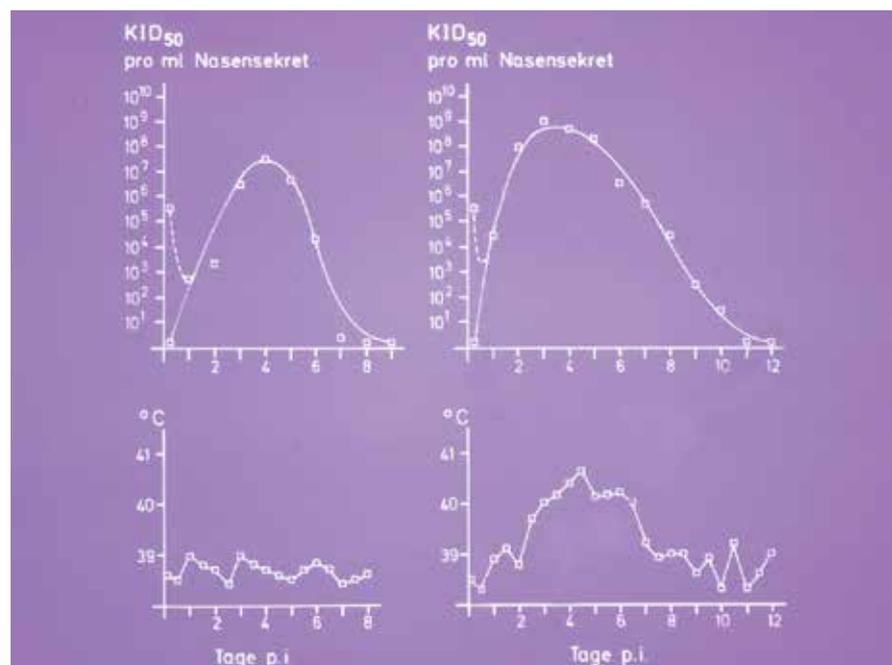


Abb. 3: Verlauf von Virusausscheidung und Körpertemperatur nach BHV1-Reinfektion (links) und BHV1-Erstinfektion (rechts).
KID = Kultur-infektiöse Dosis; zehn KID entsprechen einer Infektionsdosis

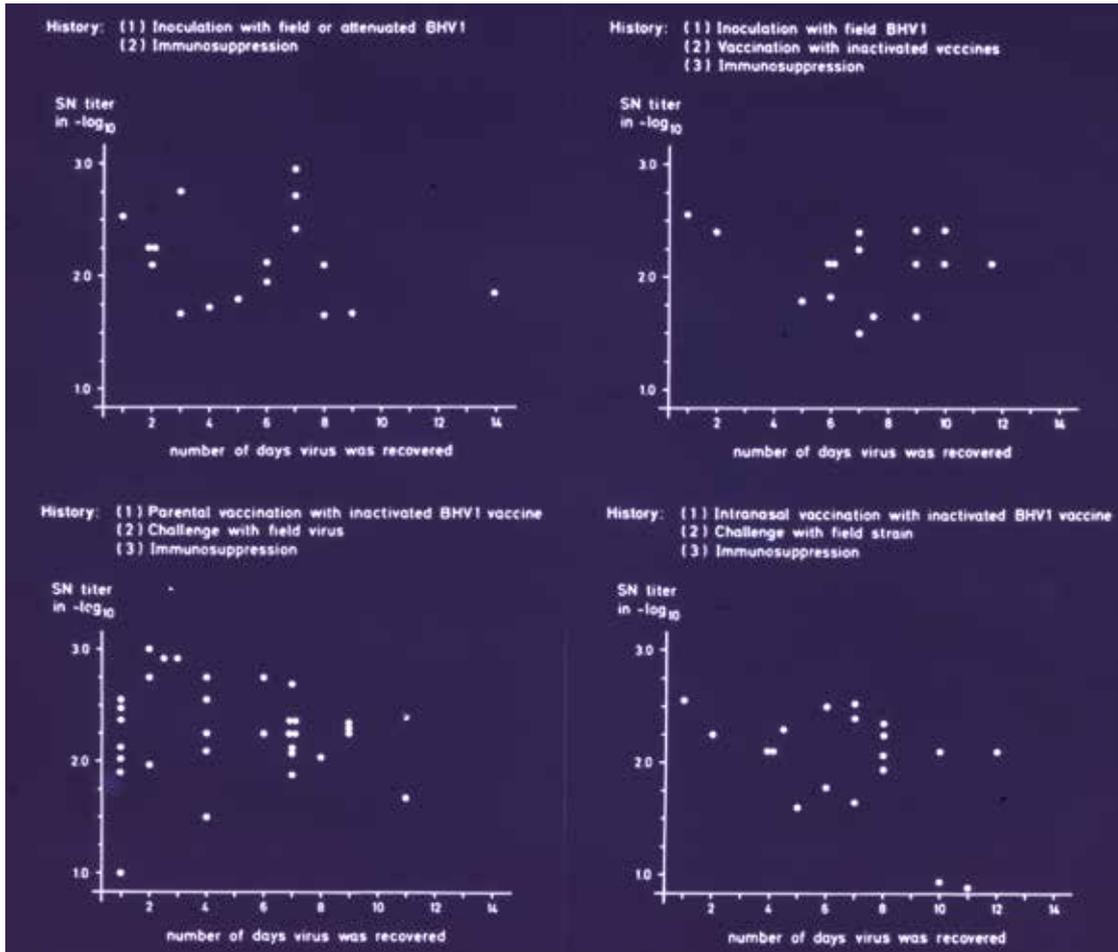


Abb. 4: Dauer der Virusausscheidungen nach verschiedenen Vorgeschichten.

Die BHV1-Latenz

Seit 1972 ist bekannt, dass aus dem Trigeminalganglion im Kopfbereich und den Ganglien der Genitaltrakte latentes BHV1 reaktiviert werden kann [7], sei es durch direkte Kortisoninjektionen oder Kortisonbildung durch Stress. Entlang der Nervenbahnen kommt infektionstüchtiges BHV1 mit zum Teil hohen

Virustitern in den Schleimhäuten zur Ausscheidung, und zwar unabhängig von den vorausgegangenen Impfungen (Abb. 4).

Es bedurfte gezielter Untersuchungen, um nachzuweisen, dass auch die BHV1 gE-Markervakzinen wie die anderen Vakzinen und Feldvirusinfektionen die Bildung eines Latenzstadiums und die Reaktivierung durch

Stress oder Kortisonapplikation nicht verhindern können.

Anzumerken ist noch, dass Immunsuppressiva unterschiedlich wirken. Bei der Behandlung von im Atemtrakt latent BHV1-infizierten Rindern mit verschiedenen Immunsuppressiva ergab sich, dass die Virusausscheidung nach Anwendung von Flumethason sowohl hinsichtlich

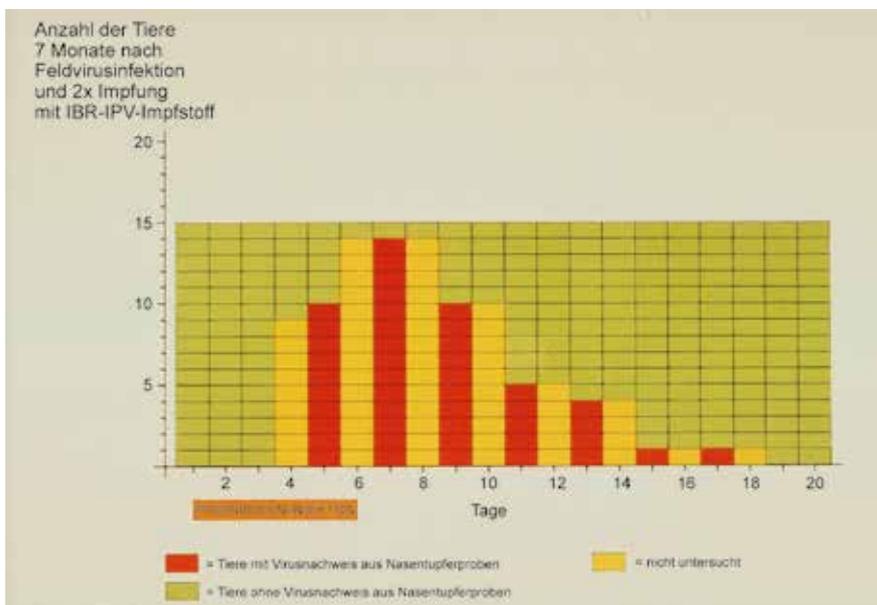


Abb. 5: Dauer der Virusausscheidung und Zahl der Virusausscheider bei 15 latent BHV1-infizierten Rindern nach Prednisolonapplikation.



Abb. 6: Eutergangr als Folge einer Behandlung mit Immunsuppressiva.

der Ausscheidungsdauer als auch der Virusmenge deutlich geringer war als bei Prednisolon und Dexamethason. Die stärkste Suppression wurde durch Prednisolon (**Abb. 5**) erzeugt [8].

In **Abbildung 6** wird dargestellt, wie durch Prednisoloninjektionen ein Eutergangrän entstehen kann.

Bekämpfung der BHV1-Infektion

Gegenwärtige Grundlagen für die Bekämpfung sind:

1. BHV1-Bundesverordnung: Verordnung zum Schutz der Rinder vor einer Infektion mit dem Bovinen Herpesvirus Typ 1 (BHV1-Verordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 20. Dezember 2005 [BGBl. I S. 35]).
2. Die Länder haben dazu Landesverordnungen erlassen, so z. B. Baden-Württemberg: BHV1-Landesverordnung Baden-Württemberg: Verordnung des Ministeriums Ländlicher Raum zum vorbeugenden Schutz von Rinderbeständen vor einer Infektion mit dem Bovinen Herpesvirus Typ 1 (BHV1-Schutzverordnung vom 23. November 1999 [GBl. S. 694]; diese wurde zum 17. April 2015 neu gefasst).

Die BHV1-Sanierung im Bundesgebiet wurde zum Ende des Jahres 2014 in folgenden Bundesländern erfolgreich abgeschlossen: Thüringen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern und Bayern; Baden-Württemberg folgt 2015, das damit auch nach Art. 10 der RL 64/432/EWG den Status der BHV1-Freiheit erreicht.

Impfungen werden, obwohl noch zugelassen, nur noch in Einzelfällen in besonders wertvollen Zuchtbeständen durchgeführt.

Anschrift des Autors: Prof. Dr. Dr. h. c. O. C. Straub, Im Schönblick 71, 72076 Tübingen

Literatur

- [1] Straub OC, Ahl R (1976): Lokale Interferonbildung beim Rind nach intranasaler Infektion mit avirulentem IBR/IPV-Virus und deren Wirkung auf eine anschließende Infektion mit Maul- und Klauenseuche-Virus. Zbl. Vet. med. B 23: 470–482.
- [2] Straub OC (1970): Allergische Sofort- und Spätreaktionen bei IBR/IPV-immunen Rindern. Zbl. Bakt I Abt. Orig. 214: 483–493.
- [3] Wizigmann G, Bengelsdorf HJ, Betz R, Günzler D, Straub OC (1989): Untersuchungen zum Nachweis des bovinen Herpesvirus Typ 1 (BHV1) mittels Intrakutantest. I. Mitteilung, Feldversuche. Zbl. Vet. med. B 36: 751–764.
- [4] Straub OC, Bengelsdorf HJ, Wizigmann G (1990): Untersuchungen zum Nachweis des bovinen Herpesvirus Typ 1 (BHV1) mittels Intrakutantest. II. Mitteilung: Experimentelle Untersuchungen. Zbl. Vet. med. B 37: 35–46.
- [5] Straub OC (1969): Die Übertragung viraler Antikörper durch das Kolostrum. Tierärztl Umschau 24: 571–573.
- [6] Straub OC (1978): Bovine Herpesvirusinfektionen. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena.
- [7] Sheffy BE, Davies DH (1972): Reactivation of a bovine herpesvirus after corticosteroid treatment. Proc Soc Exp Biol Med 140: 974–976.
- [8] Straub OC, Lorenz RJ (1991): Behandlung von im Atemtrakt latent BHV1-infizierten Rindern mit verschiedenen Immunsuppressiva. Tierärztl Umschau 46: 344–354.

Anzeige