

Virus im Schafspelz

Das Bösartige Katarrhalfieber ist eine virale Erkrankung, die für Rinder, Schweine und Hirsche fast immer tödlich verläuft. Der Virologe Mathias Ackermann und sein Team sind dem rätselhaften Erreger auf der Spur.

VON SUSANNE HALLER-BREM

Die Initiative, auf dem Gebiet des Bösartigen Katarrhalfiebers zu forschen, ging nicht primär von mir aus», erzählt Mathias Ackermann, Professor für Virologie und Direktor des Virologischen Instituts der Universität Zürich. «Pius Tuor, der leider früh verstorbene, ehemalige Kantonstierarzt des Kantons Graubünden, klagte immer wieder, dass bei Rindern das Bösartige Katarrhalfieber seit Anfang der 1990er-Jahre vermehrt aufträte, sich aber niemand dafür interessieren würde. Dies sowie die Anfrage des damaligen Studenten Uwe Müller-Doblies, der schon früh ein besonderes Interesse an dieser rätselhaften Krankheit gefasst hatte, war für uns vor sieben Jahren ein Anstoss, der Sache nachzugehen.»

Das Bösartige Katarrhalfieber (BKF) ist eine sporadisch auftretende, weltweit verbreitete Krankheit von Rindern, Schweinen und Gehege-Hirschen, die zumeist tödlich verläuft. Hohes Fieber, eitriger Nasenausfluss, wässrig-blutiger Durchfall und Augenentzündungen mit Hornhauttrübungen sind charakteristische Zeichen dieser Erkrankung. Bereits vor rund 125 Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen BKF und Schafen vermutet. Doch bis heute konnte der Erreger, das postulierte Ovine Gamma-Herpesvirus 2, nicht isoliert werden. Neben dieser Schaf-assoziierten Virusform gibt es eine zweite Variante, welche mit Gnus asso-

ziiert ist. Der Erreger dieser afrikanischen Form konnte bereits 1961 isoliert und danach systematisch charakterisiert werden.

«Da es bis heute nicht gelungen ist, den Erreger des Schaf-assoziierten BKF zu isolieren, stand auch keine Labormethode für die Diagnostik am lebenden Tier zur Verfügung», erklärt Ackermann. Aus diesem Grund herrschte eine grosse Unsicherheit bezüglich der Epidemiologie dieser Krankheit, insbesondere der Hypothese, dass der Erreger vom Schaf auf das Rind übertragen wird. Die Situation wurde zusätzlich dadurch erschwert, dass BKF eine Ähnlichkeit zu andern Erkrankungen des Rindes zeigt, so zum Beispiel zu Mucosal Disease, Listeriose, Rinderpest und Maul- und Klauenseuche.

Die Diagnostik-Lücke ist inzwischen geschlossen worden. Mit molekularbiologischen Methoden konnte Uwe Müller-Doblies, der nach dem Abschluss seines Studiums als Doktorand in Ackermanns Forschungsgruppe eintrat, einen diagnostischen Test für das Schaf-assoziierte BKF etablieren. Dieser Test basiert auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und weist ein kleines Stück der DNS des Erregers nach. Die PCR ist eine Art molekularbiologische Kopiermaschine, um DNS zu vervielfältigen. Dank diesem Hilfsmittel konnten die Zürcher Forscher nachweisen, dass die entsprechende virale DNS-Sequenz regelmässig bei kranken Rindern vorkommt.

Zudem liess sich zeigen, dass Lämmer kurz nach der Geburt Virus-negativ sind. Bei konventioneller Haltung werden die Schafe aber noch während der ersten fünf Lebensmonate, meist zwischen Ende April und Mitte Juni, sukzessive Virus-positiv, ohne jedoch krank zu

Virologisches Institut

Das Virologische Institut der Universität Zürich (Leitung Prof. Mathias Ackermann) widmet sich dem Ziel, die Auseinandersetzungen zwischen Virus und Wirt besser zu verstehen, um sie zum Wohle von Mensch und Tier auszunützen. Im Zentrum der Forschungsinteressen stehen die Herpesviren und die damit verbundenen Fragen zur Virologie, Gentherapie und Immunologie. Das Institut beschäftigt 39 Mitarbeiter und ist zu rund einem Drittel durch Drittmittel finanziert. Mitarbeiter in leitender Funktion sind: Monika Engels (Diagnostik), Cornel Fraefel (Gentherapie), Mark Suter

(Immunologie), Martin Schwyzer (Molekulare Virologie) und Alfred Metzler (Tierhygiene).

In der Schweiz gibt es drei Virologische Institute, die gemeinsam den Verbund Veterinär-Virologie Schweiz bilden. Innerhalb dieses Verbundes gibt es keine Redundanzen, denn er ist auf gegenseitige Komplementarität und Kooperation aufgebaut mit dem Ziel, innerhalb des internationalen Wettbewerbs besser zu bestehen.

Internet: www.vetvir.unizh.ch
E-Mail: email@vetvir.unizh.ch

Bild: Daniela Hüsey



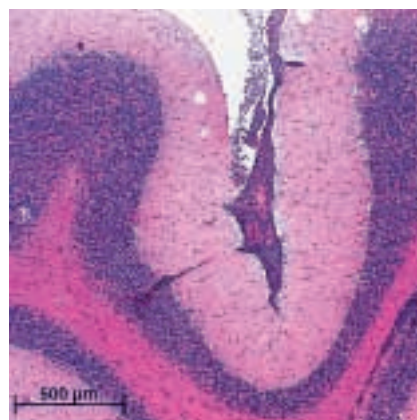
Der Kuss des Todes: Das Ovine Gamma-Herpesvirus 2 ist für Schafe völlig harmlos. Wird es jedoch auf Rinder, Schweine oder Hirsche übertragen, verursacht es das tödliche Bösartige Katarrhalfieber.

werden. Sie scheiden das Gamma-Herpesvirus aber aus und können es auf Rinder, domestizierte Hirsche oder Schweine übertragen, welche dann am für sie meist tödlichen BKF erkranken können. Gemäss Ackermann mehren sich mittlerweile die Hinweise, dass auch Ziegen als Infektionsquelle in Betracht gezogen werden müssen.

Mit der neuen PCR-Diagnostik war es möglich, erstmals die Verbreitung von BKF in der Schweiz zu studieren. Von 1995 bis Ende 1997 erwiesen sich 130 Rinder und ein Elch als positiv für BKF. Die meisten Fälle wurden aus den Kantonen Appenzell Innerrhoden, Luzern, Glarus, Graubünden, St. Gallen, Schwyz und Thurgau gemeldet. Gemäss Ackermann betrug in diesen Kantonen die Häufigkeit für BKF 0,1 bis 0,3 Prozent. Erstaunlicherweise meldeten die Grosstierpraktiker aus den Kantonen Wallis, Waadt und Genf überhaupt keine Verdachtsfälle, und auch aus den übrigen Westschweizer Kantonen gingen nur einzelne Meldungen ein.

Die Krankheit zeigt also ein deutliches Ost-West-Gefälle. Ackermann betont, dass die Studie nicht repräsentativ durchgeführt werden konnte und dass das Ost-West-Gefälle wahrscheinlich etwas relativiert werden muss. Da das Projekt von der Universität Zürich aus durchgeführt wurde, waren die Tierärzte in der Ostschweiz möglicherweise stärker miteinbezogen als diejenigen in der Westschweiz und im Tessin.

Bild: Sarah Albini



Massive, nicht eitrige Entzündung des Kleinhirns (blau eingefärbte Zellen) als Folge einer Infektion mit dem Ovinen Gamma-Herpesvirus 2 beim Schwein: Die Entzündung führt zu Störungen der Koordination.

Nach wie vor ist noch nicht klar, wie das Gamma-Herpesvirus vom Schaf auf das Rind übertragen wird. Die Studie hat aber gezeigt, dass die erkrankten Rinder verschiedenen intensive Schafkontakte gehabt hatten. Diese reichten von gemeinsamen Boxen beziehungsweise Weiden für beide Tierarten und zweifach genutztem Melkstand bis hin zu stets getrennten Stallgebäuden und Weiden. «Es muss also sowohl mit direkter als auch mit indirekter Übertragung des Virus gerechnet werden», fasst Ackermann zusammen. Die Inkubationszeit dürfte sich in der Grössenordnung Wochen bis Monaten bewegen. Weshalb immer nur einzelne Rinder erkranken, obwohl eine grössere Anzahl dem gleichen Infektionsdruck ausgesetzt war, ist bis heute unklar.

Die Zürcher Forscherinnen und Forscher beobachteten für BKF eine eindeutige Saisonalität sowie eine Häufung in einem bestimmten Alter. Mehr als die Hälfte der Fälle traten in den Monaten April bis Juni auf, zumeist bei Rindern im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren. Die Mehrzahl der Rinder erkrankte also in der gleichen Jahreszeit, in der auch die Jungschafe Virus-positiv wurden. Ob die Saisonalität der Übertragung mit dem Reproduktionszyklus der Schafe zusammenhängt oder nicht, ist eine offene Frage.

Bis jetzt konnte Ackermann vier Kühe beobachten, die BKF überlebten. Alle erholten sich praktisch vollständig. Die Krankheit der Tiere liegt nun mehrere Jahre zurück. Alle vier blieben dauerhaft Virusträger, brachten jedoch unterdessen mehrere gesunde Virus-negative Kälber zur Welt. Da die vier Tiere in einer normalen Rinderherde gehalten wurden und während bisher vier Jahren keine zusätzlichen Fälle von BKF auftraten, ist anzunehmen, dass positive Rinder das Virus nicht weitergeben.

Mit rein hygienischen Massnahmen ist es Ackermanns Team gelungen, eine kleine Herde von Schafen zu züchten, die frei vom Erreger des Schaf-assoziierten BKF ist. Die Lämmer wurden nach der Geburt isoliert und von Hand aufgezogen. In dieser kleinen, BKF-freien Schafherde wurde unterdessen schon die fünfte Generation aufgezogen. Durch Verstellen dieser virusfreien Schafe in normale Herden haben die Zürcher Forscher und Forscherinnen nun begonnen, die Übertragungswege des Ovinen Gamma-Herpesvirus 2 zu studieren.

Zu diesem Zweck entwickelte Daniela Hüsey, eine weitere Doktorandin am Institut, eine quantitative Variante der PCR. «Das Virus lässt sich immer zuerst im Blut der Schafe nachweisen, und ein bis zwei Tage später wird es von den Tieren auch ausgeschieden», erklärt Ackermann. Böcke werden durchwegs früher positiv als Weibchen. Die Schafe zeigen bei der Infektion nicht die geringsten Krankheitssymptome. Ein besonderes Augenmerk galt der Übertragung mit männlichen Samen, da es Hinweise auf sexuelle Übertragungswege gibt.

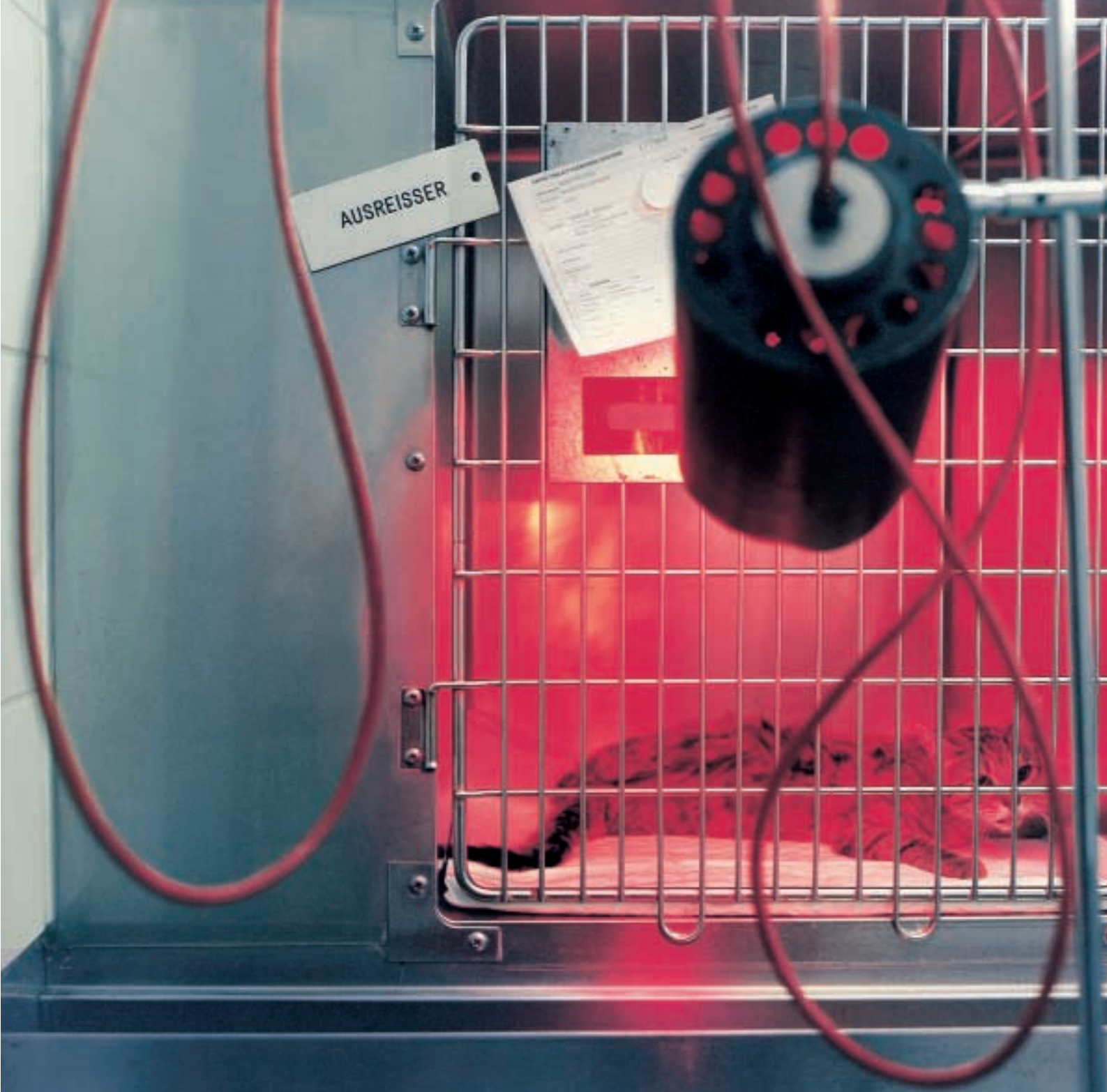
Durch eine Zusammenarbeit mit der Klinik für Fortpflanzungskunde konnte gezeigt werden, dass durch Vasektomie sterilisierte männ-

liche Schafe speziell viel Viren über Wochen und Monate ausscheiden. Im normalen Ejakulat kann das Virus fast nicht nachgewiesen werden, da in den Spermien ein Blocker vorhanden ist, der den Nachweis nahezu verunmöglicht. «Unsere Studien geben auch wichtige Hinweise auf die Übertragungswege von menschlichen Gamma-Herpesviren, welche Krebs erregen können», ist Ackermann überzeugt. Eine entsprechende Zusammenarbeit mit Kollegen aus der Humanmedizin ist zurzeit im Gange.

Mit molekularbiologischen Methoden hat Ackermanns Arbeitsgruppe einen Grossteil des viralen Erbgutes kloniert und sequenziert. «Auf dieser Basis können wir Antikörper gegen individuelle Virusproteine erzeugen, um das Virus als Partikel erstmals nachzuweisen sowie um einen serologischen Test zu entwickeln», erklärt der Virologieprofessor. Ein grosses Ziel besteht in der Klonierung des gesamten Erbmaterials dieses Virus in Form eines bakteriellen Minichromosoms, welches die Grundlage für die Entwicklung neuer Impfstoffe liefern soll und eine Alternative für die fehlenden Zellkulturen zur Vermehrung dieser Viren darstellt.

Bei der so genannten BAC-Methode wird das Erbmaterial der Viren mit Hilfe des Bakteriums *Escherichia coli* geklont und vermehrt: BAC steht für «Bacterial Artificial Chromosome». Das klonierte Erbmaterial der Viren steht somit für die molekularbiologische Bearbeitung zur Verfügung. Krank machende Elemente werden herausgeschnitten, immunisierende Teile werden belassen. «Der Vorteil dieser Methode, die eigentlich ein «Abfallprodukt» unserer Forschung im Bereich der Gentherapie ist, liegt darin, dass man nicht das Virus in die Zelle befördert, sondern nur dessen Erbsubstanz. Dies löst dann die Produktion von körperfremdem Eiweiss in Form steriler Viruspartikel aus. Für das Immunsystem entsteht so der Eindruck, es handle sich um eine veritable Infektion. Doch das Virus ist steril, nach der ersten Vermehrungsrunde ist Schluss», beschreibt Mathias Ackermann das Konzept dieser neuen Impfstoffgeneration.

Susanne Haller-Brem ist freie Wissenschaftsjournalistin.



AUSREISSER