

(1985) Pferdeheilkunde 1, 219–228

Respiratorische Erkrankungen bei Mensch und Pferd und Grundlage zu deren Immunisierung

E. Kuwert †, Ingrid Marcus und N. Scheiermann

Institut für Medizinische Virologie und Immunologie
Direktor: Professor Dr. Dr. med. Ernst Kuwert †
Komm. Leiter: Professor Dr. med. Norbert Scheiermann
Universitätsklinikum Essen

Einleitung

Die infektiösen respiratorischen Erkrankungen des Pferdes, die nachgerade alle viralen Ursprungs sind und ggf. im Sinne einer Virus-Bakterien-Symbiose durch bakterielle Superinfektionen exazerbiert werden, gehören nach wie vor zu den verlustreichsten Erkrankungen in der Pferdezucht. Sie sind allerdings deswegen heute noch so verlustreich, weil die spezifischen Immunisierungsmaßnahmen nicht in genügendem Maße eingesetzt werden und insbesondere Wiederholungsimpfungen in vorgegebenen zeitlichen Abständen (Impfkalender!) nicht korrekt vorgenommen werden. Die zu bedauernde Inkonzsequenz bei der Anwendung prophylaktischer Methoden zur Bekämpfung der respiratorischen Erkrankungen der Luftwege ist allerdings im Bereich der Humanmedizin genauso zu beobachten, wo Impfmüdigkeit einerseits, Impfgegnerschaft andererseits und letztlich mangelnde Kenntnis in der Impfmunologie und mangelnde Konsequenz in den Impfmaßnahmen eine ähnlich unbefriedigende Situation haben entstehen lassen. Wenn man für den Menschen davon ausgeht, daß in der Bundesrepublik pro Jahr 16,5 Mio. Infektionskrankheiten auftreten, dann ist der überwiegende Teil hiervon, nämlich 14 Mio. oder 85 Prozent, auf die Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege zurückzuführen (Abb. 1) (Weise, 1977). Nehmen wir einmal an, daß die mittlere Arbeitsausfallzeit bei diesen 14 Mio. Erkrankten jeweils drei Tage beträgt, dann würde dies 42 Mio. Tage Arbeitsausfall und einer Kostensumme von — vorsichtig geschätzt — etwa 15 Mrd. DM entsprechen. In Schweden, wo Anfang 1985 eine heftige Philippinen-Grippeepidemie (Influenza A [H3N2]) ablief und jeder 10. in der Bevölkerung erkrankt war, wurde mit einem Kostenaufwand von 25 Mio. DM pro Tag seitens der dortigen Krankenkassen gerechnet. Die akuten respiratorischen Erkrankungen stellen somit volkswirtschaftlich gesehen einen der wichtigsten Unkostenfaktoren im Gesundheitssystem überhaupt dar. Es kommt hinzu, daß ein Großteil dieser Erkrankungen in chronische Zustände seitens des Herzens, des Kreislaufs oder der Atemwege übergeht und insofern auch dauerhaft erhebliche Kosten

Zusammenfassung

Der „infektiöse Hustenkomplex“ beim Pferd wird hinsichtlich Erregern, Pathogenese und klinischem Erscheinungsbild mit dem „grippalen Infekt“ in der Humanmedizin verglichen. Dabei werden Influenza- und Herpesviren als virale Hauptverursacher neben den Reo- und den Rhinoviren des Menschen vorgestellt. Ein Diagramm geht auf die große Bedeutung exogener und endogener Faktoren bei der Auslösung einer klinisch apparenten Infektion und auf bakterielle Superinfektionen ein, durch die das klinische Bild beeinflusst wird. Die Virusgenetik und Pathogenese der Pferdeinfluenzaviren wird derjenigen der Influenzaviren beim Menschen gegenübergestellt und die Auswirkungen der durch sie ausgelösten Immunsuppression beschrieben. Dann erläutern die Autoren die klinische Erkrankung und die nachfolgende natürliche ebenso wie die durch verschiedene mögliche Impfstoffarten bewirkte iatrogene Immunität. Bei den Herpesviren wird betont auf die latente Infektion bei Mensch und Pferd eingegangen. Die Autoren sprechen die Möglichkeiten der Reaktivierung durch natürliche Einflüsse und auch durch die Impfung an. Nach der Beschreibung von Pathogenese und Klinik wird der Impfplan für die hier allein anwendbare inaktivierte Vakzine vorgestellt. Schließlich werden noch kurz Reo- und Rhinoviruserkrankungen angesprochen. Zusammenfassend heben die Verfasser die Vorzüge der Mehrfachimpfstoffe hervor und weisen auf die große Wichtigkeit hin, welche die zeitliche Einhaltung des Impfkalenders bei allen Impfmaßnahmen hat.

Respiratory diseases in humans and horses and their immunification

The „infectious respiratory complex“ in the horse is contrasted with the „flu-like infectious diseases“ in human medicine, presenting influenza viruses and herpes-viruses as the main causing agents the REO- and the human rhino-viruses. A flow sheet shows the significance of exogenous and endogenous factors in initiating a clinically apparent infection as well as bacterial super infections affecting the clinical view. Virus genetics and pathogenesis of the equine influenza viruses are compared with the human influenza viruses and the possible results of the immunological suppression are described. Then the authors discuss the clinical symptoms and the subsequent natural immunity and also the one following the application of various vaccines by the clinician. In the herpes-viruses, the persisting infection in humans and in the horse is emphasized. The authors survey the possibilities of reactivation by natural influencing factors as well as by vaccination. After reviewing the pathogenesis and clinical appearance, the vaccinating schedule with the inactivated vaccine, the only one indicated in this kind of virus. Finally REO- and rhinovirus infections are shortly outlined.

In summary, the authors mark out the advantages of the combination vaccines and underline the importance of keeping the terms of the schedule whenever vaccinating a horse.

verursacht. Man kann davon ausgehen, daß die Situation bei den Erkrankungen des Pferdes mutatis mutandis ähnlich ist. Mayr et al. (1985) haben berechnet, daß die Kosten für den Tierhalter pro Pferd und Jahr, die durch den infektiösen Hustenkomplex bedingt sind, mindestens 540 DM betragen. Bei einer Extrapolation auf die Pferdepopulation der Bundesrepublik entspricht dies einer Zahl von 5 400 000 DM. Insoweit lassen sich die für die Humanmedizin geschätzten und für die Hippatrie ermittelten Daten von Mayr größenordnungsmäßig durchaus vergleichen. Im Hinblick auf die meistens nicht vorgenommene und klinisch auch nicht vornehmbare ätiologische Differenzierung der Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege wird in der Tiermedizin der Begriff des „infektiösen Hu-

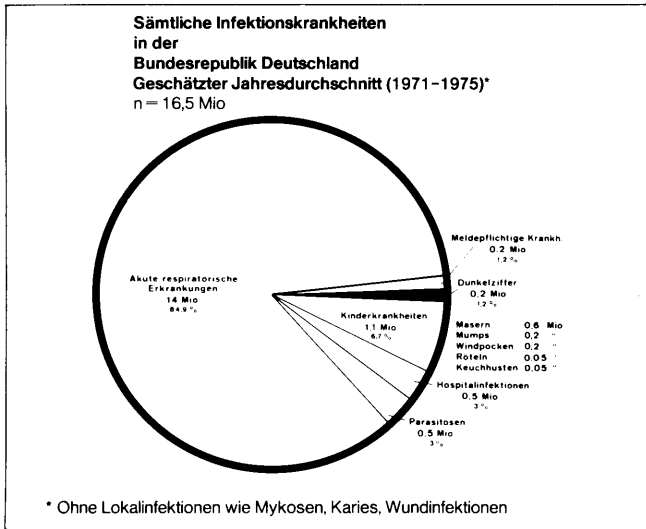


Abb. 1: Übersicht des gesamten Spektrums der Infektionskrankheiten eines Jahres in der Bundesrepublik Deutschland (Weise, 1977).

sten-Komplexes“ oder auch des „infektiösen Pferdehustens“ verwendet. In der Humanmedizin spricht man vom „grippösen Infekt“ bzw. „grippalen Infekt“. Wie immer die Namengebung sei — gemeint sind damit sowohl häufig ätiologisch, fast immer aber pathogenetisch und klinisch gleiche Erkrankungsbilder bei Mensch und Pferd, die viral eingeleitet und ggf. bakteriell in der Schwere der klinischen Erscheinungen realisiert werden. Die Erreger, die hier für

beide Spezies in Frage kommen, sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Es sind weitaus mehr virale Erreger als Verursacher von respiratorischen Erkrankungen beim Menschen als beim Tier. Wir kennen in der Humanmedizin heute ca. 300 Virustypen, die gegeneinander nicht kreuzreagieren, als obligate oder fakultative Erreger respiratorischer Erkrankungen. Beim Pferd sieht die Situation dagegen sehr viel übersichtlicher aus. Hier sind es lediglich 6 bis 8 Haupttypen und darüber hinaus allerdings wahrscheinlich auch noch eine ganz erkleckliche Anzahl aus der Gruppe der Rhinoviren, die im einzelnen bislang nicht bekannt sind (Mayr und Thein, 1984). Zu dieser Gruppe darf ganz allgemein angemerkt werden, daß sie eher harmlose, meistens seröse Entzündungen mit allerdings gelegentlich purulenter Beimengung der oberen Luftwege verursachen, nicht aber dazu neigen, schwere Infektionen der unteren bzw. tiefen Luftwege zu verursachen. Es ist eine Frage des Geschmacks, ob man die Differenzierung der Infekte der oberen und unteren Luftwege am Larynx vornimmt oder bis zur Bifurcation tracheae heruntergeht. Es ist sinnvoll, die Trachea schon mit zu den unteren Luftwegen zu rechnen, weil sich aus der Tracheitis sehr häufig rasch eine Bronchitis, Bronchiolitis und auch Pneumonie entwickeln kann. Es kommt hinzu, daß Trachea und Bronchialbaum von einem anderen Lymphknotensystem drainiert werden als Mundhöhle, Nasenhöhle, Nasennebenhöhle sowie Pharynx und Larynx. Einen ganz entscheidenden Anteil an der Gruppe viraler Erreger von Atemwegserkrankungen haben bei Mensch und Pferd die Influenzaviren und Herpesviren — dazu gehört auch der Erreger der Rhinopneumonitis bzw. des Stutenabortes beim Pferd. Reoviren, die bei dem infektiösen Husten des Pferdes auch eine bedeutende Rolle spielen, sind für den Menschen von sehr nachgeordneter Bedeutung. Dagegen werden bei Menschen wiederum sehr häufig Parainfluenzaviren, die Erreger des Pseudokrups also, Enteroviren, Adenoviren und letztlich das respiratorische Synzytialvirus beobachtet. Nebenbei darf angemerkt werden, daß antibiotische und chemotherapeutische Therapien überhaupt keine Wirkung auf die viralen Erreger haben, sondern nur womögliche fakultativ pathogene bakterielle Erreger abfangen. Für die Influenzavirus-Infektion hat sich allerdings das Amantadinhydrochlorid (Symmetrel®) als erfolgreich erwiesen. Gegen die Herpesvirus-Infektion könnte heute ein Acycloguanosin, das sog. Acyclovier (Zovirax®) eingesetzt werden. Sein Wirkungsgrad steht allerdings in direkter Korrelation mit der Fähigkeit der Herpesviren, Thymidinkinase zu bilden oder nicht. Ein Teil der equinen Herpesviren ist hierzu in der Lage, so daß sich — z. B. beim Stutenabort in einem Bestand — das Acyclovir durchaus sinnvoll einsetzen ließe. Dieses Präparat wurde auch bei einer Virusabortedemie in einem Lipizzaner-Gestüt in Österreich schon angewendet.

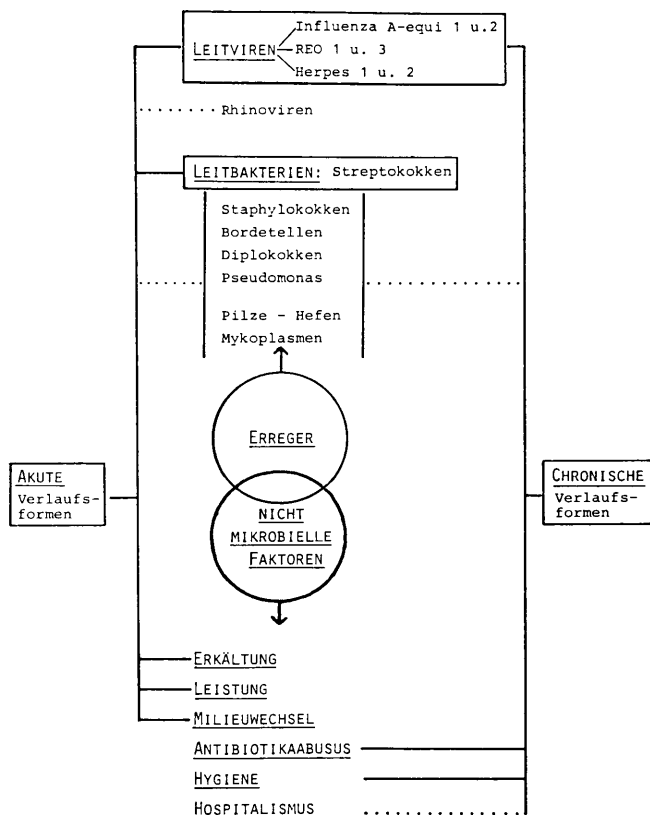


Abb. 2: Ursache-Wirkung-Relationen beim infektiösen Husten der Pferde (Mayr et al., 1985).

Im folgenden sollen nun kurz — bevor auf die Impfproblematik eingegangen wird — die Influenzaerkrankungen, Herpeserkrankungen und ggf. Erkrankungen durch Reoviren bei Mensch und Pferd vergleichend vorgestellt werden. Zuvor soll jedoch ein Fließdiagramm zur Ursache-Wirkung-Relation beim infektiösen Husten der Pferde präsentiert werden, das für die Entstehung und womögliche Per-

Tab. 1: Hauptsächliche virale Erreger respiratorischer Erkrankungen bei Pferd und Mensch

Pferd	Mensch
Influenza 1 + 2 Rhinopneumonitis Reoviren Typ 1, 2, 3 (Rhinoviren)	Influenza A, B, C Herpes (Reoviren Typ 1, 2, 3) Rhinoviren (> 100 Serotypen) Parainfluenza I-III Enteroviren (70 Typen) - Echo - Coxsackie A + B - Polio 1, 2, 3 Adenoviren (35 Typen) RSV

petuierung der Atemwegserkrankungen wichtig erscheint (Abb. 2). Dieses Diagramm, das *Mayr* zusammengestellt hat (1985), kann *mutatis mutandis* auch für die Entstehung der infektiösen Atemwegserkrankungen des Menschen herangezogen werden. Es ist also die virale Einleitung der Erkrankung auf der Grundlage sogenannter unspezifischer Stressoren wie Erkältung, Hochleistung, Milieuwechsel u. a. m., durch die die immunologische Homöostase verändert wird, sodann bakterielle Exazerbierung und Perpetuierung der Erkrankung und letztlich die Chronifizierung im Sinne der Entstehung von schweren chronischen Pneumonien, schweren Erkrankungen seitens des Herzens und ggf. auch des zentralen Nervensystems. Immunologische Faktoren, also Autoantikörperbildung gegen körpereigenes Gewebe, spielen häufig für die Chronifizierung des Prozesses eine nicht unerhebliche Rolle. In der Humanmedizin sind auch Entzündungen der Niere im Sinne der Glomerulonephritis keine Seltenheit.

Influenza

Zunächst nun zu der wichtigen Influenzaerkrankung, die beim Pferd durch die Typen 1 und 2 des Pferde-Influenzavirus (A/Equi/1/Prag/56 [H7N7] sowie A/Equi/2/Miami/63 [H3N3]) hervorgerufen wird und für die beim Menschen im wesentlichen die Typen A und B, nachgeordnet vielleicht auch der Typ C (kleinere Endemien), verantwortlich zeichnen. Während die Antigenität der beiden Pferde-Influenzavirustypen über die Jahre hinweg weitestgehend konstant geblieben ist (lediglich der Typ 2 läßt bisher Veränderungen im Sinne einer Antigen drift erkennen), liegen die Verhältnisse beim Menschen völlig anders. Insbesondere der Typ A hat seit Beginn dieses Jahrhunderts ganz erhebliche Veränderungen in seiner Antigenität im Sinne des „Shift“ oder im Sinne des „Drift“ erfahren. Dadurch waren immer wieder große Influenza-Pandemien beim Menschen (z. B. Asiatische Grippe, 1957, Hongkong-Grippe, 1968) aufgetreten. Die Influenza verläuft im Sinne einer Explosivepidemie, d. h., es durchseuchen nachgerade zum gleichen Zeitpunkt fast alle empfänglichen Individuen einer Population. Die Morbidität beträgt fast 100 Prozent, d. h. alle infizierten Individuen erkranken auch, dagegen ist die primäre virusbedingte Mortalität oder besser Letalität weit unter 1 Prozent anzusetzen. Immerhin gibt es beim Pferd und auch beim Menschen primär hämorrhagisch ver-

laufende Bronchopneumonien, die ohne bakterielle Superinfektion zum Tode führen. Bei der Influenza handelt es sich also um eine hochkontagiöse, fieberhafte Erkrankung, die unter den Leitsymptomen einer katarrhalischen Entzündung der gesamten Atmungsorgane, insbesondere auch der unteren Luftwege, mit trockenem, kräftigem, schmerzhaftem Husten verläuft. Das Influenzavirus ist jedoch nicht nur epitheliotrop, d. h., die Rezeptoren für das Virus befinden sich im respiratorischen Epithel, sondern darüber hinaus auch endotheliotrop, so daß auf dem Wege einer Virämie fast alle Organe durch Befall der terminalen Strombahn erkranken können. Es siedelt sich bevorzugt auch im Herzmuskel, gelegentlich im Gehirn an und verursacht direkt oder auf dem Wege über Immunkomplexe eine Glomerulonephritis (Tabelle 2). Der Erreger führt zu einer vorübergehenden Depression des zellulären Immunapparates und öffnet so den Weg für die Vermehrung fakultativ pathogener Keime, von denen hier lediglich Streptokokken, Bordetellen, Pseudomonas, Diplokokken u. a. m., also grampositive und gramnegative Erreger, erwähnt werden sollen. Die Erkrankung ist durch eine ausgesprochene postinfektiöse Hypotonie gekennzeichnet, wodurch auch der Leistungsrückgang nach einer derartigen akuten Infektion bei Mensch und Tier erklärlich wird.

Häufig wird die Influenzavirusinfektion durch stenosierende subglottische Laryngitis (Pseudokrapp) begleitet mit lebensbedrohlicher Atemnot, so daß als lebensrettende Maßnahme lediglich die Tracheotomie übrigbleibt. Bakterielle Sekundärinfektionen, hauptsächlich mit *Streptococcus equi*, bewirken eine purulente Lymphadenitis im Kopfhals-Bereich, die häufig durch toxische Schädigung des Nervus recurrens eine partielle oder totale Stimmbandlähmung zur Folge hat. Der wirtschaftliche Verlust durch diese Erkrankung ist eminent. Die Inkubationszeiten sind extrem kurz, so daß im Regelfall eine Impfung zum Zeitpunkt des Ausbruchs der Erkrankung in einem Bestand keine Aussicht auf Erfolg mehr hat (Inkubationszeit [Mensch]: 24 bis 96 Stunden, [Pferd]: 18 Stunden bis 5 Tage).

Die natürliche Infektion bzw. Erkrankung ist gefolgt von einer ausreichenden Immunität auf humoraler Basis (die Träger der Immunität sind hier die Immunglobuline G und A, vielleicht auch M), die jedoch nur ein Jahr lang belastbar bleibt. Die Immunität wird mit der Muttermilch auf die Fohlen übertragen, so daß diese zunächst für etwa drei bis vier Monate eine Leihimmunität haben. Von besonderer

Tab. 2: Betroffene Organe bei Influenza

Nase	+ Rhinitis
Pharynx	+ Pharyngitis
Larynx	+ Laryngitis
Trachea	+ Tracheitis
Bronchien	+ Bronchitis
Bronchioli	+ Bronchiolitis
Alveolen	+ Alveolitis, Pneumonie
Herz	+ Myokarditis
Terminale Strombahn	+ Vasculitis
Niere	(±) Glomerulonephritis i. S. der Immunkomplex Vasculitis

Hämagglutinin (H)	immunogen , stammspezifisch, auch kreuzreagierend
Neuraminidase (N)	immunogen , stammspezifisch, auch kreuzreagierend
Nukleoprotein (NP)	nicht immunogen, typenspezifisch
Matrixprotein (MP)	nicht immunogen, typenspezifisch

Tabelle 3: Haupt-Antigene beim Influenzavirus

Bedeutung bei der Immunität sind die an das sekretorische Immunglobulin A gebundenen Antikörper, die im Respirationstrakt sezerniert werden. Nach Rückgang der IgA-Immunität, also der lokalen Immunität, kann prinzipiell eine Reinfektion erfolgen, vielleicht sogar mit Boosterung, d. h. Wiederauffrischung der Immunität, die keine systemische Reaktion zur Folge haben muß, insbesondere dann, wenn noch ausreichende Mengen an IgG-Antikörpern im Blutserum vorhanden sind. Warum die Immunreaktion lediglich für ein Jahr nach natürlicher Infektion oder auch nach Impfung anhält, kann z. Z. nicht befriedigend beantwortet werden.

Die Immunitätsentwicklung wird sowohl bei der Impfung als auch bei der natürlichen Durchseuchung eingeleitet durch die Antikörperreaktion gegen die immunogenen Proteine des Influenzavirus, nämlich das Hämagglutinin (H)-Antigen und das Neuraminidase (N)-Antigen. Die typenspezifischen Antigene, das M-Protein und das Nukleoprotein, tragen direkt zur Entwicklung einer Immunität nicht bei (Tabelle 3). Das Hämagglutinin vermittelt in erster Linie eine stammspezifische, nachgeordnet aber auch eine variantenspezifische und — nach experimentellen Befunden an der Maus — auch eine typenübergreifende Immunität. Die Neuraminidase ist ebenfalls an der Ausbildung der stammspezifischen Immunität, dann aber auch — unter der Voraussetzung, daß sie in ihrer Antigenstruktur gleichbleibt — an einer variantenspezifischen, d. h. stammübergreifenden, Immunität beteiligt (Kuwert und Scheiermann, 1983).

Die frühe Immunreaktion wird im wesentlichen durch die Antikörper der IgM-Klasse repräsentiert. Diese Antikörper haben keine sog. „Schrankengängigkeit“ (z. B. Plazentabariere, Blut-Hirn-Schranke), sie haben eine geringe Affinität zum Virus, neutralisieren dieses also nur unzureichend und lassen sich davon rasch dissoziieren. Sie haben ein sog. positives „feeding back“ auf die IgG-Antikörperbildung im Sinne der schnelleren und höheren Produktion der IgG-Ak (Tabelle 4). Die IgG-Antikörper dagegen sind die Hauptträger der dauerhaft belastbaren Immunität im Serum, d. h. der systematischen Immunität. Sie haben eine gute Schrankengängigkeit, passieren also die Plazentabariere und haben ein negatives „feeding back“ auf die IgM-Antikörper-Produktion. Sie tragen auch zur lokalen Immunität bei, wengleich nachgeordnet gegenüber dem IgA-Ak. Sie haben eine hohe Affinität zum Virus, neutralisieren dieses gut und lassen sich davon schlecht dissoziieren. Die IgA-Antikörper dagegen sind die Hauptträger der lokalen Immunität im Respirationstrakt mit ausreichender virusneutralisie-

render Kapazität, d. h. ausreichender Affinität zum Virus. Ihre Schrankengängigkeit ist besser als die der IgM-Ak, reicht aber an die entsprechende Eigenschaft der IgG-Ak nicht heran. Beide, IgG-Ak und IgA-Ak, werden mit der Muttermilch ausgeschieden und vermitteln die mütterliche Immunität dem Fohlen (Leihimmunität). Das Fohlen ist allerdings etwa drei Monate nach der Geburt wieder empfänglich für das Influenzavirus.

Bei den Influenza-Vakzinen unterscheidet man die sog. „Ganz-Virion-Vakzine“, bei der also lediglich vorgereinigte und konzentrierte, nicht aber ansonsten vorbehandelte Viruspartikel (Virionen) nach Inaktivierung, z. B. mit Formalin oder Betapropiolakton oder auch ultraviolette Bestrahlung, für die Herstellung der Vakzine verwendet wurden, von „Spalt-Virion-Vakzine“, für deren Herstellung das Virus nach Konzentrierung und Vorreinigung in bestimmte Spaltprodukte bei gleichzeitigem Entzug des Pyrogens zerlegt wurde, sowie die sog. „Subunit-Vakzine“, für die lediglich die Immunogene H und N vom Gesamtvirus abgetrennt wurden und für die weitere Vakzineherstellung verwendet werden (Kuwert und Scheiermann, 1983). Diese einzelnen Viruspräparationen werden sodann meistens mit einem Adjuvans, also einem Immuno-Intensifier und Immuno-Modifier, versehen. Für die Influenzavakzinen werden hauptsächlich Aluminiumsalze (z. B. Aluminiumoxid, Aluminiumhydroxid oder auch Aluminiumphosphat) verwendet. Versuchsweise wurden auch ölige Immersionen als Adjuvans zugefügt. Falls die viralen Antigene ohne ein derartiges Adjuvans verwendet werden, spricht man von einer sog. „Fluid-Vakzine“, die durchaus — dies wissen wir seit einigen Jahren aus Erfahrungen am Menschen — eine gleich gute, vielleicht sogar höhere Immunogenität aufweist als die Adjuvans-Vakzinen. Wie in der Humanmedizin, wo häufig aus Gründen der besseren Praktikabilität insbesondere bei Kinderimpfungen mehrere Virusarten oder auch bakterielle Antigene zu einer sog. „funktionell-synergistischen Kombinationsvakzine“ oder einfacher „Mehrfachimpfstoff“ zusammengefaßt werden, so ist vor einigen Jahren auch für die Impfung von Pferden gegen den infektiösen Hustenkomplex eine derartige Vakzine entwickelt worden, die neben den Influenzaviren Typ 1 und 2 auch

Tab. 4: Influenza-Immunität (Antikörper)

Immunglobulin-Klassen	Funktion
IgM-Antikörper	frühe Ak ohne starke Bindungsaktivität (= Affinität) zum Virus. Positives „feeding back“ für IgG-Ak-Bildung. Schlechte „Schrankengängigkeit“
IgG-Antikörper	späte Ak mit starker Affinität zum Virus. Hauptträger der „systematischen Immunität“. Zum Teil auch für „lokale Immunität“ verantwortlich. Gute „Schrankengängigkeit“.
IgA-Antikörper	späte Ak mit starker Affinität zum Virus. Hauptträger der „lokalen Immunität“. Schrankengängigkeit vorhanden.

IgG-Ak und IgA-Ak werden mit der Muttermilch ausgeschieden und garantieren die „Leihimmunität“ beim Fohlen.

Antigene des equinen Herpesvirus Typ 1 und der Reoviren Serotyp 1 und 3 enthält (Mayr et al., 1975, Mayr, 1985). Die Konfektionierung eines derartigen Mehrfachimpfstoffes ist dann berechtigt, wenn zuvor sichergestellt wurde, daß die einzelnen verwendeten Antigene in ihrer Wirksamkeit durch immunologische Phänomene, z. B. das sog. „crowding out“, oder auch durch das Phänomen der „Konkurrenz der Antigene“ sich einander bei der Immunitätsentwicklung nicht stören, sondern sogar helfen. Es liegt nahe, daß man bei dem polyätiologischen „infektiösen Husten-Komplex“ der Pferde, der im wesentlichen durch Influenzaviren der Typen 1 und 2, durch das equine Herpesvirus vom Typ 1 und durch Reoviren vom Typ 1 und 3 bedingt ist, auch an die Entwicklung eines derartigen Impfstoffes denken mußte.

Herpes-Erkrankungen

Neben dem Influenzavirus, als Erreger respiratorischer Erkrankungen, besitzen noch zwei Virusarten überragende Bedeutung, nämlich das Rhinopneumonitis-Virus (= equine Herpesvirus vom Typ 1) sowie das Reovirus.

Zunächst einmal seien die Herpesviren, die bei Pferd und Mensch vorkommen, dargestellt, wobei dem Phänomen der sog. latenten Infektion als Sonderfall einer Organismus-Virus-Wechselbeziehung im Hinblick auf die Immunisierung gegen Herpesviren mit lebenden oder sog. inaktivierten Impfstoffen besondere Bedeutung beizumessen ist (Tabelle 5).

Eine Immunisierung gegen Herpesviren ist nur dann sinnvoll, wenn sie in der frühen Jugend erfolgt und insofern die natürliche Infektion verhindert. Falls diese nämlich schon eingetreten ist, wird die Immunisierungsproblematik bei den Herpesvirus-Infektionen durch das Phänomen der sog. latenten Infektion bzw. persistierenden Infektion erheblich beeinflusst. Dieses Phänomen, das nachgerade bei allen Herpesviren festgestellt werden kann, bedeutet, daß das Virusgenom, welches natürlich einer Immunisierung gar nicht mehr zugänglich ist, sich in der infizierten Zelle, z. B. des peripheren oder zentralen Nervensystems, derartig intim einlagert (kovalente Bindung der Virus-DNS an die Zell-DNS), daß eine Eliminierung durch Chemotherapie oder Vakzination überhaupt nicht möglich ist. Eine derartige latente Infektion bleibt lebenslang bestehen und stellt die überwiegende Mehrzahl der Virus-Wirt-Wechselbeziehung beim Menschen und auch bei den Tieren dar, wenn die primäre akute Infektion nicht zu tödlichen Krankheitsverläufen geführt hat. Auch beim Einsatz von sog. Lebendimpfstoffen, etwa mit Herpesviren anderer Speziespezifität oder minderer Virulenz, ist zunächst einmal die Induk-

tion einer latenten Infektion nicht von der Hand zu weisen. Wie hoch etwa die latente Durchseuchung des Menschen mit dem Herpesvirus simplex Typ I ist, zeigen Versuche aus dem Wistar Institute in Philadelphia. Die dortige Arbeitsgruppe konnte bei jugendlichen verunfallten Menschen ohne aktuelle Herpesvirus-Symptomatik im Ganglion semilunare bzw. trigeminale in bis zu 60 Prozent der Fälle Herpesvirus-DNS mit Hilfe der Zellfusions- oder der DNS-Hybridisierungstechnik nachweisen (Warren et al., 1977, Brown et al., 1979, Fruser et al., 1981, Koprowski, 1982). Beim Pferd dürften analoge Zahlen vorliegen, wenn ähnliche Untersuchungen durchgeführt würden. Die Frage, wann mit dem Wiederauftreten der Herpesvirus-Replikation und damit auch der Herpesvirus-Läsion, etwa im Kopfbereich oder auch im Genitalbereich, zu rechnen ist, entzieht sich z. Z. noch völlig unserem Verständnis. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang Faktoren des zellulären Immunsystems, des Interferon-Mechanismus und letztlich Aktivierung bzw. Außerfunktionssetzung intrazellulärer Endonukleasen oder Inhibitoren der DNS-Synthese, die zur Reaktivierung der latenten Herpesvirus-Infektion führen. Mit Sicherheit ist auch ein Zusammenhang mit dem hormonell-vegetativen Geschehen im Körper bei der Reaktivierung der Herpesvirus-Infektion zu vermuten. Es ist bekannt, daß in Abhängigkeit von der Zyklusphase bei der Frau derartige Reaktivierungen auftreten und daß während der Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit, also zu einer Zeit besonderer hormonell-vegetativer Beanspruchung des weiblichen Organismus, latente Infektionen in klinisch manifeste Infektionserkrankungen konvertieren. Auch der sog. Streßmechanismus, kortikothalamisch induziert und über die Glukokortikoide der Nebennierenrinde effektiert, spielen eine Auslöserrolle für die floride rekurrende Herpesvirus-Infektion.

Unter Berücksichtigung dieser biologischen Gegebenheiten der Herpesvirusgruppe muß auch die Rhinopneumonitis-Virusinfektion des Pferdes bzw. der Stutenaborte betrachtet werden. Es handelt sich hierbei um eine mit nur geringem Fieber einhergehende, akut bis subakut verlaufende Infektion, die vorwiegend bei Absatzfohlen und Jungpferden nach Abklingen der maternalen Immunität als sogenannter Herbsthusten auftritt, bei trächtigen Stuten dagegen Aborte verursacht. Daneben ist natürlich auch, wie beim Menschen, eine zentral-nervöse Absiedlung des Virus mit encephalitischen und meningitischen Erscheinungen möglich. Während die Rhinopneumonitis-Infektion bei Absatzfohlen als Primärinfektion durch das equine Herpesvirus vom Typ 1 anzusehen ist, stellen die Infektionen älterer Pferde meistens reaktivierte Virusinfekte dar, die durch aktive oder passive Immunisierung nicht besonders zu beeinflussen sind. Sie treten unregelmäßig auf, kommen in Einzelfällen vor, ein endemischer Verlauf im Sinne der Erkrankung des gesamten Stutenbestandes eines Zuchtbetriebes ist höchst selten der Fall. Hier müßte man dann an eine Primärinfektion denken, vielleicht mit einem genetisch geringgradig veränderten Virus. Bei insgesamt leichterem klinischem Verlauf als dies bei den Influenzavirus-Infektionen der Fall ist, kann ebenfalls bei volllempfänglichem Bestand mit einer 100prozentigen Morbidität

Tab. 5: Herpesviren beim Pferd. (EHV = Equines Herpes Virus)

EHV-1	- Rhinopneumonitis, Stutenaborte, Encephalomyelitis, Exanthem
EHV-2	- Cytomegalie des Pferdes
EHV-3	- Koitalexanthem
	Latenz

gerechnet werden. Die Mortalität bzw. Letalität ist sehr gering. Das Virus wird ebenso wie das Influenzavirus aerogen übertragen. Der sog. Stutenabort erfolgt im 8. bis 10. Trächtigkeitsmonat, aus den Feten lassen sich Herpesviren isolieren bzw. mit der Immunfluoreszenz nachweisen. Die Virusnegativität bedeutet immer, daß eine andere Ursache für den Abort verantwortlich war. Auch für die Rhinopneumonitis-Erkrankung gilt, daß die primäre Virusinfektion durch bakterielle Superinfekte exazerbiert werden kann.

Lebendimpfstoffe sind nicht zu empfehlen, zumal die Induktion einer latenten Infektion hier nicht sicher auszuschließen ist und auch die Gefahr des Stutenaborts nicht letztendlich von der Hand gewiesen werden kann. Sicherlich sind bei mehr als 100 000 Impfungen dieser Art Impfkrankungen, d. h. durch das Impfvirus ausgelöste Erkrankungsfälle, nicht mitgeteilt worden. Auch wenn man durch kontinuierliche Gewebekulturpassagen eine weitestgehend avirulente, aber noch infektiöse Virusvariante herauszüchtet, die alle aus der Sicht der Verträglichkeit an einen derartigen Impfstoff zu stellenden Voraussetzungen erfüllt, kann nicht ausgeschlossen werden, daß sich durch Passagierung im empfänglichen Wirtsorganismus das so avirulent gewordene Virus wieder in der Folge von Punktmutationen zum virulenten Virus entwickelt bzw. konvertiert. Dagegen erscheint die Immunisierung mit inaktiviertem Vollvirus oder auch mit immunisierenden Glykoproteinen des Herpesvirus, die etwa durch DNS-genrekombinante Techniken in Hefezellen oder Bakterienzellen zur Vermehrung gebracht wurden, außerordentlich sinnvoll, wenn die Immunisierung 1. frühzeitig im Leben beginnt, d. h. nach Vollendung des 4. Lebensmonats, und 2. in regelmäßigen Abständen durchgeführt wird. Bei einer solchen Impfpolitik ist bei Mensch und Pferd nicht davon auszugehen, daß eine Wildvirusinfektion mit dem Herpesvirus erfolgen kann.

Reovirus-Erkrankungen

Im Gegensatz zum Menschen, bei dem die Reovirusinfektion mit den drei serologischen Typen kaum eine besondere Rolle für die respiratorische Erkrankungsgruppe spielt, treten beim Pferd häufig Reovirusinfektionen auf, die keineswegs einen dramatischen Verlauf nehmen und im wesentlichen in den oberen Luftwegen nach einer Inkubationszeit von 2 bis 4 Tagen angesiedelt sind. Die Körpertemperatur ist subfebril bis febril, natürlich sind alle anderen klinischen Symptome des infektiösen Hustenkomplexes („Husten, Schnupfen, Heiserkeit“) zu finden. Infektionen der tieferen Luftwege wie Bronchiolitis und alveoläre Pneumonie treten dagegen nicht auf. Durch bakterielle Sekundärinfektionen kommt es auch hier zur Beteiligung seitens des Waldeyer'schen Rachenringes bzw. der lokal-drainierenden Lymphknoten im Parotis-, Kieferwinkel- und Unterkieferbereich. Die Reovirusinfektionen sind ebenso wie die Rhinopneumonitis-Virusinfektion (also Herpesvirusinfektion) endemisch, d. h. die Viren sind in den Beständen ständig vorhanden und zeichnen sich übrigens auch durch eine große Tenazität – wie alle Darmviren – aus. Die

Immunisierung gegen Reoviren ist beim Pferd leicht möglich, die Reoviruskomponente ist auch in dem heute häufig verwendeten trivalenten Mehrfachimpfstoff zusätzlich zu den Influenzavirusantigenen und dem Herpesvirusantigen enthalten.

Rhinovirus-Erkrankungen

Letztlich sei kurz noch auf die Rhinovirusinfektion hingewiesen, die auch beim Pferd durch eine große Anzahl von Serotypen hervorgerufen werden kann. Diese Infektion wird durch Unterkühlung aktiviert, da das Wachstumoptimum der Rhinoviren bei etwa +31 bis +33 °C liegt. Klinisch schwere Verlaufsformen sind nicht bekannt, eine Immunisierung hiergegen ist z. Z. noch nicht möglich und vielleicht auch nicht notwendig. Dies trifft für Mensch und Pferd zu.

Zur Immunisierung

Die Immunisierung nach bestimmten zeitlichen Intervallen mit Mehrfachimpfstoffen hat sich in der Pferdezucht außerordentlich bewährt. Notwendig ist es jedoch, den sog. Impfkalendar (*Mayr et al., 1984, Mayr-Bibrack-Impfkalendar*) sorgfältig einzuhalten. Bei einer derartigen Impfpolitik, dies kann nach einer mehrjährigen Erfahrung in einem größeren Pferdezuchtbetrieb gesagt werden, sind die früher so gefürchteten respiratorischen Infektionen beim Pferd weitestgehend verschwunden. Während in diesem Betrieb bei Anwendung monovalenter Vakzinen das Problem „infektiöser Hustenkomplex“ nicht annähernd in den Griff bekommen wurde, hat sich nach der Einführung der trivalenten aktiven Schutzimpfung mit einem Impfstoff, der gegen Influenza (Typen 1 und 2), Herpesvirus, Typ 1 (Stutenabort, Rhinopneumonitis-Virus) und Reovirus (Typen 1 und 3) zusammengesetzt ist, der seuchenhafte infektiöse Husten während dreier Beobachtungsjahre fast auf den Punkt Null reduziert. Es kam lediglich einmal im letzten Jahr bei spät in den Bestand aufgenommenen Absatzfohlen (November 1984), die bis dato nur einmal den Mehrfachimpfstoff erhalten hatten, zu klinischen Erkrankungen mit zum Teil schwerem Verlauf. Dies war wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die nach der einmaligen Injektion erzielte Immunität nicht ausreichend war. Die im gleichen Stall gehaltenen Jungpferde, die bis dahin schon zweimal geimpft worden waren, erkrankten überhaupt nicht, obwohl sie z. T. direkten Kontakt mit den erkrankten Tieren hatten. Auch dies ist wiederum ein Beweis für die Wirksamkeit der Schutzimpfung.

Es wird häufig darüber geklagt, daß nach der Impfung – und dies ist die Kurzschlußfolgerung – Infektionen der Atemwege auftreten oder bei Sportpferden Konditionsschwächen zu beobachten sind. Beides kann so nicht hingenommen werden. Die Schlußfolgerung „post hoc ergo propter hoc“ muß im Grunde genommen der anderen Schlußfolgerung „post hoc nec propter hoc“ weichen, wenn man den auftretenden Katarrh der oberen Luftwege ätiologisch abklärt oder auch der Ursache der Konditionsschwäche näher auf den Grund geht. Meistens ist die Unkenntnis über

die Ätiologie, die immunologischen Gesetzmäßigkeiten bei der Impfung und z. T. auch der Mangel an Disziplin bei den Tierbesitzern für den Einhalt der exakten Impftermine im Impfkalender Ursache für so manche Klage über die Unwirksamkeit der Impfung.

An der Wirksamkeit der Schutzimpfung gegen Influenza beim Menschen und den infektiösen Hustenkomplex beim Pferd bei Verwendung der modernen Impfstoffe ist nicht zu zweifeln.

Literatur

- Brown, S. M., J. H. Subak-Sharpe, K. G. Warren, Z. Wroblewska, and H. Koprowski* (1979): Detection by Complementation of Defective or Uninducible (Herpes Simplex Type 1) Virus Genomes Latent in Human Ganglia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76, 2364–2368.
- Fraser, N. W., W. C. Lawrence, Z. Wroblewska, D. H. Gilden, and H. Koprowski* (1981): Herpes Simplex Type 1 DNA in Human Brain Tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78, 6461–6465.
- Koprowski, H.* (1982): Unlearning About Latency. *Med. Microbiol. Immunol.* 170, 209–219.
- Kuwert, E. K. und N. Scheiermann* (1983): Influenza und Influenzaschutzimpfung. *Therapeutische Umschau* 40, 225–231.
- Mayr, A.* (1985): Schutzimpfung beim Tier und Gesundheit des Menschen. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B* 180, 175–189.
- Mayr, A., A. Müller und Ch. Ring* (1985): Zur ökonomischen Bewertung einer Schutzimpfung gegen den infektiösen Husten der Pferde mittels Nutzen-Kosten-Analyse. *Tierärztl. Praxis Suppl.* 1, 101–107.

Mayr, A., B. Mayr, P. Thein und G. Witzigmann (1979): Funktionell-synergistische Kombinationsvaccinen: Ein neuer Impfstofftyp. *Zbl. Vet. Med.* 26, 222–238.

Mayr, A., G. Eißner und B. Mayr-Bibrack (1984): *Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin.* Verlag Paul Parey, Berlin & Hamburg.

Mayr-Bibrack, B. *Impfkalender für Pferde, Rinder, Schweine, Geflügel und Hunde.* Upjohn GmbH, Heppenheim.

Mayr, A. und P. Thein (1984): Aktuelle Viruskrankheiten des Pferdes. Fohlenkrankheiten und Atemwegsinfektionen. *Tierärztl. Praxis* 12, 481–488.

Warren, K. G., M. Devlin, D. H. Gilden, Z. Wroblewska, S. M. Brown, J. Subak-Sharpe, and H. Koprowski (1977): Isolation of Herpes Simplex Virus from Human Trigeminal Ganglia, Including Ganglia from one Patient with Multiple Sclerosis. *The Lancet* II, 637–639.

Weise, H.-J. (1977): Epidemiologie von Infektionskrankheiten in der Bundesrepublik Deutschland. in: H. Spies (Hrsg.): *Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie*, Seiten 61–85, Deutsches Grünes Kreuz, Marburg.

Dr. Ingrid Marcus
Institut für Medizinische Virologie und Immunologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
D-4300 Essen 1

Vorgetragen bei der 6. Tagung über Pferdekrankheiten anlässlich der EQUITANA in Essen am 8. März 1985