

Kann die Schweinepest aus Europa verbannt werden?

Auf dem Weg zur Eradikation von Pestivirus-Infektionen

M. Büttner, G. Meyers und E. Pfaff (Tübingen)

Zu den Tierseuchenerregern, von denen ständig eine große Gefahr für die landwirtschaftlichen Nutztiere ausgeht, zählen die Pestiviren. Sie sind Auslöser der klassischen Schweinepest, der Virusdiarrhoe und Schleimhautrekrankung der Rinder und der sogenannten „Border Disease“ der Schafe. Diese Krankheiten verursachen regelmäßig erhebliche wirtschaftliche Schäden. Die totale Verdrängung (Eradikation) der Erreger aus dem Raum der EU-Staaten wird zur Zeit mit der Bekämpfung der klassischen Schweinepest versucht.

Das Leben in einer keimhaltigen Umwelt bedingt die ständige Auseinandersetzung mit harmlosen und in der Mehrzahl nützlichen Mikroorganismen, aber auch mit Krankheitserregern. Die Art dieser Ausein-

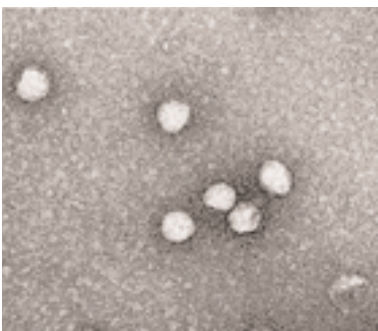


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Schweinepest-Viruspartikeln (Foto: Dr. F. Weiland, BFAV Tübingen)

andersetzung von Seiten des Menschen reicht von der unbeeinflussbaren Akzeptanz der Existenz krankmachender Erreger bis hin zum hoch gesteckten Ziel der totalen Eliminierung gefährlicher Mikroorganismen aus unserer Umwelt (Eradikation). Letzteres ist der Humanmedizin mit der Ausrottung der Menschenpocken seit 1980 bis heute weltweit gelungen. Diese Eradikationskampagne gilt als glänzendes Beispiel

für eine konsequente und erfolgreiche Impfpolitik.

Zum nachhaltigen Gesundheitsschutz unserer Nutztiere – und nicht zuletzt, um Handelsvorteile zu erreichen – wird auch von der Veterinärmedizin und der Landwirtschaft die Eradikation gefährlicher Tierseuchen angestrebt. Auch hier gibt es ein erfolgreiches Beispiel, nämlich die totale Verdrängung der Rinderpest aus Europa schon um 1930. Heute ist die Rinderpest nur noch in Afrika und Asien zwischen dem 15. und 20. Breitengrad enzootisch verbreitet. Die Situation im damaligen Europa war allerdings im Vergleich zur gegenwärtigen Situation hinsichtlich Viehdichte, Tierhandel und Tierbewegungen völlig unterschiedlich.

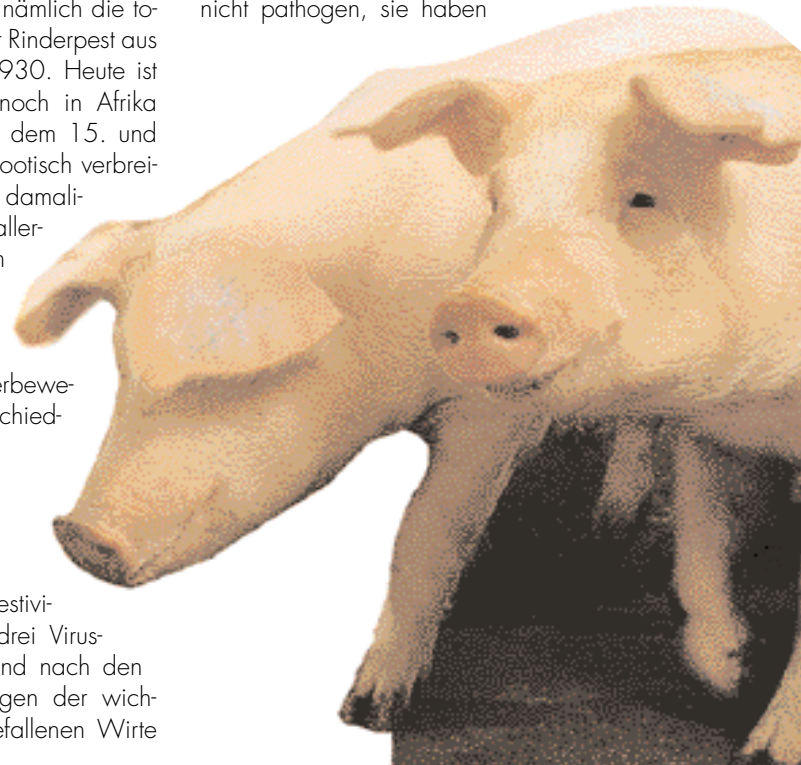
PESTIVIREN

In die Gattung „Pestivirus“ werden heute drei Virusarten gestellt. Sie sind nach den Krankheitserscheinungen der wichtigsten vom Virus befallenen Wirte benannt:

1. das Virus der klassischen (europäischen) Schweinepest (engl.: classical swine fever virus, CSFV),
2. das Virus der Diarrhoe der Rinder (bovine viral diarrhoea virus, BVDV), das unter Umständen auch die gefürchtete Schleimhautrekrankung (mucosal disease) auslöst, und
3. das Virus der „Border Disease“ der Schafe (border disease virus, BDV).

Die Viren sind behüllt und etwa 40-60 nm groß (Abb. 1). Ihre genetische Information liegt in einzelsträngiger RNS mit positiver Polarität vor.

Pestiviren sind für den Menschen nicht pathogen, sie haben



allerdings gewisse Ähnlichkeiten mit verschiedenen humanmedizinischen Erregern wie dem Hepatitis C Virus, dem Gelbfiebertvirus und dem Erreger der Frühsommer-Meningoenzephalitis, weshalb sie in der Taxonomie alle zu einer als Flaviviridae bezeichneten Virusfamilie zusammengefaßt werden (flavus = gelb, Prototyp: Gelbfiebertvirus).

Pestiviren wurden in den vergangenen Jahren unter anderem an der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere intensiv erforscht, so daß heute von den Vertretern aller drei Spezies die Nukleotidsequenzen ihres Erbgutes komplett aufgeschlüsselt sind und umfangreiche Kenntnisse über die viralen Eiweißkomponenten vorliegen.

Die Biologie der Pestiviren weist einige erwähnenswerte Besonderheiten auf. Es gibt bei allen Pestiviren zellschädigende und nicht zellschädigende Biotypen, wobei letztere in der Natur überwiegen. Die

Eigenschaft, befallene Wirtszellen nicht zu zerstören, ermöglicht den Viren bessere Überlebensstrategien, was ihre Weiterverbreitung in der Natur begünstigt. Solche Biotypen haben zum Beispiel den Vorteil, daß sie bei trächtigen

Tieren über die Plazenta den Fetus infizieren können. In bestimmten Entwicklungsstadien des Fetus führt dies zu einer Toleranz, das heißt, das Immunsystem ist nicht in der Lage, diese Infektion zu erkennen und dagegen zu reagieren. Häufig kommt es dann zur Geburt völlig unauffälliger Tiere, die aber während ihres ganzen Lebens permanent Virus ausscheiden und so zur Verbreitung der Krankheit beitragen.

Die drei erwähnten Arten der Pestiviren verursachen verlustreiche Tierseuchen, verbunden mit erheblichen

Kosten für die Landwirtschaft. Am bekanntesten sind die Folgen der Schweinepest, insbesondere weil die Europäische Union die Eradikation dieser Tierseuche ohne flankierende Impfungen beschlossen hat. Das hat zu spektakulären Tötungsaktionen (Keulung) der Tiere in infizierten Beständen, aber auch als Vorsichtsmaßnahme in sogenannten Kontaktbeständen, geführt.

SCHWEINEPEST

Akut an der Schweinepest erkrankte Tiere (Wild- und Hauschweine) leiden an hohem Fieber, Blutungen und Störungen im Zentralnervensystem (Abb. 2). Die Krankheit kann tödlich verlaufen. Verbreitet wird das Virus meist über direkten Kontakt der Tiere untereinander, durch Austausch von Exkreten und Sekreten. Daneben ist das Futter eine Hauptinfektionsquelle. Zur schnellstmöglichen Unterbrechung einer Infektkette ist es sinnvoll, infizierte und erkrankte Tiere zu töten und aus dem Nahrungs- bzw. Futterkreislauf gefahrlos zu beseitigen.

Diese Strategie wird bei der Bekämpfung der klassischen Schweinepest zur Zeit in Europa verfolgt, nachdem verschiedene EU-Mitgliedstaaten seit langem keine Ausbrüche der Seuche hatten und in den restlichen EU-Staaten die Schweinepest nur sporadisch und regional begrenzt auftritt. Der Versuch einer vollständigen Verdrängung ohne flankierende Impfung konnte gewagt werden, weil das Schweinepestvirus in Europa – unter anderem wegen den in einigen Ländern nicht mehr existierenden Wildschweinepopulationen – lange nicht so weit verbreitet ist wie die beiden anderen Pestiviren (BVDV und BDV).

Die Bekämpfung eventueller Seuchenausbrüche beschränkt sich daher darauf, Infektionsherde so schnell wie möglich zu erkennen und eine Ausbreitung des Virus durch die Tötung und unschädliche



Abb. 2:
Hautblutungen
an den Ohren
eines akut an
Schweinepest
erkrankten
Schweines

Beseitigung der befallenen Tiere zu verhindern. Der Virusdiagnostik kommt in diesem Rahmen – neben der aufmerksamen Beobachtung der Schweinepopulationen durch die Landwirte und Tierärzte – eine besondere Bedeutung zu. Eine gut funktionierende Zusammenarbeit zwischen Landwirt und Tierarzt vor Ort, Amtstierarzt und dem zuständigen Untersuchungsamt ist unerlässlich, damit die richtigen Proben schnell untersucht werden können. Bis zur endgültigen diagnostischen Klärung muß dann jeglicher Tierverkehr unterbleiben und alle sonstigen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um eine Virusausbreitung zu unterbinden.

Speziell im Fall der Schweinepest werden die Eradikationsmaßnahmen durch den intensiven Tierhandel besonders erschwert. Zu beachten ist dabei vor allem die Tatsache, daß nach der Infektion mit dem Schweinepestvirus – wie bei jeder Infektion – eine Inkubationsphase durchlaufen wird, bei der noch kein Krankheitsbild zu erkennen ist. Ferner haben sich während der jahrzehntelangen Interaktion mit dem Haus- und Wildschwein Virusstämme entwickelt, die nur noch schwache und unklare Krankheitssymptome verursachen. Dies hat zur Folge, daß beim geringsten Verdacht auf eine Schweinepestinfektion sofort Proben mit den sensitivsten Methoden untersucht werden müssen. Auf-



Das Virus der Rinderdiarrhoe (BVDV) kann auch die gefürchtete Schleimhauterkrankung (mucosal disease) auslösen

grund der zentralen Rolle der Diagnostik ist eine laufende Verbesserung und Weiterentwicklung nach dem neuesten Stand der Technik eine der wichtigsten Aufgaben der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere. Ein enger Kontakt mit Arbeitsgruppen anderer europäischer Forschungseinrichtungen ist dabei selbstverständlich.

Zu den klassischen virologischen Methoden der Schweinepest-Diagnostik zählen die Virusisolierung in Zellkulturen und der Nachweis der Zellinfektion mit Hilfe der Immunfluoreszenz- oder der Immunperoxidase-Technik. Beide Nachweismethoden sind relativ zeitaufwendig (3-4 Tage) und strikt darauf angewiesen, unversehrtes, vermehrungsfähiges Virusmaterial in den Proben zu haben. Ein in vieler Hinsicht vorteilhafterer Ansatz ist die Untersuchung der Erbsubstanz mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Mit dieser Methode lassen sich selbst kleinste Nukleinsäuremengen vervielfältigen und sehr spezifisch nachweisen. Seit ihrer Etablierung in der molekularbiologischen Grundlagenforschung ist die PCR für verschiedene Gebiete unverzichtbar geworden (Kriminalistik, Mikrobiologie, Archäologie u. a.). Für den Virusnachweis hat die PCR den Vorteil, daß vi-

russpezifische Nukleinsäuren stabiler sind als die Protein- und Fettstrukturen des gesamten Viruspartikels. Somit ist es möglich, die Anwesenheit eines Erregers nachzuweisen, auch wenn das Viruspartikel längst degradiert ist (z. B. in zersetzttem Probenmaterial). Darüber hinaus handelt es sich um ein vergleichsweise schnelles Verfahren (Ergebnisse in 24 Stunden).

BOVINE VIRUSDIARRHOE – MUCOSAL DISEASE

Die Bovine Virusdiarrhoe und die Schleimhauterkrankung des Rindes (Mucosal Disease) haben schon seit langer Zeit unterschiedlich starke Beachtung bei den deutschen Landwirten und in der Tierärzteschaft gefunden. Betriebe mit Fällen von Mucosal Disease realisieren das Problem wegen des schweren und meist tödlichen Verlaufs und der unmittelbar entstandenen Verluste am besten (Mucosal Disease als Sonderform der Erkrankung tritt nur bei persistent infizierten Tieren auf, denen das Virus im Mutterleib über die Plazenta übertragen wurde). In neuerer Zeit ist aber ein breiteres Problembewußtsein zu beobachten, weil europaweit durch viele wissenschaftliche Untersuchungen die verschiedenen Schädwirkungen der BVDV-Infektion aufgezeigt wurden. Bei erkrankten Tieren kommt es zu Fruchtbarkeitsstörungen, Aborten (Abb. 3) und zu einer Leistungsreduktion.

Darüber hinaus wurden in jüngster Zeit die Schädwirkungen sogenannter „Lebendimpfstoffe“, die früher uneingeschränkte Anwendung fanden, auf die Trächtigkeit nachgewiesen, so daß trüchtige Kühe möglichst von der Impfung ausgenommen werden sollten. Wenn diese Kühe keine vorher erworbene Immunität gegen BVDV aufweisen, kann es durch eine Infektion während der Trächtigkeit und Übertragung des Erregers auf den Fetus zur Geburt von unerkannt infizierten

Kälbern kommen, die das Virus als Dauerausscheider verbreiten.

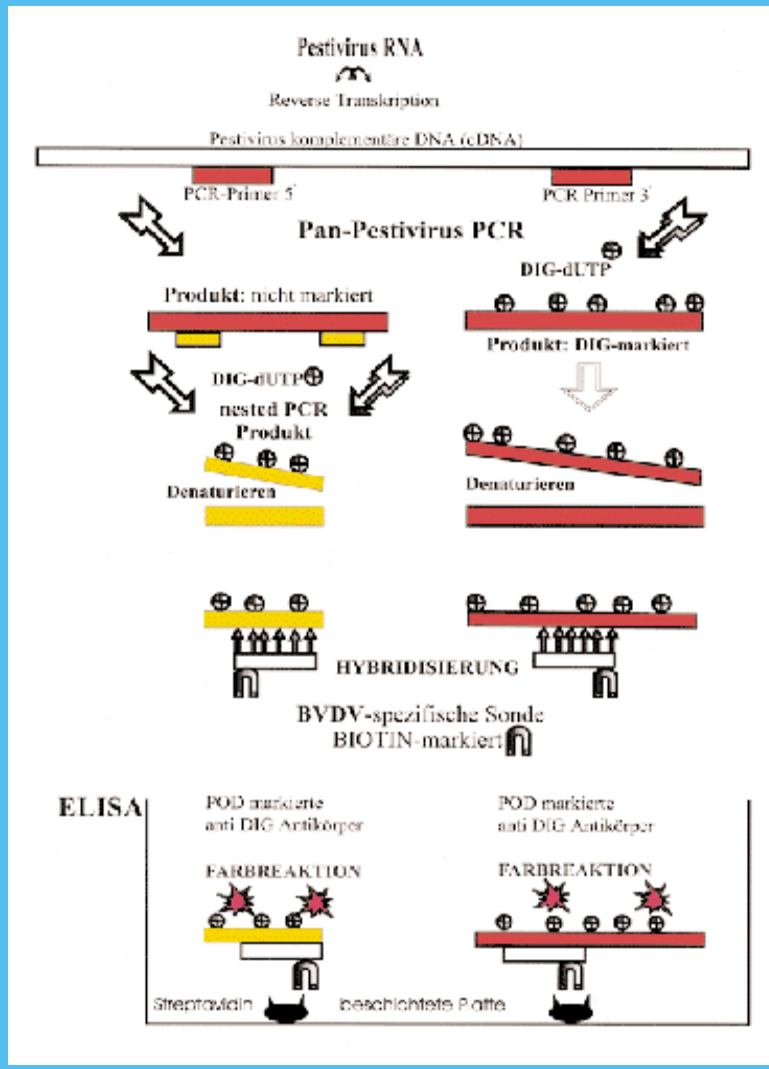
Nach genauerer Kenntnis der wirtschaftlichen Bedeutung sind vom Bundeslandwirtschaftsministerium jetzt Leitlinien zur Kontrolle der BVDV-Infektionen erstellt worden, die einen ersten Schritt in Richtung Eradikation dieser Pestivirus-Erkrankung der Rinder aufzeigen. Wie bei der Bekämpfung der klassischen Schweinepest wird auch hier die Diagnostik eine zentrale Rolle spielen. Ihre vorrangige Aufgabe ist die sichere Identifikation persistent infizierter Tiere (in Deutschland ca. 2 % der Rinderpopulation), um diese gefährliche Quelle permanenter Virusstreuung schnell eliminieren zu können.



Einen Überblick zur epidemiologischen Situation erhält man am leichtesten (und kostengünstigsten) durch Antikörpernachweis in zusammengefaßten Proben, zum Beispiel in Tankmilch. Nach Feststellung der Betriebe mit Antikörper-positiven Tieren sollte die Suche nach der Ursache für die gefundenen Immunreaktionen beginnen. Die virusspezifischen Antikörperreaktionen können nämlich sowohl Folge von natürlichen Infektionen sein, als auch nach Impfungen auftreten. Werden durch die virologischen Untersuchungen keine Virus-positiven Tiere identifiziert, gilt der Bestand als „BVDV unverdächtig“; werden die Erreger aber bei mindestens einem Tier nachgewiesen, handelt es sich nach den Leit-

Abb. 3: Abort beim Rind, induziert durch BVDV-Infektion (Foto: Dr. Hügel, Altenmarkt)

Abb. 4: Schematische Darstellung der Pestivirus Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Kombination mit dem Enzym-Immuntest (ELISA) zum spezifischen Nachweis von BVDV-Genomsequenzen



BORDER DISEASE UND WILDTIER-PESTIVIREN

Das Vorkommen von Pestiviren bei kleinen Wiederkäuern (Schaf und Ziege) wurde 1959 in England erstmals als „Border Disease“ beschrieben (die „Border Region“ ist das Gebiet zwischen England und Schottland). Mittlerweile ist bekannt, daß es sich um eine weltweit vorkommende Infektionskrankheit handelt. Auch hier steht wieder die Infektion während der Trächtigkeit im Mittelpunkt.

Fruchtbarkeitsstörungen und Verluste durch Aborte und lebensschwache Lämmer sind in der Schafzucht das größte wirtschaftliche Problem. Ähnlich wie das BVDV kann das Border Disease Virus (BDV) nach Infektion des Fetus auch Störungen im Zentralnervensystem hervorrufen. Typisch ist dabei beim Lamm der massive Verlust der Myelinsubstanz im Gehirn (Abb. 5).

Durch die selten markanten Krankheitssymptome bei erwachsenen Tieren wird die Verbreitung von BDV in Schafherden oft unterschätzt. Erst in jüngerer Zeit wurde durch molekularbiologische Untersuchungen klar, daß die kleinen Wiederkäuer neben dem Border Disease Virus auch immer wieder vom BVDV befallen werden.

Vorkommen und Verbreitung von BDV in den deutschen Schaf- und Ziegenhaltungen ist bislang kaum erforscht. Zur Zeit wird von uns eine Untersuchung zum direkten Virusnachweis und damit zur Erfassung persistenter infizierter Schafe begonnen.

Interessanterweise zeigen die Analysen der Border Disease-Isolate, daß sie dem Schweinepestivirus näher stehen als dem bovinen Pestivirus BVDV. Ein Austausch der Pestiviren unter den angestammten Wirten bei den Nutztierarten (Rind, Schaf, Schwein) ist möglich, jedoch ist fraglich, wie relevant ein solcher Wirtswechsel für Änderungen in den krankmachenden Eigenschaften der Pestiviren ist. Auch bei Wildwiederkäuern wurden Pestiviren isoliert. Ein Viraustausch durch Nutzung gemeinsamer Weiden für



linien um einen „BVDV-infizierten Bestand“.

Zur Erkennung infizierter Rinder haben wir einen PCR-Test entwickelt (Abb. 4) und mit einem vorhandenen Enzym-Immuntest kombiniert (PCR-ELISA). Dieser Test soll es ermöglichen, BVDV klar von den übrigen Pestiviren zu unterscheiden und einen möglichst sensitiven Nachweis zu führen, der nicht durch Störfaktoren wie Antikörper beeinträchtigt wird.

In den skandinavischen EU-Staaten Finnland und Schweden ist die

Bekämpfung der Bovinen Virusdiarrhoe - Mucosal Disease schon weit vorangeschritten. Länderspezifische Gegebenheiten wie Bestandsdichte oder regionale Virusverbreitung spielen bei Eradikationsbestrebungen natürlich eine große Rolle. Bei ohnehin hoher BVDV-Durchseuchung wie in Deutschland (ca. 80 % Antikörper-positive Rinder) ist eine Schutzimpfung der Rinder, insbesondere junger Kühe vor ihrer ersten Trächtigkeit, als Ausgangsbasis für ein Eradikationsprogramm positiv zu beurteilen.

Rind und Schaf sowie Zugang durch Rotwild ist denkbar. Derartige Gegebenheiten können Eradikationsprogramme negativ beeinflussen.

SCHRITTE ZUR ERADIKATION

Die Eradikation der klassischen Schweinepest sowie der Virusdiarrhoe und Schleimhauterkrankung beim Rind ist vorrangiges Ziel bei der Bekämpfung der Pestiviren.

Da einige europäische Regionen bereits frei von Schweinepest sind (z. B. Großbritannien, Skandinavien) ist das Ziel der Eliminierung des Erregers näher gerückt. Gefahren drohen aber besonders durch den Schweinehandel über weite Distanzen und die Unachtsamkeit im Umgang mit Wildschweinprodukten sowie durch illegal eingeführtes Schweinefleisch aus Ländern mit hohem Schweinepestvorkommen. In Deutschland wird sich die angestrebte Impfung der Wildschweine – beispielsweise in wildschweinreichen Gebieten wie Mecklenburg-Vorpommern – sicherlich positiv auf die Bekämpfung der Schweinepest beim Hausschwein auswirken.

Eine Verdrängung des Erregers der Bovinen Virusdiarrhoe (BVDV) aus der Rinderpopulation ist, im Gegensatz

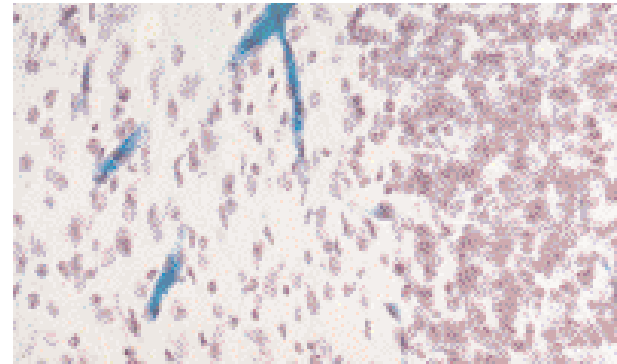
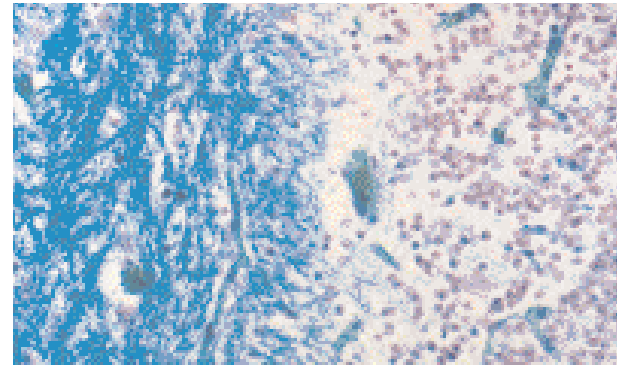
zur Situation bei der Schweinepestbekämpfung, durch den hohen Immunschutz bei älteren Tieren begünstigt. Nicht zu unterschätzen sind allerdings die Pestivirusinfektionen bei den kleinen Wiederkäuern, die in mehr oder weniger engem Kontakt (z. B. gemeinsame Weide) zum Rind stehen. Schutzimpfungen gegen Pestivirusinfektionen werden bei Schaf und Ziege kaum praktiziert. Je nach Situation der Tierhaltung sollten regional diese Verhältnisse bei der Eradikationsstrategie berücksichtigt werden.

Als erster Schritt zur Verdrängung des BVDV bietet sich die Schaffung BVDV-freier Besamungsstationen mit virus- und antikörperfreien Bullen an, zumal diese Stationen gut vom Tierhandel abgeschottet werden können. Der internationale Handel mit Sperma wertvoller Bullen erfordert weitgehende und zuverlässige Gesundheitszeugnisse für diese Tiere. Die permanente Überwachung der Erregerfreiheit mit den besten diagnostischen Methoden ist dringend geboten.

Die Eradikation von Pestiviren könnte durch Impfstoffe wesentlich erleichtert werden. Wie aus den Erfahrungen mit verschiedenen Impfprogrammen im humanmedizinischen Bereich bekannt ist, kann die Infektionskette durchbrochen werden, wenn ein genügend hoher Prozentsatz der Population durch Impfung geschützt ist.

Während Impfungen gegen die Bovine Virusdiarrhoe praktiziert werden, ist der Einsatz von Impfstoffen gegen die klassische Schweinepest in der EU gegenwärtig verboten (die Wildschwein-Impfungen erfolgen mit Sondergenehmigung). Eine Impfung von Hausschweinen mit herkömmlichen Impfstoffen ist mit der derzeitigen Bekämpfungsstrategie nicht vereinbar und hätte weitreichende Handelsbeschränkungen zur Folge. Eine wesentliche Voraussetzung für die Zulassung einer Impfung wäre, geimpfte Tiere von solchen, die mit Feldvirus infiziert wurden, unterscheiden zu können. Eine solche Unterscheidung wäre durch sogenannte „Markervakzinen“ möglich, die zum Beispiel aus

einzelnen isolierten viralen Eiweißen bestehen und bereits in Labor- und begrenzten Feldversuchen getestet werden. Durch sie ließen sich Handelsbeschränkungen, die aus Angst vor Einschleppung des Erregers in virusfreie Regionen verhängt werden können, vermeiden.



Ob diese Impfstoffe hinreichend wirksam und zudem auch genügend preiswert sind, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Parallel zu diesen Versuchen wird intensiv an alternativen Konzepten für moderne Pestivirusimpfstoffe geforscht.

Es könnten somit in den kommenden Jahren entscheidende Fortschritte in Richtung Kontrolle von Pestivirusinfektionen gemacht werden. Ob am Ende dieser Entwicklung die Eradikation einzelner Pestiviren stehen wird, ist heute noch nicht absehbar.

Prof. Dr. M. Büttner, Dr. G. Meyers und Dr. E. Pfaff, Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Postfach 1149, 72001 Tübingen

Abb. 5: Vergleich des Vorkommens von Myelinsubstanz anhand von histologischen Schnitten durch die Kleinhirnrinde eines normalen (oben) und eines an „Border Disease“ erkrankten Lammes (unten). Blau: Myelinsubstanz, violett: Kerne der Nervenzellen (Fotos: Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, Vet. Fak. der Ludwig-Maximilians-Universität München, Prof. Dr. Schmal)

Schafe stellen ein mögliches Reservoir für Pestiviren dar

