

# Herpesvirusinfektionen des Pferdes

P. Thein

Tierärztliche Fakultät, Ludwig Maximilians Universität München

## Zusammenfassung

Die Herpesviren des Pferdes führen zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen und Krankheitsbildern. Sie sind unter Pferden aller Kontinente weit verbreitet und von wachsender Bedeutung für alle Arten von Pferdehaltung.

Die vorliegende Arbeit berichtet in Form einer Monographie über die wichtigsten Vertreter der equinen Herpesviren.

Im Teil 1 wird die Taxonomie dieser Viren besprochen, ihre Fähigkeit zur Latenz im einmal infizierten Wirtstier, die Infektion heterologer Wirte und das Onkogenitätspotential ihrer Erreger.

Daran anschließend werden die klinischen Verlaufsformen beim Pferd und Infektion mit den wichtigsten Vertretern der Gruppen EHV 1 und EHV 4 ausführlich dargestellt, die Immunitätsmechanismen besprochen und Möglichkeiten der Differentialdiagnose und Therapiemaßnahmen aufgezeigt.

Abschließend erfolgt eine detaillierte Ausführung zur Handhabung und den Grenzen von Schutzimpfungen gegenüber den Pferdeherpesviren der Serotypen 1 und 4.

**Schlüsselwörter:** Equine Herpesviren, Taxonomie, Latenz, heterologe Wirte, Onkogenität, klinische Bilder nach EHV 1 und EHV 4-Infektionen, Pathologie, Immunität, Diagnose, Differentialdiagnose, Therapie, Bekämpfung, Schutzimpfung

## Herpesvirus infections in horses

The equine herpesviruses cause different clinical manifestations followed by different clinical pictures. They occur worldwide under horses and are of growing importance for every type of horse holding.

The present paper deals in a monographic form with the most important representatives of the equine herpesviruses.

Part 1 of the paper reports on the taxonomy of the viruses, their latency strategies and their ability to infect other animals beside horses as well as their oncogenic potential.

Following the clinical manifestations with the resulting diseases after infections with EHV 1 and EHV 4 are described, inclusive immune mechanisms, differential diagnostic, therapeutic measurements etc.. Finally a detailed description of the vaccination and their limitations against EHV 1 and EHV 4 is given.

**Keywords:** Equine Herpesviruses, taxonomy, latency, heterologous hosts, oncogenicity, clinical pictures after infections with EHV 1, EHV 4, pathology, immunity, diagnosis - differential diagnosis, therapy, combat, vaccination

## Taxonomie

Die unter Pferden der ganzen Welt vorkommenden Equinen Herpesviren (EHV) lassen sich in fünf Serotypen unterteilen. Diese sind:

EHV 1 = Equines Abortvirus. Dieser Serotyp repräsentiert den früheren Subtyp 1 von EHV 1.

EHV 2 = Equines Cytomegalovirus, besser: Begrenzt Cytopathogenes Herpesvirus.

EHV 3 = Equines Coital Exanthemvirus (ECE).

EHV 4 = Equines Rhinopneumonitisvirus. Dieser Serotyp repräsentiert den früheren Subtyp 2 von EHV 1.

EHV 5 = Begrenzt Cytopathogenes Herpesvirus.

Die Serotypen 1, 3 und 4 gehören zur Subfamilie der  $\alpha$ -Herpesviridae. Der langsam wachsende (begrenzt cytopathogen) zellassozierte Typ EHV 2 – früher als  $\beta$ -Herpesvirus eingeordnet – gehört neueren Untersuchungen zu Folge zur Subfamilie der  $\gamma$ -Herpesviren. Daneben existiert ein weiterer Vertreter, als EHV 5 bezeichnet, beim Pferd mit gleichen biologischen Eigenschaften, jedoch Unterschieden in Genomtyp und -größe. Somit kommen beim Pferd zwei verschiedene  $\gamma$ -Herpesviren vor. Über

die klinische Relevanz von EHV 5 besteht Unklarheit. Das früher als Kandidatenvirus für EHV 5 beschriebene Isolat aus Eseln mit Deckexanthen wird heute als Eselherpesvirus 1 – von denen inzwischen drei untersucht wurden – eingestuft. Auf diese Viren soll hier jedoch nicht eingegangen werden.

Innerhalb der Serotypen 1 bis 4 der Pferdeherpesviren existieren graduell unterschiedlich ausgeprägte genetische Beziehungen. Zwischen EHV 1 und EHV 4 bestehen ca. 20% Genomhomologie, zwischen EHV 1 und EHV 3 nur 10%. EHV 2 dagegen zeigt nur 1 bis 3% Homologie zu anderen EHV.

Bei den aus klinischer Sicht wichtigsten beiden EHV des Pferdes, den Serotypen 1 und 4, spielen bezüglich der Stammvariation, der Immunogenität und damit dem Immunschutz die in der Hülle dieser Viren lokalisierten Glykoproteine die wichtigste Rolle. Gemeinsamkeiten zwischen diesen etwa 28 bis 30 Strukturproteinen existieren bei 12 bis 14 davon in EHV 1 und EHV 4. In Immunoblot-Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die Proteine 240 K, 140 K, 120 K, 90 K, 74 K, 41 K und 38

K als gemeinsam bei beiden Serotypen vorkommende immunogene Komponenten anzusehen sind.

Ergebnisse von DNA-Restriktionsenzymanalysen zeigen eine relativ hohe Variabilität von Stämmen aller EHV-Vertreter. Am häufigsten konnten Variationen innerhalb verschiedener EHV-2-Isolate nachgewiesen werden. Die Variabilität von EHV 4 liegt über der von EHV 1, intrastammspezifische Variationen kommen ebenfalls vor. Die Variabilität von EHV 1 konnte an den Genomenden und dem Verbindungsfragment ( $V_1/1_1$ ) lokalisiert werden.

Untersuchungen der DNA unterschiedlicher Stämme (attenuierte Wildstämme) zeigten, daß bestimmte Fragmente bei attenuierten Stämmen fehlen, die bei Wildvirus nachzuweisen sind.

Serologisch lassen sich die Stämme EHV 1, EHV 2, EHV 3 und EHV 4 differenzieren. Auf der Basis von Virusneutralisationstests verhalten sich unterschiedliche EHV-1-Stämme uniform, wobei feine Unterschiede in der Neutralisierbarkeit durchaus vorhanden sind. Die Trennung von EHV 1 und EHV 4 auf der Basis von Neutralisationstests ist schwierig wegen vorhandener Kreuzreaktionen der hauptimmunogenen Komponenten. Sie gelingt annähernd sicher nur durch Einsatz monospezifischer Antiseren aus Kaninchen.

Sicher gelingt die Differenzierung nur durch Einsatz einer modifizierten Polymerase-Ketten-Reaktion, der sog. nested PCR.

Im Virusneutralisationstest verhalten sich unterschiedliche Stämme von EHV 2 variabel, so daß von einer Vielzahl biologischer Varianten bei diesem Virus ausgegangen wird. Diese Viren lassen sich von EHV 1 und EHV 4 ebenso wie von EHV 3 serologisch klar abgrenzen. Die bisher untersuchten Stämme von EHV 3 verhielten sich serologisch homolog, eine serologische Abgrenzung existiert hier gegenüber dem Deckexanthemvirus des Esels.

### Latenz Equiner Herpesviren

Latenz als epidemiologische Strategieform ist allen Herpesviren eigen. Von den meisten  $\alpha$ -Herpesviren bei Mensch und Tier (HSV, BHV 1, Pseudorabies, Canines Herpesvirus, Felines Herpesvirus usw.) ist bekannt, daß sie sich neurotrop verhalten, also in sensorischen Ganglia in Latenz gehen und von dort aus mit der Folge der zentrifugalen Virusausbreitung und Infektion des Erfolgsorgans reaktiviert werden können.

Gerade für die Pathogenese sowie Bekämpfung einer Infektion ist es von besonderer Bedeutung, über Art der Latenz, Latenzorgane, -gewebe, Reaktivierung und daraus folgende Neuinfektion exakt Bescheid zu wissen. Im Falle der Herpesviren des Pferdes, speziell des Typs EHV 1, ist in den letzten Jahrzehnten viel über Latenz diskutiert worden, ohne daß mit letzter Sicherheit konkrete Ergebnisse vorlagen.

Man geht davon aus, daß die Latenzorgane für die ver-

schiedenen equinen Herpesviren auch verschieden sind. Für EHV 1, das nach der Infektion hämatogen über Monozyten ausgesät wird, wurde angenommen, daß es im Lymphgewebe persistiert und von dort aus reaktiviert wird oder in Leukozyten latent bleibt. Nun liegen Ergebnisse vor, denen zufolge EHV 1 im Trigeminalganglion des Pferdes persistent nachgewiesen wurde und wohl von dort aus auch reaktiviert werden kann. Damit wird diesem Virus der Neurotropismus anderer  $\alpha$ -Herpesviren bestätigt, wobei zusätzlich Latenz auch im Lymphgewebe nachgewiesen wurde, dieses jedoch als Latenzorgan nachgeordneter Bedeutung angesehen wird.

Über das Latenzverhalten von EHV 4 liegen keine derart abgesicherten Ergebnisse vor. Im Gegensatz zu EHV 1, das zur virämischen Infektion führt, ist bei EHV-4-Infektionen die virämische Infektion eher die Ausnahme. Auch von diesem Virus wird angenommen, daß es neurotrop ist und in entsprechendem Gewebe persistiert.

EHV 2 wird immer wieder aus Pferdefeten (Nierengewebe, Hodengewebe, Hautzellen) isoliert, die ganz offensichtlich schon zu sehr frühen Zeitpunkten der embryonalen Entwicklung infiziert werden. Des weiteren gelingt der Nachweis dieses Virus relativ häufig aus weißen Blutzellen (Makrophagen) klinisch gesunder Fohlen, so daß angenommen werden kann, daß auch in diesen Zellen eine latente Infektion abläuft. *Thein* hat in seinen Untersuchungen zur EHV-2-bedingten Keratoconjunctivitis spf. des Pferdes nach experimenteller Infektion Reaktivierung durch Dexamethasongabe ausgelöst, die zur Manifestation am Auge führte (*Thein, 1976, Thein und Böhm, 1976*). In diesem Falle könnte das Ganglion ciliare als Latenzorgan in Frage kommen. Innerhalb eines Infektionsexperimentes, in dem konventionell gezogene Ponies zu Pathogenesestudien intranasal mit EHV 2 infiziert wurden, gelang *Borchers et al. 1998* (4) der Nachweis des latenten Virus in Lymphgewebe, Lunge, Nasenschleimhaut sowie dem Trigeminalganglion und dem Lobus olfactorius. Damit darf auch für EHV 2 beim Pferd Neurotropismus mit Latenz in Ganglien postuliert werden.

Die Infektion mit EHV 3, welche zum Deckexanthem bei Hengst und Stute führt, wurde als sog. lokale Infektion bezeichnet. Aufgrund unserer Ergebnisse glauben wir, daß auch diese Infektion sich im Pferd persistent verhält, es nach Reaktivierung zur klinisch manifesten Infektion kommen kann, und das Virus sich nach Abklingen der klinischen Symptomatik in die Latenzorgane, die noch unbekannt sind, zurückzieht.

### Infektion heterologer Wirte und Onkogenität

Wahrscheinlich unter noch nicht geklärten epizootiologischen oder pathogeneitischen Voraussetzungen kann es zur Infektion nichtequiner Wirtsspezies kommen. Wir konnten Isolate aus einer Antilope mit einer Enzephalomyelitis sowie aus einem Abort beim Rind als EHV 1 ty-

pisieren. Bei diesen Viren waren Änderungen an den Genomenden zu verzeichnen, die wahrscheinlich die Folge eines Adaptationsprozesses von EHV 1 an die heterologe Wirtsspezies darstellen. Ein EHV-1-Isolat aus der Lunge eines abortierten Rinderfetuses, das in Serienpassagen auf bovinen Zellen vermehrt und in der Restriktionsenzymanalyse untersucht worden war, verhielt sich genomisch stabil. Von equinen Herpesviren der anderen Serotypen ist bisher nicht beschrieben, daß sie zur Infektion heterologer Spezies und deren Erkrankung führen können.

Von Vertretern der Typen EHV 1, EHV 2, EHV 3 liegen Berichte über deren onkogenes Potential vor. Die transformierten Zellkulturen zeigen ein spezifisches DNA-Fragment, welches in die Wirts-DNA integriert ist, oder exprimieren spezifische Proteine.

Von *Baumann et al.* 1984 wird berichtet, daß über Serienpassagen von EHV 1 in LM-Zellen defekte Partikel mit defekter DNA produziert wurden, die onkogene Transformation und persistente Infektion in empfänglichen Hamsterzellen induzierten.

## Infektionen mit EHV 1 (Stutenabortion) und EHV 4 (Rhino-pneumonitis)

### *Begriff und Vorkommen*

Die Infektionen mit Pferdeherpesviren der Typen 1 und 4 sind – wie die Infektionen mit Pferdeherpesviren insgesamt – als bodenständig zu betrachten. Sie kommen vorwiegend in enzootischer Form vor, ihre Ausbreitung ist beschränkt auf Betriebe oder Zuchtbestände, ohne daß es zu Seuchenzügen größeren Ausmaßes – wie etwa bei der Pferdeinfluenza – kommen würde.

In Deutschland sind diese Infektionen in Pferdebeständen aller Rassen heimisch. Eigenen serologischen Untersuchungen zufolge haben sich etwa 70% der bundesdeutschen Pferde bis zum Ende ihres 3. Lebensjahres mit dem Erreger (EHV 1) auseinandergesetzt.

Ein hoher Prozentsatz der Pferde seucht ohne klinisch erkennbare Folgen durch, subklinische und latente Verlaufsformen mit zeitlich unbegrenzter Virusausscheidung wechseln sich ab.

Der natürliche Wirt ist das Pferd. Die Tröpfcheninfektion infolge Ausscheidung des Virus mit Sekreten der Atemwege (Husten, Aerosol) und Aufnahme über den Respirationsstrakt stellt die wichtigste Art der Weiterverbreitung der Erreger dar. Auf diese Weise verbreitet sich vor allem die respiratorische Verlaufsform namentlich in Jungpferdebeständen schnell und führt bei Tieren mit mangelnder Immunität zu Erkrankungen der Atemwege, deren Rate bis zu 100% betragen kann. Die Verschleppung der Infektion über infizierte Vektoren ist namentlich nach Virusabortion möglich, bei dem sehr große Erregermengen ausgeschieden werden können. Als Reservoir und damit

Virusausscheider ohne klinisch erkennbare Anzeichen der Infektion kommen latent infizierte Pferde in Betracht. Nach Aktivierung der latenten Infektion, z.B. infolge Streß, Arzneimittelaubusus oder ähnlichem kann es zur Virusausscheidung kommen, in deren Folge die Ansteckung weiterer Pferde möglich wird.

Die Infektion mit EHV 1/4 ist weltweit verbreitet. Von wirtschaftlicher Bedeutung ist vor allem die Infektion des trächtigen Uterus vorwiegend mit Vertretern von EHV 1, aber auch EHV 4, der Folge des Virusabortes oder der Geburt lebensschwacher Fohlen. Mit ca. 11% aller Aborte dominiert diese Infektion in der Pferdezucht ätiologisch alle anderen erforschten Ursachen. Daneben spielen Atemwegserkrankungen sowie die paretisch-paralytische Verlaufsform eine auch wirtschaftlich wichtige Rolle.

### *Ätiologie und Pathogenese*

Wegen der praktischen Bedeutung für die Weiterverbreitung der EHV-1/4-Infektion in befallenen Pferdebeständen sei darauf hingewiesen, daß diese Viren im Temperaturbereich von +20°C bis +40°C im Freien über mehrere Tage ansteckungstüchtig überleben können. An Oberflächen angetrocknet – wie Stallwänden, Einstreu, Putzzeug – erhalten sie diese Fähigkeit bei Ausschluß direkter UV-Strahlung bis zu 40 Tage. Im Temperaturbereich von +4°C ist Infektiosität bis zu 7 Monaten nachweisbar.

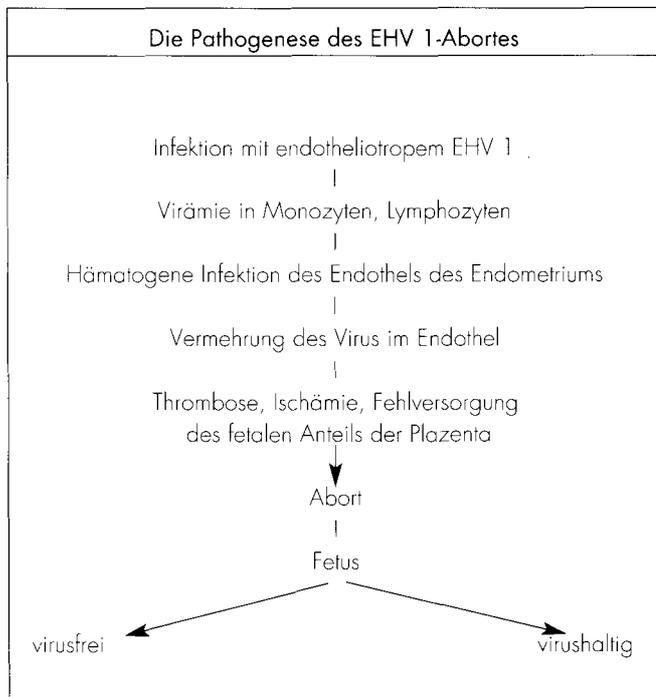
Einem Vorschlag von *Allen und Turtinen (1982)* folgend, treffen wir die Unterteilung in EHV 1 ("Abortstämme") und EHV 4 ("respiratorische" Stämme). Von *Allen und Bryans (1986)* wird berichtet, daß sich auch die Abortstämme als EHV-1-Repräsentanten aufgrund ihrer DNS-Sequenz noch einmal unterteilen lassen. Zur Nomenklatur und biologischen Zuordnung (Krankheitsformen) wird in Zukunft noch manche Änderung erwartet.

Die Infektion des trächtigen Uterus vorwiegend mit Vertretern von EHV 1 hat diesen Stämmen ihren Namen „Abortvirus“ gegeben. Die Abortform ist insgesamt seltener als die Infektion der Atemwege mit Vertretern vorwiegend von EHV 4 aber auch EHV 1, ebenso wie die paretisch-paralytische Verlaufsform, an der unseren Untersuchungen zufolge wiederum beide Serotypen ätiologisch beteiligt sein können.

Vom pathogenetischen Zusammenhang her ist es möglich, daß die Abortform auch als Folge der respiratorischen Form entsteht. Beide Verlaufsformen können somit als Folge der unterschiedlichen Manifestationsmöglichkeiten dieser Viren angesehen werden. Die Abortform tritt im letzten Drittel der Trächtigkeit auf, die meisten der in der Bundesrepublik Deutschland diagnostizierten Fälle erfolgen zwischen 8. und 10. Trächtigkeitsmonat. Begleitfaktoren, wie Immunitäts- und Resistenzlage der Stute, ihr Hormonstatus, Infektionsdruck von außen, zusammengefaßt als endogene und exogene Stressoren, beeinflussen

wahrscheinlich die Pathogenese. Aus diesen Gründen muß der Abort nach wie vor als individuelle Komplikation der Infektion an sich angesehen werden. Im Experiment betragen die Inkubationszeiten ca. 14 Tage, unter natürlichen Verhältnissen ist darüber keine exakte Angabe möglich. Die ascendierende Infektion als Ursache für die Infektion des Fetus dürfte keine Rolle spielen. Nach Infektion der Stute mit EHV 1 – dem klassischen Aborterreger unter den Pferdeherpesviren – kommt es zur Infektion der Monozyten. Man nimmt heute an, daß erst diese Infektion mit der darauf folgenden gestörten Monozytenfunktion und Abwehr die Invasion des Fetus, das heißt das Überwinden der feto-maternalen Gewebeschanke erlaubt.

Im Abortgeschehen spielen neueren Untersuchungen zufolge die Affinität vor allem der infizierenden EHV-1-Stämme zum Gefäßendothel ätiopathogenetisch eine besondere Rolle. Die Vorstellungen zum Ablauf dieser Infektion sind in Abb. 1 dargestellt.



**Abb. 1:** Übersicht über die Pathogenese des EHV 1-Abortes  
*Pathogenesis of EHV 1 abortion*

Erreicht das Virus den immunologisch ungeschützten Fetus, so kann es zusätzlich zu dieser Pathogenese zur ungehemmten Virusvermehrung kommen, die Tod und Ausstoßen der Frucht zur Folge haben kann. Gänzlich ungeklärt ist derzeit noch die Möglichkeit, daß über eine Aktivierung der latent verlaufenden EHV-Infektion (Streß, hormonelle Faktoren in der Trächtigkeit, medikamentelle Immunsuppression) mit massiver Virusreplikation die Invasion des Uterus erfolgt. Dieses dann nur individuell auftretende Ereignis kann nicht mit Inkubationszeiten gemessen werden, die somit nur als relativ gültig anzusehen sind.

### Klinische Erscheinungen

Die Frucht wird in der Regel mitsamt den Fruchthüllen in frischem Zustand abortiert (Abb. 2). Erfolgt die Infektion des Fetus zu einem sehr späten Zeitpunkt der Trächtigkeit, so kann es zur Geburt lebender, infizierter Fohlen kommen. Diese Fohlen zeigen die allgemein als Lebensschwäche bezeichneten Symptome: Saugunfähigkeit, Stehunvermögen, allgemeine Körperschwäche, Anzeichen einer Atemwegserkrankung. Sie sterben meist innerhalb der ersten drei Lebenstage, in Ausnahmefällen können sie unter intensiver tierärztlicher Versorgung bis zu 14 Tagen überleben. Das Puerperium der betroffenen Stuten verläuft i.a. physiologisch, die Konzeption wird durch diese Infektion nicht gestört.

Die zweite Verlaufsform, die nach Infektion mit EHV 4 oder EHV 1 beobachtet wird, ist die Infektion der Atemwege. Es wurde früher angenommen, dass von dieser Infektion und ihren klinischen Folgen häufig auch Saugfohlen betroffen sein können. Dies ist jedoch seltener der Fall als bisher vermutet. Auf der Basis von Virusisolation und Virustypisierung sind in der neonatalen Phase Infektionen mit Vertretern des EHV 2 deutlich häufiger als solche mit EHV 1 oder EHV 4.



**Abb. 2:** Abortierte Frucht nach EHV-1-Infektion. (9. Trächtigsmonat)  
*Aborted fetus following EHV 1 - infection (9. month of gestation)*

Letztgenannte Infektionen werden in der Regel erst nach Abbau der Kolostralimmunität gehäuft beim Fohlen sichtbar und verursachen dann die klinischen Probleme zum Zeitpunkt des Absetzens von der Mutterstute (um den 150. Lebenstag).

Die Infektion der Atemwege beginnt nach Aufnahme des Virus und Inkubationszeiten von 2 bis 10 Tagen mit einem Anstieg der Körpertemperatur bis maximal 39,5°C. Diese Temperaturen können über 1 bis 7 Tage gemessen werden und sind in der Regel begleitet von Mattigkeit, Freßunlust und herabgesetztem Reaktionsvermögen der betroffenen

Pferde. Fieber über diesem Wert ist als Ausdruck bakterieller Folge- oder Begleitinfektionen anzusehen, die häufig mit der Rhinopneumonitisvirusinfektion vergesellschaftet sind. Anzeichen von seiten der Atemwege äußern sich parallel zum Fieber oder kurz danach in Absonderung eines zunächst noch klaren Nasensekretes (Rhinitis) und flachem, feuchtem Husten aus dem oberen Respirationstrakt als Hinweis auf die stattgehabte Kehlkopf-Rachen-Entzündung (Laryngitis/Pharyngitis). Eine Entzündung der Augenschleimhaut (Konjunktivitis) kann parallel dazu auftreten, auch über eine EHV-1-bedingte Keratitis wurde berichtet. Desweiteren liegen Berichte über punktförmige Läsionen der Retina nach experimenteller Infektion von Pferden mit EHV 1 vor. Unter Umständen kann diese Phase der Erkrankung begleitet sein von Umfangsvermehrung und Druckschmerzhaftigkeit der Kehlganglymphknoten. Insgesamt kann die klinische Symptomatik dieser Verlaufsform als Katarrh der oberen Atemwege bezeichnet werden.

Die reine Form der EHV-1/4-Infektion der oberen Atemwege verläuft bei Pferden unter guten stallhygienischen Haltungsbedingungen mild. Rhinitis, Pharyngitis/Laryngitis, Husten sind im allgemeinen in einem Zeitraum von 8 bis 14 Tagen abgeklungen, und die Pferde sind danach wieder beschwerdefrei. Die Infektion kann allerdings in dem Moment, in dem der Erreger das Gewebe der Bronchien der Lunge erreicht, im Zeitraum bis zu einer Woche danach auch zur Entwicklung einer Bronchitis führen. In diesen Fällen erscheint eine neue Fieberzacke, der Husten ändert seine Qualität, er wird trockener und hohler. Bei den betroffenen Pferden ergibt die Lungenauskultation ein verschärft vesikuläres Atemgeräusch. Diese Erscheinungen an den unteren Atemwegen müssen nicht notwendigerweise mit solchen an den oberen Atemwegen gekoppelt sein oder diesen folgen, sie können auch unabhängig auftreten. Folgezustände der Virusinfektion, unabhängig davon, ob sie sich nun primär an den oberen oder unteren Atemwegen abspielt, sind sehr häufig (50–100%) Bakterieninfektionen, insbesondere durch Streptokokken. Diese Sekundärinfektionen sorgen – vor allem bei Pferden, die unter nicht optimalen stall- und leistungshygienischen Verhältnissen existieren müssen oder die nach der Virusinfektion nicht entsprechend geschont wurden – für eine Komplizierung des Krankheitsverlaufes, an dessen Ende chronische Lungenerkrankungen oder Veränderungen an den oberen Atemwegen bestehen bleiben können. Neben bakteriellen Sekundärinfektionen können virale Mischinfektionen das beschriebene klinische Bild variieren.

Die sogenannte paretisch-paralytische Verlaufsform der EHV-1/4-Infektion ist deutlich im Zunehmen begriffen. Von der Häufigkeit der nachgewiesenen Fälle auf Virus- resp. Antigenbasis, welche selten genug erfolgreich verläuft, wird sie von EHV-1-Typen dominiert.

Unseren eigenen langjährigen Untersuchungen zufolge können jedoch beide Serotypen, also EHV 1 und EHV 4, ätiopathogenetisch in diese Infektion eingebunden sein

(Thein, 1978, 1981, Thein und Brown, 1988, Thein et al. 1993, Thein 1995).

1949 berichtete Manning über zentralnervöse Störungen infolge von Virusabort bei Stuten. Von Saxegaard (1966) wurden ca. 20 Jahre später die ersten virologisch stichhaltigen Beweise für die Ätiologie dieser später als Equine Meningo-Enzephalo-Myelitis oder Myelitis disseminata bezeichneten EHV-Infektion erbracht.

Aufgrund neuerer Untersuchungen sowohl zur Ätiopathogenese als auch zur Pathomorphologie der Infektion erscheint es richtiger, von der paretisch-paralytischen Verlaufsform der EHV-Infektion zu sprechen oder im perakuten Fall vom Schlaganfallsbild des Pferdes.

Neben dem häufigeren Nachweis von EHV-1-Virus resp. Antigen aus Geweben des Zentralnervensystems erkrankter Pferde gelang Thein und Mitarbeiter (20, 23) erstmals auch der Nachweis von vermehrungsfähigem EHV 4 aus dem Gehirn eines Wallach sowie der Antigennachweis von EHV 1 und EHV 4 aus dem Zentralnervensystem typischer erkrankter Pferde.

Somit müssen wir davon ausgehen, dass die paretisch-paralytische Verlaufsform nach EHV-Infektion durch EHV 1 oder EHV 4 oder im Zusammenspiel beider Serotypen zustande kommen kann.

Bezüglich der derzeit bekannten biologischen Eigenschaften von EHV 1 und EHV 4 mit möglicher Relevanz zur Manifestation am ZNS zeichnet sich EHV 1 durch eine stärkere Virulenz aus, was sich vor allem auch darin ausdrückt, dass nach dieser Infektion eine bis zu 10 Tagen andauernde Virämie im Falle der ZNS-Verlaufsform beschrieben wurde, die von EHV 4 nicht bekannt ist. Des weiteren kann EHV 1 sowohl selektiv B- und T-Zellen infizieren, als auch generell bis zu 25% der Monozytenpopulation des infizierten Pferdes besetzen. Dadurch kommt es zur Störung der Monozytenfunktion, die innerhalb der Pathogenese eine wichtige Rolle spielen kann. Die Infektion von Monozyten durch EHV 4 dagegen ist noch nicht nachgewiesen. Für EHV 1 wurde Neurotropismus nachgewiesen, für EHV 4 liegen bisher keine vergleichbar gesicherten Untersuchungsergebnisse vor. Antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) wird im Experiment am Pferd durch beide Serotypen induziert – hier wird keine Korrelation zum Schweregrad der Erkrankung gesehen, die jedoch offenbar zur postinfektionellen Störung der Monozytenfunktion in Beziehung steht.

Die ZNS-Form betrifft häufiger Pferde, die ungeimpft sind, jedoch auch Pferde, die entweder mit lebend attenuiertem EHV 1-Impfstoff oder Impfstoffen auf der Basis inaktivierter EHV 1 bzw. EHV 1 und EHV 4 vakziniert wurden. Der Virusabort ist keine Voraussetzung für die paretisch-paralytische Form, es erkranken Pferde jeden Alters und Geschlechts.

Die Krankheit verläuft perakut über wenige Tage bis hin zu mehrwöchiger Progredienz, in der Regel jedoch akut. Sie konnte im Experiment mit EHV-1-Stämmen reproduziert wer-

den. Die Infektion, in der EHV 4 aus einem Wallach isoliert werden konnte, verlief klinisch gegenüber der klassisch parietisch-paralytischen Form anders, dagegen glichen die Fälle mit EHV 1- und EHV 4-Antigennachweis denen mit alleinigem EHV-1-Nachweis.

Zur Verdeutlichung des klinischen Ablaufs dienen die Abb. 3 und 4. Im ersteren Falle handelt es sich um einen natürlichen Ausbruch einer EHV 1-Infektion mit Manifestation am zentralen Nervensystem, den wir 1982 in einem Bestand mit insgesamt 50 Pferden diagnostizieren konnten, im zweiten Falle um ein Infektionsexperiment, das wir in den USA unter Verwendung des EHV-1-Stammes Army 183 und intranasaler Infektion durchführten. Die klinischen Bilder glichen sich sowohl hinsichtlich der Leitsymptome, deren zeitlicher Aufeinanderfolge, als auch der gemessenen Laborparameter. Das gleiche gilt für die erhaltenen pathohistologischen Befunde.

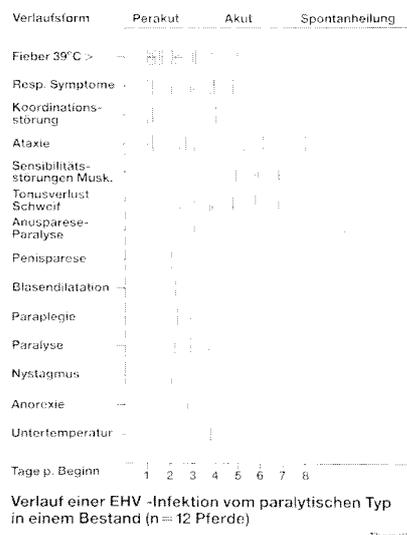


Abb. 3: Klinische Symptome bei Pferden infolge der parietisch-paralytischen EHV-Verlaufsform (n=12 Pferde).

Clinical symptoms in horses with parietic-paralytic disorders following EHV 1 - infection (n = 12 horses)

In allen Fällen begann die Krankheit mit einem postinfektionellen Anstieg der inneren Körpertemperatur auf Werte bis über 40°C. Mehr oder weniger zeitgleich folgten respiratorische Symptome, die sich vor allem in klarem, serösem Nasen- und Augenausfluß und gelegentlichem Husten aus dem oberen Respirationstrakt äußerten. Mit einer nur geringen Verzögerung traten dann die Symptome auf, die aus einer Schädigung der Endothelien im Bereich der weißen und grauen Nervensubstanz unterschiedlicher Rückenmarksabschnitte zu erwarten sind und die letztlich als die Leitsymptome der Erkrankung angesehen werden müssen.

Diese lokomotorischen Störungen äußerten sich in unterschiedlich starker Inkoordination der Hinterhand, zum Teil einhergehend mit Steifheit der Muskulatur; Bewegungsunwillen, vor allem beim Wenden, bis zur Bewe-

gungsunfähigkeit folgten. Hundesitzige Stellung (s. Abb. 5 und 6), die innerhalb eines Tages von Festliegen gefolgt war, schloss sich an und bedeutete in der Regel das Ende des betroffenen Tieres. Die Schädigung spinaler Nervenanteile äußerte sich darüber hinaus in Symptomen wie Blasendilatation bis auf Hand- resp. Fußballgröße, Blasenparese, Überlaufblase, Anusparese oder -paralyse und Penisparese. In einem Falle wurde Nystagmus beobachtet.

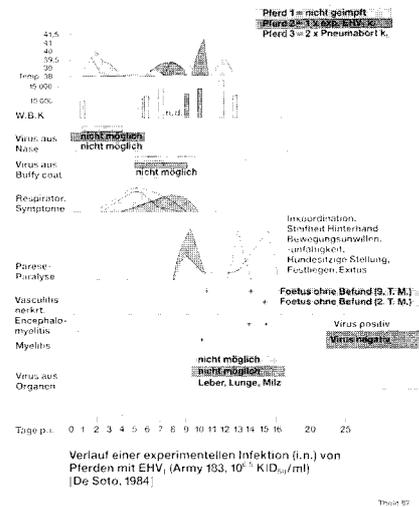


Abb. 4: Verlauf einer experimentellen Infektion von 3 Pferden mit EHV-1 (intranasal, Stamm Army 10<sup>6.5</sup> KID/ml).

Clinical/virological findings following experimental infection of 3 horses with EHV 1 (intranasal application of virus, strain Army, 10<sup>6.5</sup> KID/ml)

Nur bei einzelnen Pferden waren Störungen der sensorischen Reflexe im Hinterhandbereich zu diagnostizieren. Sie traten zum Teil asymmetrisch auf, gingen zum Teil einher mit einer Reduktion des Schweiftonus, es waren sowohl hyper- als auch hyposensible Muskelgruppen im Bereich von Kruppen- und Hüftmuskulatur, einhergehend mit Muskelverspannung nachweisbar (s. Abb. 7 a und b).

Grabner (1993) kommt in seinen Untersuchungen ebenfalls zu dem Schluss, dass sensorische Störungen der beschriebenen Art eher die Ausnahme darstellen. Neben der auf Schädigung des Rückenmarks beruhenden Leitsymptomatik sieht auch er Fälle mit Beteiligung des Großhirns, die sich mit Störung des Sensoriums, verschiedenen Graden der Bewusstseinstörung, Zwangsbewegungen und Krampfanfällen äußern können. Der von uns beschriebene eine Fall mit Nystagmus weist ebenfalls auf eine mögliche Einbeziehung von Gehirnnerven in die Pathogenese hin.

Bei keinem der hier betroffenen Pferde konnten wir lokomotorische Störungen der Vorderhand beobachten. Alle betroffenen Patienten verhielten sich hinsichtlich ihres Appetits und Futteraufnahmevermögens als nicht gestört. Lediglich in einem Falle trat ante mortem Anorexie auf. Der perakute, meist prodromalfreie Verlauf der Infektion hat ihr auch den

Namen "Schlaganfall des Pferdes" eingebracht. In unserem Infektionsexperiment mit dem Stamm Army 183 verlief die Krankheit bei zwei Pferden innerhalb von nur zwei Tagen bei sofort einsetzender Paralyse mortal, das heißt, ein Pferd starb und ein Pferd musste zu diesem Zeitpunkt eingeschläfert werden. Im Falle des hier dargestellten natürlichen Ausbruchs starben oder mussten ebenfalls eingeschläfert werden 6 der betroffenen 12 Pferde innerhalb der Tage 2 bis 6 nach Beginn der ersten registrierten klinischen Symptome. Bei Pferden, die lediglich Koordinationsstörungen unterschiedlicher Ausprägung zeigten, konnte bis zu über 50% Besserung bzw. Spontanheilung im Verlaufe von weiteren zwei bis drei Wochen beobachtet werden. Hierbei ist anzunehmen, dass es sich um eine Selbstheilung im Sinne der Reparatur der das klinische Bild dominierenden thrombotisch-nekrotisierenden Vaskulitis im Nervenbereich handelte bei wahrscheinlich primär schwächerer Ausbildung dieser Veränderungen.



Abb. 5: Hundesitzige Stellung nach experimenteller Infektion mit EHV 1.

*Dog like sitting position following experimental EHV 1-infection*

In unserem Infektionsexperiment mit EHV 1 an geimpften und nicht geimpften Pferden befanden sich zwei trächtige Stuten (2. und 9. Trächtigkeitsmonat). Post mortem gelang es nicht, Virus aus den Fetten zu isolieren, dagegen aus den betroffenen Rückenmarksabschnitten und bei einer Stute nahezu aus allen Parenchymen. Ein solcher Fall ist von *Thein und Mitarbeitern (1982)* auch nach natürlicher Infektion und in einem Infektionsexperiment mit EHV 1 beobachtet worden. In weiteren 21 untersuchten Fäl-



Abb. 6: Endstadium nach experimenteller Infektion mit EHV 1.

*Final stage after experimental EHV 1 infection.*

len natürlich vorkommender Infektion und dem Nachweis von EHV 1 und EHV 4 konnte dieser beschriebene klinische Verlauf im großen und ganzen bestätigt werden. Diese hier summarisch gebrachte Darstellung der Klinik der EHV-Parese-Paralyse deckt sich weitgehend mit Ergebnissen anderer Untersuchungen.

#### *Pathologischer Befund*

Spezifische Veränderungen nach dem Virusabort sind bei der Stute nicht zu verzeichnen, das gleiche gilt für die Fruchthüllen. Die augenscheinlichsten Veränderungen am abortierten Fohlen bestehen in erster Linie in Gelbfärbung des Bindegewebes und der Hufe, möglichen Punktblutungen in der Schleimhaut von Maulhöhle und Nüstern und insbesondere in einer Ansammlung bernsteinfarbener Flüssigkeit in Brust- und Bauchhöhle sowie dem Herzbeutel. Häufig geben Leberschwellungen mit dunkelrotbrauner Verfärbung infolge starker Blutfülle und stippchenförmig verteilte, feine, leicht gelblich verfärbte Nekroseherde auf der Oberfläche dieses Organs einen ersten sichtbaren Hinweis auf die Ursache des beobachteten Abortfalles. Ähnliche makroskopisch erkennbare Veränderungen können an der Milz verzeichnet werden; Blutungen können an Schleimhäuten innerer Organe auftreten. Derartige Veränderungen können an der frisch abortierten Frucht registriert werden, müssen es aber nicht. Häufig werden sie durch Zersetzungsprozesse überlagert. Zur Diagnose ist daher die weiterführende Untersuchung spezieller Organe der abortierten Frucht mit dem Ziel des Virusnachweises und die histologische Organuntersuchung erforderlich. Hierbei sind vor allem unterschiedliche Schweregrade embryonaler Bronchitis auffallend.

Die Infektion der Atemwege des älteren Pferdes hinterlässt die morphologischen Veränderungen, die allgemein gültig sind für Virusinfektionen der Atemwege: Entzündung, Kongestion, Erosion an Schleimhäuten der oberen Atemwege, Proliferation, Hyperplasie des Lymphgewebes. Dies hat sie gemeinsam mit anderen respiratorischen Viren. Der sogenannte "herpetiforme Follikelkatarrh" (Abb. 7 c) ist nicht EHV-spezifisch und damit nicht existent. In Fällen mit Lungenbeteiligung können fibrinöse Infiltration des interstitiellen Gewebes, Organisation und Fibrose, Atelektase, Ödem oder auch Emphysem hinzukommen. An entsprechend aufbereiteten Geweben kann über Immunfluoreszenz oder PCR, Hybridisierung usw. die Präsenz des Virusantigens nachgewiesen werden, in der histologischen Untersuchung herpesvirusspezifische Kerneinschlusskörper.

Beim Parese-Paralyse-Syndrom weist die neuropathologische Untersuchung eine disseminierte hämorrhagische Vaskulitis und Blutungen in die graue und weiße Nervensubstanz sowie Myelomalazie auf. Schon die makroskopische Untersuchung ergibt häufig streifenförmige Blutungen in Meninx und Parenchym unterschiedlicher Rücken-

marksabschnitte (Abb. 7 d). Ausgedehnte Blutungen konnten wir auch in anderen Organsystemen diagnostizieren (Abb. 8 a und b).

Die deutlichsten Veränderungen hinsichtlich Schweregrad und Ausdehnung sind Malazieherde mit degenerativen Erscheinungen in unterschiedlichen Rückenmarkslokalisationen sowie der Medulla oblongata und auch im Stammhirn. Daneben konnte eine herdförmige, nicht eitrige Enze-

fektion durch EHV 1 zu sehen. Daneben sah man in der grauen Substanz frische Blutungen mit Degeneration von Ganglienzellen, herdförmige Nekrosen, beginnende Gliazellreaktion, einzelne Fettkörnchen-Zellen und neutrophile Granulozyten. Auch in der weißen Substanz dominierten hochgradige Blutungen mit Nekrosen.

#### Immunität

In die körpereigene Abwehr der Herpesvirusinfektionen sind vor allem eingeschaltet Mechanismen der paraspezifischen, nicht-antigenabhängigen Abwehr (Zytokine, Makrophagen, NK-Zellen usw.) sowie, antigenabhängig, das zelluläre Immunsystem. Wie schon beschrieben, scheint die Infektion der Monozyten und damit deren funktionelle Störung nach EHV-1-Infektion eine Rolle bei der Steuerung des Infektionsverlaufes zu Ungunsten des Patienten zu nehmen. Dagegen stimuliert die Infektion mit EHV 4 die Monozytenfunktion. Sowohl die Infektion mit EHV-1- als auch EHV-4-Stämmen induziert die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC). Allerdings konnte auch hier in entsprechenden Untersuchungen keine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und der ADCC-Aktivität festgestellt werden. Das humorale System mit seinen Antikörpern spielt innerhalb der Infektionsabwehr eine nachgeordnete Rolle.

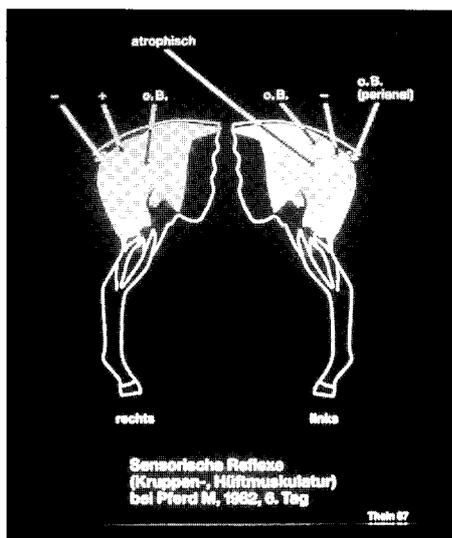
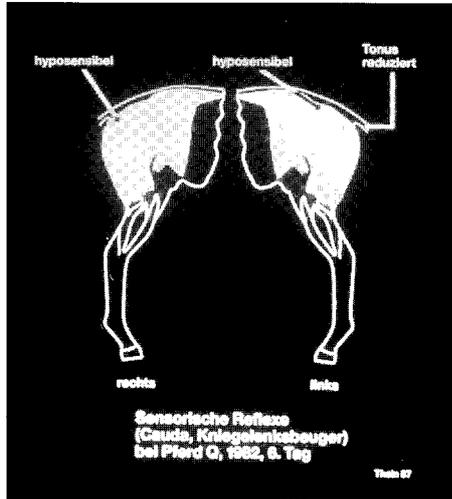


Abb. 7 a+b : Sensorische Reflexe

links: (Cauda, Kniegelenkbeuger beim Pferd) Q, 6. Tag p.i.

rechts: (Kruppen-Hüftmuskulatur) beim Pferd M, 6. Tag p.i.

a. +b sensoric reflexes

left: ( cauda, musc.) horse Q, day 6 p.i.

right: b. sensoric reflexes [croup- hip- muscles] horse M, day 6 p.i.

phalitis bzw. Myelitis mit Lymphoidzellinfiltration beschrieben werden. Intravaskuläre Koagulopathie unterschiedlicher Lokalisationen (Hirn, Rückenmark), die von Plasmatase bis zur fibrinoiden Verquellung der Gefäßwände führt, und vereinzelte Vasculitiden – besonders in Arterien – zum Teil verbunden mit Thrombosierung wurden in unserem Untersuchungsgut diagnostiziert (Abb. 9). Dies ist sicher in ätiopathogenetischem Zusammenhang mit der von Edington und Mitarbeitern (1986, 1991) beschriebenen Endothelzellan-

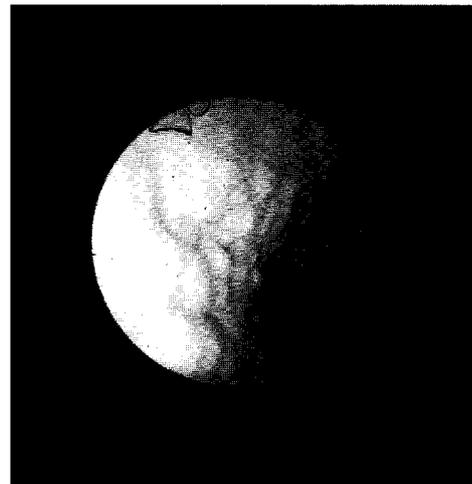
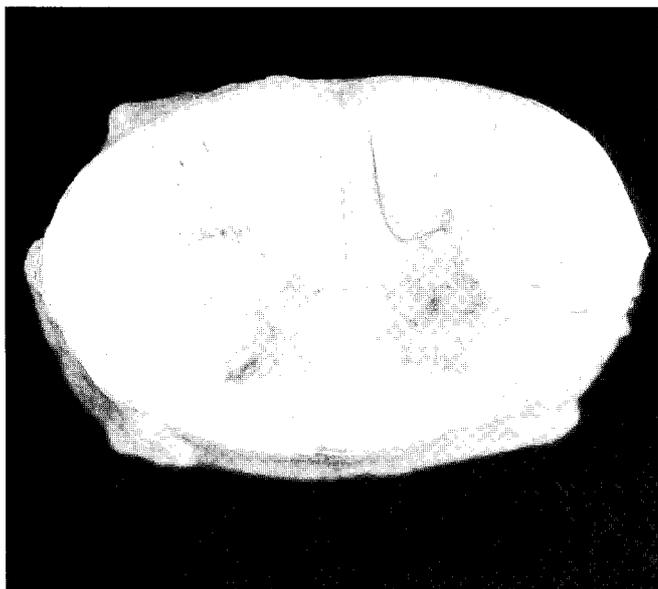


Abb. 7 c: Hyperplasie der Lymphfollikel am oberen Atemweg (experimentelle Infektion mit Reoviren).

Hyperplasia of lymphfollicels at the upper respiratory tract after experimental infection with reovirus

Im Ablauf der natürlich vorkommenden EHV-1-/EHV-4-Infektion kommt es im Pferd zur Ausbildung einer humoralen und zellulären Immunantwort. Insgesamt kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Serumantikörper (IgG, virusneutralisierend) allein keine belastbare Immunität bedingen, sondern dass für deren Aufbau, wie bei Herpesvirusinfektionen allgemein, die zellvermittelte Immunität über antigengeprägte T-Lymphozyten notwendig

ist. Es ist gerade in Fällen von Virusabort immer wieder zu beobachten, dass auch hohe Titer von Serumantikörpern keinen Schutz vor Neuinfektion oder Abort bieten, und es ist bekannt, dass Stuten unter natürlichen Bedingungen trotz nachweisbarer Antikörpertiter in aufeinanderfolgenden Trächtigkeiten virusspezifisch (EHV 1) verfohlen können. Wahrscheinlich kommt es erst infolge wiederholter Infektionen zum Aufbau einer belastbaren Immunität, die somit vor allem älteren Pferden eigen ist. Speziell die respiratorische Verlaufsform führt häufig nur zu mangelhafter Antikörperbildung, deren Ursache vor allem auch in der mangelnden Immunogenität der infizierenden Virusstämme zu sehen ist. Somit können vor allem Fohlen wiederholt an EHV-Infektionen erkranken. Nach Infektion innerhalb des ersten Lebensjahres sind Antikörper binnen zwei Wochen p.i. im Serum nachweisbar. Sie erreichen etwa zur vierten Woche p. i. ihren Höhepunkt und bleiben in gleichbleibender Menge bis etwa zum fünften bis sechsten Monat p.i. vorhanden. Danach erfolgt rascher Abbau.



**Abb. 7 d:** Makroskopisch erkennbare, streifenförmige Blutungen im Bereich des Hals- und Brustmarks im Gefolge der paretisch-paralytischen Verlaufsform der EHV-Infektion.

*Macroscopical recognizable striplike bleedings into spinalcord tissue following paretic-paralytic course of EHV - infection*

Die Mutterstute scheidet im Kolostrum Antikörper in etwa der Menge aus, wie sie in ihrem Serum zum Zeitpunkt kurz vor der Geburt vorhanden sind. Innerhalb der ersten sechzehn Lebensstunden muss das neugeborene Fohlen diese Antikörper über eine optimale Kolostrumversorgung erhalten, da nach diesem Zeitpunkt der Übergang zur Milch ohne Antikörper erfolgt, und das Fohlen dann auch nicht mehr in der Lage ist, Antikörper über den Darm unverdaut aufzunehmen. Vier Stunden nach dem ersten Saugakt sind im Fohlenserum Antikörper in der Höhe, wie sie im Kolostrum abgegeben werden, nach-

weisbar. Diese passiv erworbenen Antikörper stellen die Grundlage der Kolostrumimmunität dar. Im Durchschnitt der Fohlenpopulation sind diese Antikörper bis zum Bereich der sechsten Lebenswoche wieder annähernd abgebaut. Ab diesem Zeitpunkt beginnt der Aufbau der aktiven Immunität infolge der Auseinandersetzung mit den in der Umwelt des Fohlens vorhandenen Erregern. Dieser Vorgang ist nicht vor dem sechsten bis achten Lebensmonat abgeschlossen. Antikörpertiter des Fohlens können die klinische Ausprägung eintretender EHV-Infektion lediglich abschwächen, sie aber nicht gänzlich unterbinden. Hinsichtlich der Immunzellreaktion nach EHV-1-/EHV-4-Infektion weiß man, dass manche Pferde die Infektion lediglich mit der Bildung von Serumantikörpern beantworten oder es nur zu kurzzeitiger Reaktion seitens der Immunzellen kommt. Zwischen beiden Immunmechanismen besteht keine Korrelation. Es ist nicht möglich, vor der zellulären Reaktion, die im Labor nachweisbar ist, auf ihre Rolle innerhalb der Pathogenese/Immunitätsgrad der EHV-Infektion zu schließen.

#### *Diagnose und Differentialdiagnose*

Aufgrund der klinischen Symptome ist bei allen hier besprochenen klinischen Manifestationen nach EHV-1-/EHV-4-Infektion lediglich die Verdachtsdiagnose möglich. Eine Absicherung durch direkten oder indirekten Erreger-Antigennachweis in Verbindung mit dem von Fall zu Fall möglichen Nachweis spezifischer Organveränderungen (Histologie) ist daher unumgänglich. Die Infektion des Fetus mit der Folge der Geburt eines „lebensschwachen“ Fohlens kann klinisch nicht ohne weiteres von anderen ätiologischen Ursachen mit ähnlicher Symptomatik abgegrenzt werden. Zu denken ist an neonatale Septikämie infolge intrauteriner bakterieller Infektionen. Die hierbei jedoch häufig anzutreffenden entzündlichen Prozesse mit unterschiedlicher Lokalisation (Arthritis, Osteomyelitis, Pneumonie, Abszessbildung) fehlen naturgemäß bei der EHV-Infektion.

Auch die infektiöse Anämie kann zu vergleichbaren klinischen Bildern beim neu- oder zu früh geborenen Fohlen führen. Darüber hinaus kommen die Formen des neonatalen Fehlanpassungssyndroms sowie neonataler Vitamin-E- und Selenmangel differentialdiagnostisch in Betracht.

Im Falle des Abortes muss auch an die Infektion mit equinen Adenoviren gedacht werden sowie unter gewissen Umständen an eine Infektion mit Arteritisvirus. In jedem Falle sind zur Abklärung der Virusursache sofort spezifische virologische Untersuchungen an Material des abortierten Fetus sowie Endometriumgewebe in Instituten einzuleiten, die über die notwendige Technik und Erfahrung verfügen. Die traditionell durchgeführte Untersuchung fetaler Gewebe mit Immunfärbung (z.B. Immunfluoreszenz) führt nicht selten zu falsch negativen Ergebnissen. Aufgrund der beschriebenen Abortpathogenese nach EHV-1-Infektion (Thrombosierung, Ischämie) muss der Fetus nicht

notwendigerweise virus- oder antigenpositiv sein, um abortiert zu werden. Versuche zum Virus- bzw. Antigen-Nachweis sollten zur Sicherung der Diagnose (Immunfärbung, PCR, Virusisolation) an fetalem Gewebe und Blut sowie maternalem Endometriumgewebe durchgeführt werden.

Serologische Untersuchungen in diesem Zusammenhang erbringen kaum verwertbare Ergebnisse.

Auch die respiratorische Verlaufsform, an der ätiologisch EHV-4-Stämme häufiger beteiligt sind als EHV-1-Stämme, ist nur durch virologische Untersuchungsmethoden von anderen Infektionen der Atemwege des Pferdes zu trennen. Von den Virusinfektionen ist lediglich die Influenza klinisch klar abgrenzbar.

Die früher aufgestellte Vermutung, EHV hinterlasse spezifische Veränderungen am oberen Atemweg im Sinne einer folliculären Pharyngitis/Laryngitis hat zu vielen endoskopisch festgelegten Fehldiagnosen geführt. Diese Veränderungen sind als virusunspezifische Abwehrreaktion der lymphozytären Einrichtungen des oberen Atemwegs zu werten, die keinen Bezug zur Ätiologie der beobachteten Symptome erlauben. Es gelang auch nie, Herpesviren aus diesen Follikeln zu isolieren.

Zur virologischen Diagnose empfiehlt sich die Entnahme von Tupfern der Nüsternschleimhaut, Konjunktiven, Trachealschleim im akuten Stadium der Erkrankung zur Untersuchung mit heute relevanten, modernen virologischen Verfahren bis hin zur Untersuchung eines eventuellen Isolates z.B. in der Restriktionsenzymanalyse zur Abgrenzung von EHV 4 und EHV 1. Dies sollte begleitet werden durch die serologische Untersuchung (Virusneutralisationstest) eines Serumpaars an Proben, genommen zu Beginn der Erkrankung und ca. zehn bis vierzehn Tage später. Die Durchführung einer PCR an weißen Blutzellen des strömenden Blutes (EDTA-Heparin- oder Zitratblut) mit positivem Antigen-Nachweis sollte nicht notwendigerweise in Verbindung mit der akuten Erkrankung gebracht werden, da mit dieser Methode auch der Nachweis persistenter Virus und damit lediglich der einmal stattgehabten Infektion gelingt.

Die wesentlichen Kriterien für eine klinische Differenzierung der herpesbedingten Myelo(enzephalo)pathie liefern die anamnestischen Erhebungen mit den hier beschriebenen Prodromalsymptomen. Folgt das beschriebene akute Bild des "Schlaganfalles", so ist die klinische Diagnose an sich abgegrenzt. Die hohe Überlebensrate bei diesem Infektionsverlauf gegenüber anderen infektiös bedingten ZNS-Erkrankungen des Pferdes ist ein weiteres, wichtiges Indiz für die EHV-Ätiologie.

In unseren Untersuchungen zur Intra-vitam-Diagnostik dieser Verlaufsform konnten wir den Nachweis dafür erbringen, dass diese Infektionsform in sehr kurzer Zeit beim betroffenen Pferd zu sehr steilen Titeranstiegen, vorwiegend gegenüber EHV 1, aber auch gegenüber EHV 4 führt. Diese Anstiege humoraler Antikörper haben wir als Folge der ätiopathogenetisch vermuteten Immunkomplexbildung begründet (Petzold et al., 1982), die später von Edington und Mitarbeitern, (1985) bei experimenteller EHV-1-, nicht jedoch EHV-4-Infektion nachgewiesen werden konnte.

Die virusneutralisierenden Antikörper spiegeln diesen Verlauf besser wieder als die komplementbindenden. Auch gleichbleibend hohe Antikörpertiter sind bei entsprechender Klinik als indirektes virologisches Indiz für die Ätiologie der Erkrankung zu werten. Es kann daher empfohlen werden, zu Beginn der Erkrankung und wiederholt (2-4tägige Abstände) Serumproben zu entnehmen und in einem Untersuchungsgang im Virusneutralisationstest gegenüber EHV 1- und EHV 4-Antigen in entsprechend erfahrenen Labors untersuchen zu lassen.

Auch zur Intra-vitam-Diagnostik geeignet ist die Untersuchung des Liquors nach Punktion der Cisterna magna sowohl zum Antigennachweis als auch zum Antikörpernachweis. Darüber hinaus sollte der Liquor im klinisch-chemischen Labor untersucht werden, da im Falle vorliegender EHV-Infektion typische Veränderungen festzustellen sind. Diese bestehen in:

- erhöhter Proteinkonzentration (>100 mg/dl)
- positiver Eiweißlabilitätsprobe (Probe nach Pandy)

Tab. 1: Präventiv- und Therapiemaßnahmen bei EHV 1-/EHV 4-Infektionen (Thein, P., 1994)

Preventic and therapeutic measurements in EHV 1 / EHV 4-infections

EHV 1 und EHV 4	Abort	1. Ordnungsgemäß durchgeführte Schutzimpfungen mit Impfstoffen a. d. Basis lebender oder inaktivierter Viren bieten Populationsschutz, der durch Reduktion des Infektionsdruckes auch Individualschutz bedingt.
EHV 1 und EHV 4	Atemwegserkrankung Absatzfohlen Jungpferde	1. Ordnungsgemäße Schutzimpfungen 2. Paramunisierung 3: Antibiose bakterieller Folgeinfektionen
EHV 1 und EHV 4	ZNS Symptomatik Pferde jeden Alters	1. Ordnungsgemäße Schutzimpfungen 2. Paramunisierung 3. Symptomatische Therapie: Gerinnungsfördernd, roborierend 4. Versuch kausaler Therapie mit Virostatika (z. B. Zovirax/Aciclovir)

- Xanthochromie (Gelbfärbung infolge Alteration im Gefäßendothel)
- normaler bis geringgradig erhöhter Zellzahl <30/3 Zellen)
- möglicherweise erhöhtem Albuminanteil im Liquorprotein gegenüber dem Serumprotein.

Im Falle des Todes der betroffenen Pferde bringt die pathomorphologische Untersuchung mit den aufgezeigten Veränderungen letzte Gewissheit. Diese wird bestätigt durch die molekularvirologische (DNA-Hybridisierung, PCR) Untersuchung entsprechenden neuralen Gewebes zum Antigennachweis; Virusisolationsversuche (Anzucht in empfänglichen Gewebekulturen) sollten diese diagnostischen Bemühungen in jedem Falle begleiten.



Abb. 8a: Petechiale Blutungen in Trachea und Larynx einer Stute im Gefolge einer natürlich vorkommenden, paretisch-paralytischen Form der EHV-Infektion.

*Petechial bleedings into trachea and larynx of a mare after a naturally occurring paretic-paralytic form of the EHV-infection*

#### Therapiemaßnahmen

Eine Zusammenstellung derzeit möglicher Präventiv- und Therapiemaßnahmen ist in Tabelle 1 gegeben.

Aus dieser Tabelle lässt sich ablesen, dass die Therapiemaßnahmen bei den unterschiedlichen Verlaufsformen der EHV 1/EHV 4-Infektion außerordentlich begrenzt sind. Seuchenhygienische Maßnahmen und Schutzimpfprogramme dominieren alle iatrogenen Möglichkeiten. Die bisher publizierten Versuche, die paretisch-paralytische Verlaufsform mit einem Virostatikum wie Aciclovir zu therapieren, rechtfertigen keineswegs eine Empfehlung für die tägliche Praxis. So bleiben in jedem Falle bei allen klinischen Verlaufsformen nur die symptomatische und die Substitutionstherapie, die sich an den klinischen Symptomen sowie dem subjektiven Zustand des Patienten zu orientieren hat. Aufgrund vieler Erfahrungen und der geschilderten Grundlagen der körpereigenen Abwehr von Herpesvirusinfektionen können wir die Paramunisierung mit Einsatz geeigneter Paramunitätsinducer (z.B. Bayparamun P) empfehlen. Sie sollte in jedem Falle des Verdachts oder des bestätigten Verdachts einer Herpesvirus-

infektion in die Metaphylaxe und Therapie einbezogen werden.

#### Bekämpfung

Eine staatliche Maßregelung der Rhinopneumonitisvirusinfektion (EHV 1, EHV 4) und deren klinischer Folgen existiert ebenso wenig wie die Möglichkeit einer kausalen Therapie. Die Bekämpfung der Infektion beruht somit auf seuchenhygienischen Maßnahmen in Verbindung mit Schutzimpfungsprogrammen. Traditionell sind existente Bekämpfungsverfahren auf der alleinigen Grundlage Virusabort und der Infektion mit EHV 1 aufgebaut.

Das Konzept dieser Maßnahmen basiert darauf, zu verhindern, dass Impfbestände oder noch virusabortfreie Bestände durch unkontrolliertes Einstellen ungeimpfter, möglicherweise virustragender und virusausscheidender Pferde angesteckt werden. Dieses Programm wurde zu einem Zeitpunkt konzipiert, zu dem noch keine Klarheit darüber bestand, dass es sich bei der EHV-Infektion um eine Infektion mit Viruspersistenz handelt, innerhalb derer auch von augenscheinlich gesunden und geimpften Pferden bei endogener Aktivierung der Infektion mit Virusausscheidung gerechnet werden muss, und dass sich unter dem Begriff "Rhinopneumonitisinfektion" die Infektionen mit zwei unterschiedlichen equinen Herpesviren verbergen.

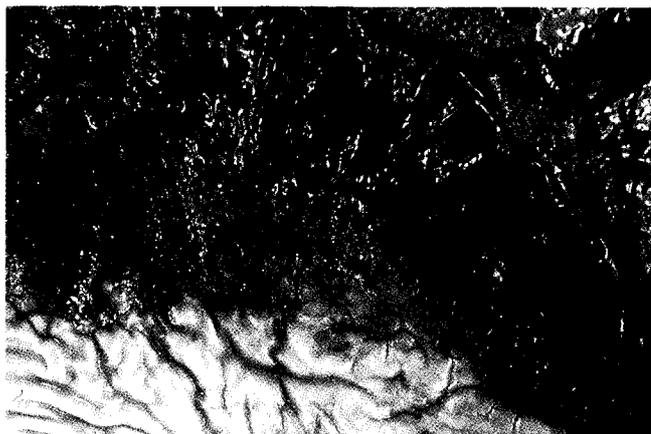


Abb. 8b: Massive Blutungen im Magen (Übergang von kutaner Schleimhaut zu Drüsen Schleimhaut) einer Stute im Gefolge einer natürlich vorkommenden paretisch-paralytischen Form der EHV-Infektion.

*Massive bleedings into stomach (passage to glandular membrane) of a mare after naturally occurring paretic - paralytic form of the EHV - infection*

Generell gelten im Umgang mit abortierten Fohlen und Nachgeburtsteilen noch vor der Virusdiagnose die Schutzmaßnahmen, die für den Fall des festgestellten und abgesicherten Abortes Gültigkeit haben. Diese sind derzeit:

1. Umgehende, unschädliche Beseitigung von Lochialsekreten und Nachgeburtsteilen.
2. Verbringen der uneröffneten Frucht unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Keimverschlep-

- ung zum nächstgelegenen Untersuchungsinstitut zur Erstellung der Diagnose.
3. Gründliche Desinfektion des gesamten Zuchtstalles mit tatsächlich wirksamen Oberflächendesinfektionsmitteln (entsprechend Desinfektionsmitteltabelle DLG).
  4. peinlichste Personenhygiene des mit Haltung und Wartung der Zuchtpferde beauftragten Personenkreises.
  5. Überführung eines noch nicht geimpften Bestandes in ein Schutzimpfprogramm.

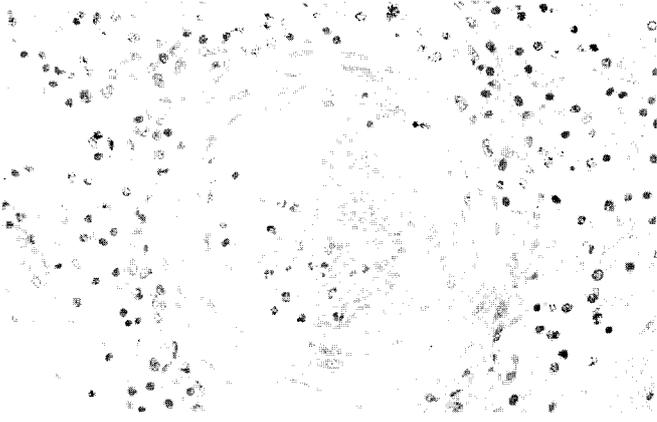


Abb. 9: Thrombosierung einer Arterie der Leptomeninx, perivaskuläre Infiltration bei einer Stute im Gefolge einer natürlich vorkommenden Form der EHV-Infektion.

*Arterial thrombosis (leptomeninges), perivascular infiltration in a mare after naturally occurring paralytic - paralytic form of EHV - infection*

Die respiratorische Verlaufsform der EHV-4-Infektion wird ebenso wie die ZNS-Form von allen Hygienemaßnahmen nur insofern mit erreicht, als diese generell zu einer Verringerung der Virusmengen im Bestand führen können.

Wie bei der Diagnostik besprochen, sollten auch Nachgeburtsteile, nicht nur die uneröffnete Frucht sowie Blut des Fetus, dem jeweiligen untersuchenden Institut zur Verfügung gestellt werden.

#### Schutzimpfung

Ohne begleitendes Impfprogramm werden bei diesen Infektionen erforderliche Hygienemaßnahmen mit dem Ziel der Reduktion der Virusquantitäten in den Beständen nicht den möglichen Erfolg haben. In Deutschland sind derzeit Impfstoffe auf der Basis von Lebendvirus (attenuiert) und inaktivierten Viren (monovalent, bivalent, funktionell-synergistische Kombinationsvakzine) im Handel.

Ein Impfprogramm, unabhängig von der Art des eingesetzten Impfstoffes, zur Bekämpfung der EHV-Infektion mit ihrer enzootischen Verbreitung, zahlreichen klinisch inapparenten Verlaufsformen und der latenten, jedoch aktivierbaren Form, hat davon auszugehen, dass ein Schutz vor klinisch manifester Infektion nur über eine belastbare Populationsimmunität angestrebt werden kann. Somit sind sämtliche Einhufer eines Bestandes in ein Impfprogramm einzubeziehen. Die für den jeweiligen Impfstoff angegebenen Impftermine, speziell der Wiederholungsimpfungen, sind als verbindlich anzusehen.

Die Forschung der letzten Jahre in der Immunologie und Virologie hat sehr viele neue Erkenntnisse auch zur Pathogenese und Immunantwort der equinen Herpesviren erbracht. Wir sind somit heute eher in der Lage, die wichtigsten Faktoren zu benennen, die über "Erfolg" oder "Misserfolg" von Impfstoffen konventioneller Konstruktionsprinzipien entscheiden, als wir das früher konnten.

Mit Bezug auf die Herpesvirusinfektionen beim Pferd sind dies vor allem die folgenden Faktoren:

1. Die Pferdeherpesviren sind bodenständig und ubiquitär verbreitet.
2. Es handelt sich um persistente Infektionen mit jederzeit möglicher Reaktivierung und folgender klinischer Manifestation.
3. In die körpereigene Abwehr dieser Viren sind neben virusunspezifischen Abwehrmechanismen vor allem zelluläre Abwehrmechanismen involviert. Die humorale spezifische Immunabwehr spielt demgegenüber eine nachgeordnete Rolle.
4. Die herpespezifische Immunabwehr der zytotoxischen T-Zellen läuft über den Erkennungsdienst des Histokompatibilitätskomplexes (MHC). Diese T-Lymphozyten erkennen das Antigen nur dann, wenn es durch Oberflächenmoleküle einer lebenden Zelle präsentiert wird. Diese Oberflächenmoleküle sind MHC-abhängig, sie sind Klasse-1- und Klasse-2-Genprodukte dieses MHC (CD8, CD4).
5. Die CD-8-CTL haben grundsätzlich interventive, nicht jedoch präventive Funktion. Natürlich kann die Intervention zu einem sehr frühen Infektionszeitpunkt z. B. auch die Ausbreitung des Virus und damit seine Gewebeschädigung verhindern. Meist wird jedoch der zur Prävention der Virusinfektion erforderliche Titer humoraler Antikörper nicht – speziell bei der Impfung mit herkömmlich adjuvierten Impfstoffen – oder nur sehr kurzzeitig erreicht. Der CD-8-Zellschutz ist länger wirksam als der Schutz über Antikörper.
6. Antikörper sind nicht notwendigerweise ein Hinweis für bestehende Immunität.
7. Innerhalb seiner Pathogenese entzieht sich vor allem EHV 1 weitgehend spezifisch immunologischen Abwehrmechanismen. Im Falle der Infektion mit diesem Virus kommt es, wie dargestellt, auch zur Infektion der Monozyten und damit zu einer infektionsbedingten Schwächung der Immunabwehr beim infizierten Pferd.

Aus all dem geht hervor, dass der Einsatz derzeit im Handel befindlicher Impfstoffe nicht zum Ziel haben darf, die individuelle Erkrankung (Abort, respiratorische Erkrankung, paretisch-paralytische Verlaufsform) in jedem Falle immunologisch zu verhindern, sondern dass das Ziel lediglich sein kann, durch konsequente Impfung der gesamten Pferdepopulation in dieser zur Reduktion der Mengen von freiem Feldvirus beizutragen. Dies hat dann wiederum eine Reduktion der Morbiditätsquoten zur Fol-

ge, ebenso wie eine Reduktion der Menge ausgeschiedenen Virus nach Reaktivierung von persistenten Infektionen. Damit können Infektionsketten blockiert werden.

Die Erwartungen, die man an die ursprünglich entwickelten Lebendimpfstoffe gegen den Virusabort hinsichtlich einer deutlichen Reduktion des Feldvirus stellte, konnten sich nicht erfüllen. Zum Zeitpunkt der Entwicklung dieser Impfstoffe war noch nicht genügend über die Persistenz von EHV sowie über die Abortpathogenese bekannt. Später entwickelte Impfstoffe auf der Basis von chemisch inaktivierten EHV-1- und EHV-4-Stämmen berücksichtigten dann schon mehr die epizootologische Situation. Sie wurden gegen Krankheitskomplexe gerichtet (z.B. Atemwegssymptomatik) und flächendeckender eingesetzt als der Abortimpfstoff. Von Anfang an wurde propagiert, dass sich eine Verbesserung der Situation im Felde gemessen an Morbiditäts- und Mortalitätsquoten – nur ergeben kann bei konsequenter Einhaltung der vorgegebenen Impfprogramme in Verbindung mit strikten seuchen- und zuchthygienischen Maßnahmen, die vor allem auch den internationalen Pferdeverkehr und -handel einbeziehen sollten. In Deutschland wurden derartige Empfehlungen lediglich vom Direktorium für Vollblutzucht und -Rennen in dessen Statuten aufgenommen. Dazu muss gesagt werden, dass die dort fixierten Maßnahmen nur in Beziehung zum Virusabort zu sehen sind. Alle anderen epizootologisch wichtigen Faktoren mit Möglichkeit der Virusverbreitung werden nicht berücksichtigt.

Neben der Tatsache, dass die Voraussetzungen zum Erfolg von Impfmaßnahmen mit derzeit verfügbaren Impfstoffen ohnehin nicht optimal sind, kommt die in der Praxis manchmal recht nachlässige bis falsche Handhabung von Impfstoffen und Impfungen erschwerend hinzu. Die zum jeweiligen Impfstoff gegebenen Empfehlungen (Indikation, Applikation, Kontraindikation, Impfintervalle) sollten unbedingt eingehalten werden. Prevacinol z.B. wurde ausschließlich zur Immunisierung gegen den Virusabort entwickelt und zur intramuskulären Injektion freigegeben. Eine andere als diese führt zum Beispiel schon im Falle von Regressansprüchen zum Ausschluss. Immer wieder jedoch wird von der pragmatisch vorgenommenen, z.B. intratrachealen Anwendung eines solchen Impfstoffes berichtet, und die Wirkung einer derartigen Applikation wird der von zum Beispiel BHV-1-Impfstoffen, die eigens zur lokalen Applikation beim Rind entwickelt wurden, gleichgesetzt. Meist liegt dieser Experimentierfreude ungenügende Sachkenntnis bei gutem Willen zugrunde. Die intranasale, resp. lokale Applikation von Impfstoffen wird nach entsprechender experimenteller Prüfung der Impfstoffentwickler dann empfohlen, wenn ein lokaler Schutz, vorwiegend aufbauend auf s-IgA an den lymphozytären Einrichtungen des oberen Atemweges erreicht werden soll und kann. Dies ist von der jeweiligen Tierart, dem Erreger sowie der Menge der applizierten immunogenen Proteine, der Formulierung und der Stimulierbarkeit der jeweils immunologisch aktiven Gewebe abhän-

gig. Beim Pferd wird ein Impfstoff – entwickelt gegen Virusabort und für i.m. Applikation vorgesehen – im besprochenen Falle hinter dem Waldeyer'schen Rachenring in die Trachea appliziert, er wird somit keine Chancen haben, die gewünschte Wirkung zu entfalten. Darüber hinaus wissen wir, dass sich EHV 1 in der Nüsternschleimhaut vermehrt, und von dort die zyklisch ablaufende Allgemeininfektion startet. Diese Schleimhaut bleibt bei intratrachealer Impfung ungeschützt.

Ein Teil des Geheimnisses der *lege artis* vorgenommenen intranasalen Applikation von Antigenen, die nicht gleichzusetzen ist mit einer intratrachealen, ist auch, dass hierbei regelmäßig bestimmte Antigenmengen abgeschluckt werden, und es dann über die Primärinduktion von s-IgA am Lymphgewebe des oberen Atemweges über die Schleimhautimmunität des Darmes zum Switch in die Entwicklung der sekundär, systemischen Immunantwort kommt.

Wir wissen aus eigenen experimentellen Untersuchungen, dass Pferde über eine lokale Immunisierung im Bereich des Kehlkopfes (Waldeyer'scher Rachenring) durchaus immunisierbar sind. Man darf jedoch nicht den Fehler machen, dies auf alle Antigene zu übertragen, auf unterschiedliche Applikationsformen im Bereich der oberen Atemwege und auf die unterschiedlichen Formen des Immunschutzes für unterschiedliche Infektionskrankheiten. Ebenso ist es falsch, Erfahrungen mit Herpesviren anderer Tierarten auf EHV 1 und/oder EHV 4 beim Pferd zu übertragen, die – wie dargestellt – eine völlig andere Pathogenese haben. Auch der im Zusammenhang mit intratrachealer Applikation von EHV-Impfstoff gestellte Anspruch Interferenz zu anderen Viren zu erreichen, ist kritisch zu sehen. Interferenz ist nicht gleichzusetzen mit Interferonbildung – wie dies gern getan wird. EHV 1 und EHV 4 sind schlechte Interferonbildner auch bei hohen Infektionsdosen und im voll vermehrungsfähigen Zustand, vor allem bilden sie nach Inhalation nasales Interferon. Es gibt derzeit keine Indikation für eine intratracheale Anwendung von EHV-1- und EHV-4-Impfstoffen der existenten Form beim Pferd; es ist sogar davon auszugehen, dass derart behandelte Pferde keine belastbare Immunität aufbauen. Sollten die Alveolarmakrophagen überhaupt induziert werden, so ist es schwer vorstellbar, dass diese mögliche Schleimhautreaktion zum Aufbau eines Immunschutzes, der zum Beispiel gegen Abort helfen soll, ausreicht.

Ein weiteres Thema ist die Immunisierung von Fohlen. Wir haben in über zwanzig Jahren praktischen Einsatzes von EHV-Impfstoffen und deren Überprüfung an über 1000 Fohlen die Erfahrung gemacht, dass das Hinausschieben der Erstimpftermine in den Bereich hinter den sechsten Lebensmonat die besten Resultate erbringt.

In entsprechenden Untersuchungen auf der Basis von Antigenverabfolgungen an Fohlen unterschiedlicher Altersklassen konnte Thein 1976 nachweisen, daß diese erst gegen Ende des ersten Lebensjahres im Durchschnitt mit einer Antikörperbildung reagieren, die quantitativ der des erwachsenen Pferdes gleichkommt. Immunologische

Untersuchungen anderer Autoren mit anderen Antigenen bestätigen dies.

Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass Fohlen nur aufgrund mangelnden Antigenreizes nicht mit einer spezifischen körpereigenen Abwehr auf EHV-1/4-Infektionen reagieren. Bei einer ubiquitären Präsenz von Herpesviren in unseren Pferdebeständen ist dieser Fall ohnehin schlecht vorstellbar. Fohlen unter dem 4.-5. Lebensmonat der Erstimpfung – vor allem mit Impfstoffen auf der Basis inaktivierter Viren – zu unterziehen, ist nach wie vor kontraindiziert.

Die sog. Notimpfung wird zitiert, ohne dass definiert ist, was darunter verstanden wird, und vor allem, ohne dass experimentelle Daten dazu vorliegen. In der Praxis hat sich dieser Begriff leider auch so eingebürgert, dass man dem Pferdehalter gegenüber argumentiert, man könne bereits angelaufene klinische Fälle – Aborte, meist aber paralytisch-paralytische Verläufe – durch Anwendung einer derartigen Impfung stoppen. Dies ist im Falle angelaufener Aborte medizinisch wirkungslos, aber klinisch verträglich

(s. Pathogenese des EHV-1-Abortes), im Falle der Myelo(enzephalo)pathie des Pferdes dagegen nicht ratsam, da wir hier ohnehin eine überschießende Immunreaktion als Teil der Pathogenese einzukalkulieren haben. In diesen Fällen kommt man z.B. mit der Paramunisierung dem gewünschten Ziel der unspezifisch gestärkten Abwehr der EHV-Infektion näher als mit irgendeiner Impfung. Wissenschaftlich verwertbare Statistiken zum Erfolg der durchgeführten Impfungen hinsichtlich Reduktion der beschriebenen Krankheitsbilder nach EHV-1 und EHV-4-Infektion liegen nur in begrenztem Umfang vor, so dass man deren Ergebnisse nicht auf die gesamte Bundesrepublik mit ihrer sehr heterogenen Pferdezucht und -haltung übertragen darf. Erschwerend kommt hinzu, dass auch in geschlossenen Zuchten (z.B. Vollblut) unterschiedliche Impfstoffe in z.T. irregulären Aufeinanderfolgen oder zeitlichen Intervallen eingesetzt werden. Von einer wirklich konsequent durchgeführten Populationsimpfung können wir also auch hier nicht ausgehen. Die Bewertung des Impferfolges geschieht meist auf der Basis Virusabort. Die

Tab. 2: Impfplan für Pferde (nach Thein)

Vaccination regime after Thein

Fohlen Impfzeitpunkt ○	Tetanus- Toxoid  inaktiviert	Influenza- Vakzine  inaktiviert	Virusabort- Vakzine attenuiert lebend	F.S. Kombinations- Vakzine gegen Husten inaktiviert	Strept.-equi- Vakzine  inaktiviert	Zuchtstute Impfzeitpunkt X
3. Lebensmonat			○			
Ende 4. Lebensmonat	○	○		○		
5. Lebensmonat			○		○	
6. Lebensmonat	○	○		○	○	
12. Lebensmonat		○		○		
18. Lebensmonat	○					
			X			4. Trächtigkeitmonat
				X		6. Trächtigkeitmonat
			X		X	8. Trächtigkeitmonat
Wiederholungsimpfung 6 Monate		○		○	X	9. Trächtigkeitmonat
Wiederholungsimpfung 9 Monate		X	○			
Wiederholungsimpfung 1 Jahr					○ X	
Wiederholungsimpfung 2-3 Jahre	○ X					

Zum Schutz vor Abort soll die trächtige Stute individuell jeden 4./8. Monat einer Trächtigkeit mit Virusabort-Vakzine (attenuiert) nachgeimpft werden oder aber im Bereich des 6. Monats mit F.S. Kombi-Vakzine (sofern ihre letzte routinemäßige Wiederholungsimpfung vor dem 3.T.M. lag). Die Wiederholungsimpfung mit Strept.equi-Vakzine zur Aufrechterhaltung der Kolostraltiter ist im Bereich 6-8 Wochen vor Geburt induziert.

Autoren (Petzold et al. 1987) kommen hierbei über eine Beobachtungsdauer von nunmehr 25 Jahren zum Schluss, die Abortfrequenz in Deutschland gegenüber dem Zeitraum vor Schutzimpfung habe sich nicht wesentlich geändert, in Holsteins Warmblutzucht sei sogar eher eine ansteigende Tendenz zu beobachten (Steinhagen 1986 und 1988). Begrenzter Erfolg wird am z.T. falschen Parameter gemessen, denn die funktionell-synergistischen Impfstoffe mit EHV-1-, später auch EHV-4-Anteil, wurden nicht gegen Virusabort, sondern die Atemwegsinfektionen des Pferdes entwickelt. Die bei konsequenter Impfung dadurch erzielte Populationsimmunität wird lediglich als Grundlage dafür angesehen, dass auch eine immunologisch verbesserte Ausgangssituation gegenüber dem Virusabort erwartet werden kann. Die wesentliche Voraussetzung für eine Reduktion der Morbiditätsquoten in den Beständen ist die konsequente Durchführung der Impfprogramme auf der Basis einheitlicher Impfstoffe. Seit der Entwicklung und Erprobung von z. B. Resequin haben wir auch bezüglich der Verhinderung des Virusaborts – neben einer deutlichen Reduktion infektiöser Atemwegserkrankungen – Erfolge erreichen können.

Den Impfstoffen mangelnde Immunogenität anzulasten, hilft in dieser Situation nicht. Alle im Handel befindlichen Impfstoffe wurden von den jeweiligen staatlichen Prüfbehörden auch hinsichtlich dieser Qualität freigegeben. Eine relative Unsicherheit in der langjährigen Registrierung und Bewertung der Frequenz von Virusaborten sind

die ständig wachsende Pferdezahl, das geänderte Verhalten dem Pferde gegenüber, die offenen Handelsgrenzen, die damit verbundene Invasion von Pferden in Richtung Deutschland aus Ländern mit keinerlei Schutzimpfungen, dafür aber um so höheren Durchseuchungsprozentätzen sowie der Sportpferdeverkehr zum Teil auch aus Ländern mit sehr nachlässiger Impfmoral.

Die Schwierigkeit liegt, wie dargestellt, im Problem, überhaupt immunologisch gegen EHV-1- und EHV-4-bedingte Krankheiten vorzugehen. Dies kann von Vakzinen der neuen Generation, zum Beispiel entsprechenden Vektorvakzinen sowie Vakzinen zur Induktion einer belastbaren Immunität vor Etablierung einer persistenten Infektion und anders adjuvierten Impfstoffen mit modernen Applikationsverfahren eher erwartet werden. Dazu muss die forschende Industrie dem Pferde allerdings weit mehr Aufmerksamkeit schenken, als sie das bisher tat oder tut. Zum jetzigen Zeitpunkt der wachsenden Pferdezahlen, der Umstrukturierung in der Landwirtschaft mit alternativer Pferdezucht und -haltung, an der Berechtigung der Impfungen zu rütteln, ist grundsätzlich falsch. Gerade jetzt müssen Schutzimpfprogramme konsequenter und flächendeckender durchgeführt werden als bisher, um die wachsende Pferdepopulation immunologisch so gut wie möglich mit den vorhandenen Vakzinen zu schützen.

Zur Durchführung der Schutzimpfungen gegen EHV 1 und EHV 4 gelten die allgemeinen Grundsätze zur Durchführung von Impfungen beim Pferd. Diese sollen

#### UNSERE LEISTUNGEN FÜR SIE:

- Faire Preise
- Tierärztliche Betreuung
- Breite Palette an Untersuchungen
- Schnelle Befundübermittlung



## Jetzt zur Decksaison:

# Stutentupfer

nur  
DM **25,-**

**komplette bakteriologische +  
mykologische Untersuchung  
(inkl. Keimdifferenzierung)**

**zum Decksaison-Sonderpreis!**

DAS LABOR FÜR TIERÄRZTE

## Vet Med Labor

Tel. 0 71 41/9 66-38 · Fax 0 71 41/9 66-39  
Abt. Mikrobiologie · Tel. 0 71 41/9 66-155

Internet: [www.vetmedlabor.de](http://www.vetmedlabor.de) · e-mail: [info@vetmedlabor.de](mailto:info@vetmedlabor.de) · [vetmedlabor@t-online.de](mailto:vetmedlabor@t-online.de)

hier nur insoweit wiederholt werden, als es um die Impfung von Fohlen und Mutterstuten geht.

Mit dem Lebendimpfstoff gegen EHV 1 (Prevaccinol) können – sofern im Bestand epizootologisch erforderlich – Fohlen ab abgeschlossenem 3. Lebensmonat grundimmunisiert (GI) werden. Die zweite Impfung dieser GI sollte in den 5. Lebensmonat gelegt werden. Die Wiederholungsimpfungen bei nichtträchtigen Pferden erfolgen dann in neunmonatigen Intervallen. Stuten sollten individuell in jedem 3. bis 4. und 6. bis 8. Monat der jeweiligen Trächtigkeit vakziniert werden. Dies gilt sowohl für den Einsatz von Lebendvirus-Impfstoffen, ist aber auch für den Einsatz von Impfstoffen auf der Basis von inaktivierten Viren zu empfehlen.

Alle anderen EHV-1- und/oder EHV-4-haltigen Impfstoffe im deutschen Markt bestehen aus inaktivierten Viren. Mit diesen sollten Fohlen so geimpft werden, dass die zweite Injektion der GI in den auslaufenden 5. oder 6. Lebensmonat gelegt werden kann. Im übrigen ist streng nach den Empfehlungen der jeweiligen Hersteller zu verfahren. Ein grundsätzlich zu beobachtendes Übel in der Praxis ist das Wechseln von Impfstoffen. Es ist nicht sinnvoll, wie z.B. vom Direktorium für Vollblutzucht empfohlen, von inaktivierten Kombinationsimpfstoffen auf einen monovalenten Lebendimpfstoff zu wechseln, ebenso wie unter verschiedenen Kombinationsimpfstoffen. Dadurch entstehen in der Impfpopulation immer wieder immunologische Lücken, die den ohnehin suboptimalen Impfschutz weiter gefährden können. Eine derartig heterogen geimpfte Population ist zweifelsfrei immunologisch weniger geschützt als eine intensiv homolog geimpfte.

Die weiteren Daten zur Durchführung von EHV-Impfungen sind dem beigefügten Impfplan zu entnehmen (Tab. 2).

## Literatur

- Allen G.P. and L. W. Turtinen (1982): Assessment of the base homology between the two subtypes of equine herpesvirus 1. *J. Virol.*, 44, 249
- Allen G. P. and J. T. Bryans (1986): Molecular epizootiology, pathogenesis and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections. *Prog. Vet. Microbiol. and Immunol.*, 2, 78–144
- Baumann R. P., St. A. Dauenhauer, G. B. Caughman, J. Staczek and D. J. O'Callaghan D (1984): Structure and Genetic Complexity of the Genomes of Herpesvirus Defective – Interfering Particles Associated with Oncogenic Transformation and Persistent Infection. *J. Virol.*, Apr. 84, 13–21
- Barchers K., U. Wolfinger, H. Ludwig, P. Thein, Sh. Baxi., H. J. Field and D. Slater (1998): Virological and molecular biological investigations into equine herpesvirus type 2 (EHV-2) experimental infections. *Virus Research*, 55, 101–106
- Edington N., C. G. Bridges and A. Huckle (1985): Experimental reactivation of equid herpesvirus 1 (EHV 1) following administration of corticosteroids. *Equ. Vet.*, 17, 369–372
- Edington N., C. G. Bridges and J. R. Patel (1986): Endothelial Cell Infection and Thrombosis in Paralysis caused by Equid Herpesvirus 1: Equine Stroke. *Arch. Virol.* 90, 111–124
- Edington N., B. Smyth and L. Griffiths (1991): The Role of Endothelial Cell Infection in the Endometrium, Placenta and Foetus of

- Equid Herpesvirus 1 (EHV 1) Abortions. *J. Comp. Path.*, 104, 380–387
- Grabner A. (1993): Klinische Differentialdiagnose infektiös bedingter Krankheiten des ZNS beim Pferd mit besonderer Berücksichtigung der EHV-Infektionen. *Der Prakt. Tierarzt, Colleg. Vet.*, XXIV, 27–31
- Manninger R. (1949): Studies in infectious abortions in mares due to a filterable virus. *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.* 1, 62–68
- Petzold K., M. Rosenbruch, P. Thein, H. Merkt und J. Schulze-Spüntrup (1982): Ein Ausbruch von Paresen und Virusabort in einem deutschen Vollblutgestüt. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr.* 95, 81–85
- Petzold K., H. Merkt, E. Müller und G. Kirpal (1987): Neue Beobachtungen bei der Diagnostik des EHV-Abortes. *Tierärztl. Praxis*, 15, 393–397
- Saxegaard F. (1966): Isolation and identification of equine rhinopneumonitis virus (equine abortion virus) from cases of abortion and paralysis. *Nord. Vet. Med.* 18, 504–510
- Steinhagen P. (1986): Zur Problematik der Equinen Herpesvirus 1 (EHV-1)-Infektion und ihrer Bekämpfung mit Hilfe von Impfstoffen. *Tierärztl. Umsch.*, 41, 260–266
- Steinhagen P. (1988): Zur Situation der Equinen Herpes Typ 1 (EHV 1)-Infektion in der Warmblutzucht Schleswig-Holsteins. *Tierärztl. Umsch.*, 43, 348–349
- Thein P. (1976): Virusbedingte Keratitis beim Pferd. 11. Kongreßbericht der DVG, *Zbl. Vet. Med.* 25, 235–240
- Thein P. (1976): Unveröffentlichte Ergebnisse
- Thein P. und D. Böhm (1976): Ätiologie und Klinik einer virusbedingten Keratoconjunctivitis beim Fohlen. *Zbl. Vet. Med.*, B, 23, 507–519
- Thein P. (1978): Aktuelles zur zentralnervösen Verlaufsform der Rhinopneumonitisvirusinfektion. *Zbl. Vet. Med.*, B, 26, 570–576
- Thein P. (1979): Experimentelle Untersuchungen über Reoviren beim Pferd. Vorkommen, Verbreitung, Klinik, Pathogenese, Infektketten, Schutzimpfung. *Vet. Med. Habil. Schrift, LMU München, Tierärztl. Fak.*
- Thein P. (1981): Infection of the Central Nervous System (CNS) of horses with Equine Herpes Virus Serotype 1 (EHV 1). *J. South. Afr. Vet. Ass.*, 52, 239–241
- Thein P., J. Oepfert und W. Becker (1982): Unveröffentlichte Ergebnisse
- Thein P. und K. Brown (1988): Infektion mit equinen Herpesviren und Manifestation am Zentralnervensystem beim Pferd. *Tierärztl. Praxis*, 16, 295–302
- Thein P., G. Darai, W. Janssen, R. D. Bergle, W. Strube und G. Floß (1993): Neuere Erkenntnisse zur Ätiopathogenese der parietisch-paralytischen Verlaufsform der Herpesinfektion des Pferdes. *Tierärztl. Praxis*, 21, 445–450
- Thein P. (1994): Therapieansätze bei Infektionen mit Pferdeherpesviren. *Der prakt. Tierarzt*, 9, 786–792
- Thein P. (1995): Neurology of Equine Viral Infections. EU Seminar on Neuropathogenesis of Viral Infections. May 9–11, Marbach, Germany

Mit freundlicher Genehmigung „Handlexikon der Tierärztlichen Praxis“, 1996, Gustav Fischer Verlag Stuttgart-Jena-New York

Prof. Dr. Dr. habil. Peter Thein

Lindenstr. 2

85250 Oberzeitfingbach

Tel. 082 54-82 33