

Herpesvirusinfektionen des Pferdes – Teil 2

P. Thein

Tierärztliche Fakultät, Ludwig Maximilians Universität München

Zusammenfassung

Die Herpesviren des Pferdes führen zu unterschiedlichsten 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 2 werden die Infektionen mit Pferdeherpesviren des Typs 2 (EHV 2) und des Typs 3 (EHV 3) beschrieben. Es werden die klinischen Verlaufsformen, die Pathogenese, Diagnose- Differentialdiagnose sowie die derzeit existenten Möglichkeiten einer Bekämpfung dargestellt.

Schlüsselwörter: Equine Herpesviren EHV 2 und EHV 3, Epizootiologie, klinische Bilder, Pathogenese, Diagnose-Differentialdiagnose, Therapie, Bekämpfung

Equine herpesviruses – part 2

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 2 of the paper reports on equine herpesviruses type 2 (EHV 2) and type 3 (EHV 3). The clinical manifestations with the resulting diseases, the pathogenesis, diagnostic measurements, differential diagnostic and the existing therapeutic measurements are described.

Keywords: equine herpesviruses EHV 2 and EHV 3, epizootiology, clinical manifestation, pathogenesis, diagnostic, therapeutic measurement, combat.

Infektion mit equinem Herpesvirus Typ 2 (EHV 2)

Begriff und Vorkommen

Infektionen mit Pferdeherpesviren des Typ 2 sind 1963 erstmals aus England beschrieben. In der Folgezeit gelang der Nachweis dieser Erreger immer wieder sowohl aus Pferdefohlen als auch aus Fohlen unterschiedlichen Alters und erwachsenen Pferden mit oder ohne klinischen Symptome (Miller *et al.*, 1983; Palfi *et al.*, 1979; Plummer and Waterson, 1963; Scatozza *et al.*, 1972; Studdert, 1971; Thein, 1974; Thein, 1974). Die Infektion ist, dem gegenwärtigen Kenntnisstand folgend, unter der Pferdepopulation der ganzen Welt verbreitet; über Pathogenität und Virulenz des Erregers besteht, ebenso wie über den Umfang seiner Rolle als aktives oder aktiviertes Agens im Krankheitsgeschehen, noch manche Unklarheit.

Der wiederholte Nachweis von EHV 2 aus fetalen Geweben (Flamini and Allegri, 1972; Kono and Kobayashi, 1964; Thein und Härtl, 1976) impliziert, dass dieses Pferdeherpesvirus sowohl vertikal als auch horizontal übertragen werden kann. Zur Manifestation nach der Infektion bedarf es vermutlich unterstützender Faktoren (Stress, Begleitinfektionen usw.). Der serologische Nachweis der Infektion bei Pferden vieler Länder und unterschiedlicher Altersklassen lässt darauf schließen, dass dieser Erreger in der gesamten Pferdepopulation der Welt verbreitet ist und hier vorwiegend in latenter Form existiert. Ätiologisch abgesicherte Beweise für die klinisch manifeste Erkrankung nach EHV-2-Infektion beim Pferd stellen die Ausnahme dar (Borchers *et al.*, 1998; Collinson *et al.*, 1994; Miller *et al.*, 1983; Palfi *et al.*, 1979; Studdert, 1971; Thein und Böhm, 1976; Thein und Härtl, 1976; Thein, 1978).

Ätiologie und Pathogenese

Die früher als Zytomegaloviren, Subfamilie Betaherpesvirinae, klassifizierten Vertreter von EHV 2 erwiesen sich von Anfang an als heterogene Virusfamilie mit Subtypenvertretern. In molekularvirologischen Untersuchungen wurde diese, früher nur über biologische Eigenschaften erfassbare Varianz, nun objektiviert mit dem Resultat der Einstufung von Vertretern dieser Erreger als Gammaherpesvirinae (Rode *et al.*, 1993; Telford *et al.*, 1993). Die Heterogenität von verschiedenen EHV 2 betrifft vor allem die genomische Struktur der DNA im Gegensatz zu der größeren genomischen Uniformität von EHV 5, dem anderen Vertreter der γ -Pferdeherpesviren aus der Reihe der früher als EHV 2 eingestuft Viren. Man hat für diese Differenzen bisher keine genügende Erklärung, möglicherweise sind sie in einer sehr heterogenen, infizierenden Viruspopulation mit spezifischer Selektion genotypischer Varianten zu suchen. Dafür spricht, dass unterschiedliche Genotypen aus ein und demselben Pferd isoliert werden können. Demnach handelt es sich um sehr plastische Erreger (Browning and Studdert, 1987).

Hinsichtlich Tenazität unterscheiden sich Vertreter von EHV 2 nicht wesentlich von EHV 1 und EHV 4. Die Pathogenese der EHV 2-Infektion ist nicht geklärt; sicher spielen Persistenzmechanismen innerhalb des Infektionsablaufs – unabhängig davon, ob er zur Krankheit führt – eine wesentliche Rolle. Nachdem das Fohlen schon intrauterin zu sehr frühen Gestationszeitpunkten mit EHV 2 infiziert sein kann, besteht die Möglichkeit seiner langzeitigen chronischen Infektion. Stress durch den Geburtsvorgang, Medikamentenabusus, Infektion mit anderen

Erregern (EHV 1, EHV 4, Streptokokken), unphysiologische Belastungen usw. können die rekurrende Infektion mit der Folge der individuellen Erkrankung auslösen. Es muss davon ausgegangen werden, dass das Virus im Lymphgewebe, im Epithel, und/oder im ZNS (Ganglien) persistieren kann, von dort aus in zentrifugaler Ausbreitung zur Organinfektion führt und nach der klinisch manifesten Phase sich wieder in das entsprechende Latenzorgan zurückbegibt (Borchers *et al.*, 1998). Die bislang zum biologischen Verhalten in der Gewebekultur, dem Versuchstier und dem Pferdeexperiment erhaltenen Informationen müssen diese Möglichkeit der hier nur skizzierten Infektionsabläufe einbeziehen.

Wie schon angeführt, werden EHV 2 immer wieder aus gesunden Pferden ebenso wie aus Pferdegewebekulturen isoliert. Als möglicher Ort der Latenz können Makrophagen, B-Zellen und Ganglien in Betracht kommen, EHV 2 wurde aus primären Makrophagenkulturen (von Stutengesäuge angelegt) nachgewiesen. Darüber hinaus kann es immer wieder aus weißen Blutzellen von Pferden verschiedenen Alters isoliert werden (Borchers *et al.*, 1972; Dutta and Campbell, 1978).

Im neonatalen oder späteren Leben des Fohlens ist der Erreger unter den geschilderten Umständen in der Lage, sich in verschiedenen Organsystemen zu etablieren, über die er nach Aktivierung ausgeschieden wird. Die synchronen Fälle von Keratoconjunctivitis spf. infolge EHV 2-Infektion bei Mutterstuten und deren Fohlen bei Fuß (Thein und Böhm, 1976; Thein, 1978) lassen darüber hinaus den Rückschluss auf die Infektionskette neugeborenes Fohlen – Mutterstute zu, wie wir sie auch von der EHV 1/4-Infektion kennen. Die beschriebenen Ausbrüche von Atemwegsinfektionen in Fohlenherden sprechen dafür, dass EHV 2 per inhalationem und Kontakt ausgeschieden und aufgenommen wird und unter infektionsfördernden Kriterien (Hygieneverhältnisse, Keimdruck usw.) zu Bestandsinfektionen führen kann.

Klinisches Bild

Die meisten Berichte über klinisch manifeste EHV 2-Infektionen betreffen respiratorische Erkrankungen beim Fohlen. Turner und Studdert (1970) beschreiben eine respiratorische Infektion bei Saugfohlen, die mit purulentem Nasenausfluss und eitrigen Abszessen der Lnn. pharyngeales einherging, ein Fohlen hatte darüber hinaus eiternde Abszesse der Lnn. mandibulares. Aus den Nasentupferproben wurden nicht klassifizierbare, hämolysierende Streptokokken isoliert. Von Nasentupferproben erkrankter Fohlen gelang es, Herpesviren zu isolieren, die sich serologisch von EHV 1 unterschieden und sich in EFK-Zellen als »slow growing« erwiesen. Das klinische Bild dieses Falles zeigt eine klare Dominanz der an dem Mischinfekt beteiligten Streptokokken. Inwieweit die isolierten EHV 2 Wegbereiter für diese Infektion waren oder ein reiner Zufallsbefund sind, bleibt ungeklärt.

Von Studdert (1971) ist ein Fall beschrieben, in dem fünf Fohlen im Alter von 3 bis 6 Monaten an einer akuten respiratorischen Infektion erkrankten, die ein Ansteigen der Körpertemperatur bis zu 40,6°C zur Folge hatte. Die weiteren Symptome dieses Infektes waren Anorexie, mukopurulenter Nasenausfluss, Abszesse der Kehlganglymphknoten, Konjunktivitis und in einem Fall Pneumonie. Die Konjunktivitis war durch besonders intensi-

ve Rötung der Konjunktiven mit großen Mengen dicken, cremartigen Schleims im Konjunktivalsack gekennzeichnet. Die Kornea selbst war intakt. Aus Nasentupferproben von zwei Fohlen und der Augensekretprobe eines dritten Fohlens konnte EHV 2 isoliert werden. Gleichzeitig mit diesen Viren wurden auch wieder Streptokokken und in einem Fall Rhinopneumonitisvirus isoliert. Die Frage nach der ätiologischen Klärung dieses Infektes stellt sich auch hier.

Als gesichert sehen Palfi und Mitarbeiter (1979) die EHV-2-Ätiologie einer mit starkem Husten einhergehenden Atemwegsinfektion bei Saugfohlen in einem ungarischen Gestüt an. Diese Autoren applizierten den Patienten experimentell hergestellte Antiseren gegenüber EHV 2 und konnten damit den Hustenausbruch unter Kontrolle bringen.

Thein und Härtl (1976) sehen in ihren Untersuchungen zur Virusätiologie der respiratorischen Erkrankungen des Pferdes immer wieder die Beteiligung von EHV 2. Bei Saugfohlen mit Virusisolation (Trachealschleimhaut) und Serokonversion war EHV 2 ätiologisch an einer Krankheit beteiligt, die sich mit therapieresistentem Husten und Anzeichen einer fieberhaften (39,9°C) Bronchitis manifestierte.

Insgesamt kann man EHV 2 in bezug auf die Manifestation an den Atemwegen in Verbindung bringen mit Rhinitis, Pharyngitis, Tracheitis und Bronchitis. Die weiterhin beschriebenen Symptome, wie Lymphadenitis, Fieber, Anorexie dürften sicher eher die Folge der immer wieder nachgewiesenen Sekundärinfektion vor allem mit Streptokokkensepezies sein. Darüber hinaus liegen Berichte über eine offensichtliche Doppelinfektion mit *Rhodococcus equi* vor, in deren Folge es zu pneumonischen Erkrankungen mit Todesfolge beim Fohlen kam (Varga *et al.*, 1994). 1976 konnte von Thein und Böhm (Thein, 1976; Thein und Böhm, 1976; Thein, 1978) weltweit erstmals virologisch und serologisch abgesichert auf die ätiologische Bedeutung des EHV 2 für die Keratoconjunctivitis spf. beim Fohlen hingewiesen werden. Ab 1973 beobachteten diese Autoren die Erkrankung des Auges vorwiegend bei Arabersaugfohlen, aber auch bei Warmblutfohlen im Alter von 3 bis 6 Wochen sowie bei erwachsenen Pferden zwischen 2 und 3 Jahren, gehäuft bei Stuten und ihren Saugfohlen. Bei allen Patienten waren die Symptome auffallend gleich. Sie bestanden in einer einseitigen schmerzhaften Keratoconjunctivitis spf. mit Lichtscheue, Tränenfluss und Blepharospasmus.

In allen Fällen bestand eine konzentrische, unregelmäßig begrenzte, inhomogene Korneatrübung (Abb. 1) von etwa ½ bis 1 Zentimeter Durchmesser mit einem rauchig getrübbten Hof. In diesem Bereich war die Oberfläche der Hornhaut höckerig vorgewölbt und mattglänzend (Abb. 2). Diese multiplen Vorwölbungen stellten sich als punktförmige, milchig weiße Herde dar, die bei dichtem Zusammenliegen astförmig verzweigte, unregelmäßig verlaufende und begrenzte Linien bildeten. Innerhalb von 2 bis 3 Tagen wurde bei allen Patienten eine konjunktivale Gefäßeinsprossung diagnostiziert (Abb. 3).

In drei der beschriebenen Fälle wurde durch Fluoreszenz eine punktförmige Anfärbung verursacht. Die inneren Augenmedien waren von der Infektion nicht betroffen; weitere als die beschriebenen Veränderungen im Bulbusbereich konnten nicht beobachtet werden.

1990 wird von Miller *et al.* über einen vergleichbaren Fall einer Keratoconjunctivitis spf. beider Augen bei einer fünfjährigen

trächtigen Vollblutstute aus Florida berichtet. Das klinische Bild gleicht dem von uns beschriebenen: Blepharospasmus, Epiphora, Korneaödem, Stromainfiltration, oberflächliche Neovaskularisation in der ventralen Korneahälfte, miotische Pupillen (trotz Atropingabe), reduzierter intraokularer Druck, Fluorescein-Anfärbung negativ.



Abb. 1: Keratokonjunktivitis superficialis bei einem Fohlen (EHV 2-Isolat T16)

Keratokonjunktivitis spf. in a foal (EHV 2-isolate T16)

Aus Korneageschabsel wurde nach Anzucht in Pferdenieren- und Pferdehautzellkulturen ein EHV 2 isoliert und typisiert.

Schließlich beschreiben 1994 Collison und Mitarbeiter aus Australien einen regelrechten enzootischen Ausbruch, bei dem innerhalb einer Woche bei 35 von 80 Absatzfohlen einer Herde Augenerkrankungen auftraten. Diese bestanden in Keratoconjunctivitis spf, Keratitis punctata (Fluorescein-Anfärbung negativ), Korneatrübung, mukopurulentem Augenausfluss (Streptokokken positiv). Aus drei Augentupferproben wurde EHV 2 isoliert und molekularvirologisch typisiert. Die Anzuchtversuche von Nasentupferproben aus fünf Fohlen dagegen erbrachten kein Ergebnis.



Abb. 2: Trübung und multiple höckrige Veränderungen der Kornea infolge natürlich vorkommender EHV 2-Infektion.

Concentric, irregularly limited, inhomogenous darkening of the cornea following naturally occurring infection with EHV 2.



Abb. 3: Neovaskularisation bei der beschriebenen Keratokonjunktivitis supf. nach EHV 2-Infektion

Conjunctival germination of blood vessels following EHV 2-infection

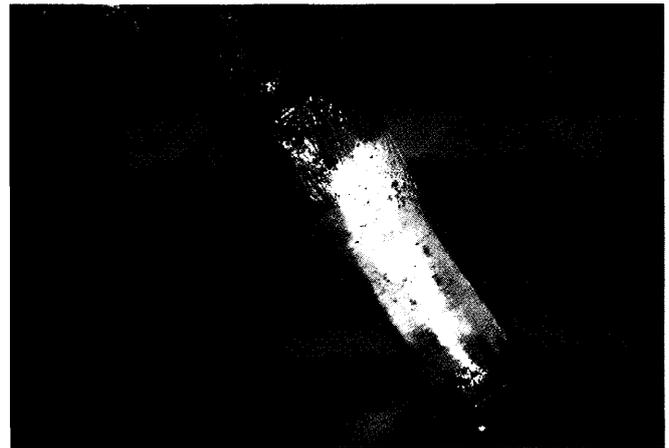


Abb. 4: Multiple hämorrhagische Erosionen am Penischaft eines Hengstes nach EHV 3-Infektion.

Multiple hemorrhagic erosions on the penis of a stallion following naturally



Abb. 5: Koitalexanthera bei einer Stute nach einer EHV 3-Infektion (EHV 3-Isolat T166).

Coitalexanthera in a mare following EHV 3-infection (EHV 3-isolate T166)

Diagnose, Differentialdiagnose

Eine klinische Verdachtsdiagnose kann mit hoher Wahrscheinlichkeit in Fällen der Manifestation der EHV 2-Infektion am Auge gestellt werden. Erhärtet wird sie durch die diagnostisch verwertbare, lokale Therapie mit Desoxyuridin- oder Trifluoridin-haltigen Augenpräparaten. Der Therapieerfolg weist auf die Herpesätiologie hin. In Fällen anderer Lokalisation der Infektion (Atemwege) ist eine klinisch verlässliche Diagnose nicht möglich. Hier muss über direkten oder indirekten Erregernachweis versucht werden, der Ätiologie der beobachteten Infektionskrankheiten näher zu kommen.

Zu dieser Diagnose kann versucht werden, aus Nasentupferproben, Trachealschleimproben, Augentupfern, Kornealabstrichen u.a. das Virus über Anzucht in empfänglichen Gewebekulturen direkt nachzuweisen und zu typisieren oder über eine PCR den Antigennachweis zu führen. Auch dieses Herpesvirus sollte im Falle eines Isolates über Restriktionsenzymanalyse molekularvirologisch typisiert werden. Für den serologischen Nachweis der Infektion eignen sich die gängigen Testsysteme.

Schutzimpfung, Bekämpfung und Therapie

Eine Immunpräventive durch Einsatz staatlich registrierter Impfstoffe gegenüber der EHV 2-Infektion des Pferdes existiert derzeit nicht. Über Erfolge mit passiver Immuntherapie bei einem enzootisch auftretenden und auf EHV 2 zurückgeführten Fohlenhusten in einem Bestand berichten *Palfi und Mitarbeiter (1979)*. Sie hatten experimentell homologe EHV 2-Antisera hergestellt und den Pferden des Bestandes appliziert, worauf die Hustenendemie zum Stillstand kam. Ebenfalls aus Ungarn liegt ein Bericht über Atemwegserkrankungen bei Fohlen in zwei Beständen vor, für die einmal *Rhodococcus equi* ätiologisch verantwortlich gemacht wurde und einmal *R. equi* mit EHV 2 (*Varga et al., 1994*). Es wurde ein experimenteller Impfstoff hergestellt (*R. equi*, Serotyp 1, 10 CFU/ml und EHV 2 1,5 x 10 PFU/ml, Formalininaktiviert, Aluminium-Salz adsorbiert) und zweimal in einer Dosis von 3 ml im Abstand von vier Wochen intramuskulär an trächtige Stuten (8 und 4 Wochen vor der Abfohlung) appliziert, sowie an Fohlen im Alter von vier bis sechs Wochen. Die Auswertung ergibt einen Schutz (historischer Vergleich) gegenüber *R. equi*, Auswertungskriterien für den Erfolg gegenüber EHV 2 fehlen.

Die Behandlung der EHV 2-bedingten Keratitis spf. hatten wir mit Desoxyuridin-haltigen Augenpräparaten erfolgreich durchgeführt. Damit gelang es, innerhalb von 8 bis 14 Tagen, eine Aufhellung der Kornea zu erreichen. Ab und zu entstehende punktförmige Leukome hellten sich im Laufe weiterer 2 bis 4 Wochen auf, in keinem Fall blieben Narben in der Kornea zurück. Der Einsatz von Dexamethason (Kortison)-haltigen Augenpräparaten führte zur Verschlechterung des klinischen Zustandes und steigerte die Bereitschaft zu Rezidiven.

Auch *Miller und Mitarbeiter (1983)* sehen nach ihrer anfänglichen Lokaltherapie mit Prednisolonazetat, begleitet von systemischer Therapie, eine Verschlechterung des klinischen Befundes. Nach einem Wechsel der Therapie zu 1% Trifluoridin (*Viropic*, Burroughs Wellcome, alle zwei Stunden lokal über neun

Gaben appliziert) und Fortlassung des Kortisons beschreiben sie eine dramatische Besserung bereits nach der vierten *Viropic*-Applikation. Begleitet wurde diese Therapie zunächst von systemischer Flunixin-Gabe, die von Tag 6 bis Tag 16 durch per os Gabe von Phenylbutazon abgelöst wurde. Innerhalb von 14 Tagen kam es zur Ausheilung des behandelten Auges unter Zurücklassung einer geringen Korneatrübung, die im Verlauf weiterer zwei Wochen verstrich. Trifluoridin wird als die am stärksten antiviral wirksame Substanz im Falle der HSV- oder FHV-Keratitis beschrieben (*Nassise et al., 1989; O'Day and Jones, 1987*). Es penetriert die Hornhaut deutlich besser als Jod-Desoxyuridin und behält seine Wirkung auch in Gegenwart von Kortison bei (*Henkind et al., 1987*).

Infektion mit equinem Herpesvirus Typ 3 (EHV 3)

Begriff und Vorkommen

Unter den klinischen Bezeichnungen:

- Equines Herpesexanthem
- Equines Koitalexanthem (ECE)
- Deckexanthem des Pferdes
- Mosaikausschlag

verbirgt sich weltweit eine Infektion mit EHV 3.

Das Koitalexanthem des Pferdes ist seit dem letzten Jahrhundert klinisch beschrieben, die Klärung seiner Virusätiologie gelang erst 1967. Über die ersten Virusisolierungen aus ECE-erkrankten Pferden in Deutschland berichtet *Petzold (1970)*, jedoch wurden von diesem Isolat atypische Befunde bekannt gegeben. Die erste gesicherte Isolierung des Erregers aus charakteristisch erkrankten Stuten und Hengsten und seine Typisierung als EHV 3 beschreiben in Deutschland *Thein und Reissbauer (1976)*.

Infektionen mit EHV 3 kommen nur beim Pferd vor. Sie sind weltweit verbreitet und treten enzootisch auf. Meist entspricht der Ausbreitungsgrad dem Aktionsradius (Deckplatte, Gestüt usw.) eines virustragenden Hengstes, in dessen Einzugsbereich Stuten klinisch an den Folgen dieser Deckinfektion erkranken. Dann handelt es sich um eine akut verlaufende Infektionskrankheit. Die Berichte über klinischen Ablauf und Ausbreitungstendenzen gleichen sich in der internationalen Literatur (*Bagust et al., 1972; Bryans, 1968 und 1972; Bürki et al., 1973; Evermann et al., 1983; Gibbs et al., 1972; Pascoe et al., 1969; Sibalin et al., 1973; Thein und Reißbauer, 1976; Uppal et al., 1989*).

Ätiologie und Pathogenese

Das ECE wird durch EHV-3-Stämme beim Pferd verursacht, die sich untereinander sehr homogen verhalten. Gegenüber einem Koitalexanthemvirus des Esels dagegen lassen sie sich abgrenzen. Auf Genombasis teilt EHV 3 ca. 10% seiner Eigenschaften mit EHV 1, serologisch ist es von anderen EHV abgrenzbar.

Es wurde von den meisten Autoren angenommen, dass es sich beim ECE um eine reine Lokalinfektion handelt, d.h. der virustragende Hengst beherbergt auf der Schleimhautoberfläche des Penis den Erreger und gibt ihn beim Deckakt direkt an die Stute ab. Vor allem, wenn in deren äußeren Genitale kleine Schleimhaut-

läsionen vorhanden sind, findet das Virus die Eintrittspforte in das Gewebe, vermehrt sich lokal, führt dabei zur Bläschenbildung und wird mit den aufbrechenden Pusteln wieder ausgeschieden. So kann es zur Weiterverbreitung der Infektion speziell über den Deckakt kommen (Bagust, 1971; Sibalin et al., 1973). Des weiteren ist davon die Rede, dass die häufig symmetrische Anordnung der bei der Stute zu beobachtenden Schleimhautveränderungen für eine sog. Autoinokultation spreche. In ihren Infektionsexperimenten dagegen konnten Gibbs et al. (1972) nachweisen, dass Schleimhautläsionen an Vulva und Vagina keine Voraussetzung für das Angehen der Infektion sind. Das Virus, das sich p.i. in der Schleimhaut vermehrt, führt zu deren Entzündung, diese hat die Einwanderung von Leukozyten zur Folge. Die oberen Epithelschichten werden dann abgestoßen, und das Virus wird mit dem Schleim daraus wieder ausgeschieden.

Es liegen reale Hinweise auf eine virämisch verlaufende Allgemeininfektion auch bei dem ECE vor, in deren Folge es zur Absiedlung des Virus am Genitale, gelegentlich auch an der Nüsternschleimhaut kommt (Bagust et al., 1972; Bürki et al., 1974; Gibbs et al., 1972; Thein und Reißhauer, 1976; Thein, 1978). Im Gefolge dieser Infektion kann Erregerpersistenz folgen, die innerhalb der Pathogenese anderer viraler Exantheme ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. Dies erlaubt den Rückschluss auf eine systemische EHV 3-Infektion mit Absiedlung und Persistenz des Erregers entweder im Ganglion- oder Epithelbereich. Wir konnten nachweisen, dass Hengste, die völlig frei von klinischen Symptomen des ECE, jedoch Stallnachbarn eines den Erreger ausscheidenden Hengstes waren, relativ hohe Titer virusneutralisierender EHV 3-Antikörper trugen. Das macht das Auftreten klinisch inapparanter Verläufe nach systemischer Infektion mit möglichen immunen Ausscheidern wahrscheinlich (Thein und Reißhauer, 1976; Thein, 1978).

Bagust und Mitarbeiter stellen serologisch eine weite Verbreitung von EHV 3 in Australien fest und sehen deutlich mehr serologisch positive Pferde in den höheren Altersklassen (zucht-reife Pferde ca. 30%, Pferde > 18 Jahre 53%), die sie in Verbindung bringen mit deren häufiger Zuchtbenutzung (Bagust, 1971; Bagust et al., 1972).

Epizootologie

Die Übertragung des Virus per vias naturales erfolgt durch direkten Kontakt von Pferd zu Pferd. Neben dem Deckakt, der sicher die wichtigste Möglichkeit der Weiterverbreitung darstellt, muss – wie auch bei anderen Herpesinfektionen des Pferdes – an die Übertragung per Tröpfcheninfektion (z.B. Beißen und Beknabbern beim Deckakt) gedacht werden. Auch an die iatrogene Infektion von Pferden (z.B. bei Stutenuntersuchungen) ist zu denken.

Beobachtete Atemwegsinfektionen in Verbindung mit ECE erlauben den Rückschluss auf eine Inhalationsinfektion (systemisch verlaufende Infektion), die nach einem Virämiestadium zur Absiedlung des Virus und Manifestation an der Genitalschleimhaut führt. Auch die von Bürki et al. (1973, 1974) im Infektionsexperiment beobachtete Verbreitung des Virus von der Genital- auf die Nasenschleimhaut dürfte per Einbruch

des Virus über die mechanisch vorgeschädigte Genitalschleimhaut in das Gefäßsystem mit nachfolgender virämischer Ausbreitung und Absiedlung an der Kopfschleimhaut erklärt sein. Von dort kann dann eine nasale Ausscheidung starten. Die immer wieder berichtete Möglichkeit, dass es nach EHV 3-Infektion auch zu Symptomen seitens der Atemwege kommen kann, inklusive einer schwachen Ausbildung von Effloreszenzen in der Nasenschleimhaut, bestätigt die Möglichkeit der Inhalationsinfektion mit systemischer Ausbreitung des Virus im infizierten Organismus.

Auch von anderen Herpesviren des Pferdes (EHV 1, EHV 4) wird gelegentlich berichtet, dass sie nach systemisch verlaufender Infektion der Atemwege die Anzeichen eines Koitalexanthems – wenn auch in graduell schwächerer Ausprägung – verursachen können.

Klinisches Bild

Die Inkubationszeit nach dem infizierten Deckakt beträgt 3 bis 14 Tage. Etwa 3 bis 5 Tage nach dem letzten infizierten Sprung zeigt sich bei der infizierten Stute zunächst gerötete, hyperämisierte Scheidenschleimhaut, zu der sich Bläschen bzw. Papeln hinzugesellen. Diese Effloreszenzen sondern seröse Flüssigkeit ab, können zu Pusteln werden und konfluieren (Abb. 5).

Brechen diese Pusteln auf, so entstehen meist kleine oder größere Ulzera mit grau-weißer Oberfläche. Diese Veränderungen bleiben meist auf das äußere Genitale beschränkt, wo sie an den Innenseiten der Schamlippen meist eine symmetrische Anordnung zeigen. Sie können sich jedoch auch auf das Perineum sowie unterschiedliche Teile der Schenkelinnenfläche erstrecken. Die Zervix wird davon nicht erreicht. Die reine Form der EHV 3-Infektion verläuft unproduktiv; kommt es zu Scheidenausfluss, so ist dies Folge bakterieller Sekundärinfektionen mit pyogenen Bakterienarten (Streptokokken, E. coli, Umweltkeime).

Im Bereich von 2 bis 3 Wochen ist das Virusexanthem klinisch meist abgeheilt, es kommt beim nicht bakteriell kontaminierten Gewebe zur Epithelisierung unter Verlust des Pigmentes in ursprünglich pigmentierten Hautbereichen. Diese glattrandigen, depigmentierten Narben gaben der Erkrankung auch den Namen »Mosaikausschlag«. Die EHV 3-Infektion verläuft afebril und ohne Störungen des Allgemeinbefindens und der Fertilität der Stute. Erst die bakteriellen Sekundärinfektionen mit der Folge einer Vaginitis, Cervicitis können für Komplikationen sorgen.

Die beim Hengst sichtbaren Veränderungen bestehen häufig nur in stippchenförmigen, hämorrhagischen Erosionen, die diffus über den Penis verteilt sind (Abb. 5). Es können sich jedoch auch – meist schwächer ausgeprägt – die bei der Stute beschriebenen Effloreszenzen an Präputium und Penischaft entwickeln. Hodenschwellungen sowie Skrotal- und Präputialöedeme im Verlauf der ECE sind beschrieben. Auch beim Hengst verläuft die Infektion ohne Störungen von Allgemeinbefinden, Libido und Fertilität, sofern nicht die beschriebenen Bakterieninfektionen den klinischen Verlauf komplizieren (Bagust et al., 1972; Bürki et al., 1973; Bürki et al., 1974; Pascoe et al., 1969; Petzold, 1970; Thein und Reißhauer, 1976; Uppal et al. 1989).

Immunantwort

Frühere Arbeiten (Petzold, 1970) berichten über mangelnde Antikörperbildung (Virusneutralisationstest, Komplementbindungsreaktion) bei Pferden mit Herpesexanthem und diskutieren dies entweder als Ausdruck geringer Antigenität der ätiologisch beteiligten Erreger oder als Folge einer nur oberflächlich ablaufenden Schleimhautinfektion. Alle diese Diskussionen sind dadurch belastet, dass in die potentielle Ätiologie der untersuchten Krankheiten zu dieser Zeit Herpesviren unterschiedlicher Serotypen einbezogen wurden.

Die inzwischen dazu vorliegenden Befunde sprechen dafür, dass es auch beim ECE zu intensivem Viruskontakt mit entsprechender Bildung humoraler Antikörper kommt (Gibbs *et al.*, 1972; Paar *et al.*, 1989; Sibalin *et al.*, 1973; Thein und Reißhauer, 1976; Thein, 1978). Die von uns untersuchten Virusisolate verfügten über gute Antigenität.

Es ist zu diskutieren, ob und inwieweit ein lokaler Immunschutz vor Manifestation an den Genitalschleimhäuten durch humorale, virusneutralisierende Antikörper ermöglicht wird. Dies steht in engem Zusammenhang mit der Pathogenese – bei der systemischen Infektion ist der Immunschutz eher möglich als bei der von außen erfolgenden, direkten Absiedlung von EHV 3 an der Genitalschleimhaut.

Nach Re-Infektion sollen klinisch schwächer ausgeprägte sowie subklinische Verläufe von ECE vorkommen; es wird angenommen, dass auch zelluläre Immunmechanismen hierbei eine Rolle spielen.

Speziell bei Hengsten sahen wir in aufeinanderfolgenden Deckperioden (Jahresabstand) wiederholt klinisch manifestes ECE, welches diese auch an Stuten weitergaben, bei Anwesenheit homologer, humoraler Antikörper (Thein und Reißhauer, 1976). Uppal und Mitarbeiter (1989) beschreiben vergleichbare Enzoootien.

Diagnose und Differentialdiagnose

Das klinische Bild, besonders innerhalb der reinen Virusphase, ist an sich in Breiten, in denen keine anderen Deckinfektionen vorkommen, unverwechselbar. In der bakteriologisch besiedelten Phase können sich Schwierigkeiten in der Abgrenzung zu rein bakteriell bedingten Entzündungen des äußeren Genitale ergeben. Hierbei sind besonders Serotypen von *Streptococcus zooepidemicus* involviert. Auch die CEME muss differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Zur Sicherung der Diagnose sollte die Virusisolation aus Aphthenmaterial versucht werden. Hierzu eignen sich die Methoden der direkten Anzucht des Materials auf EHV 3-sensitiven Gewebekulturen. Kleine Versuchstiere eignen sich nicht zur Virusvermehrung. Die Serologie basiert auf dem Nachweis virusneutralisierender Antikörper – auch ein ELISA ist möglich – und sollte parallel zur Virusisolation vorgenommen werden, um über den Nachweis der Antikörper und deren Konversion die notwendige diagnostische Hilfe zu erhalten.

Therapie, Bekämpfung, Schutzimpfung

Zur primären Behandlung des EHV 3-bedingten Exanthems können 5-2-Desoxyuridin-haltige Salben empfohlen werden, die

zur Lokalbehandlung von Effloreszenzen mit Herpesviren gut geeignet sind. Über Einbau des Desoxyuridin in den Thymidinstrang der DNA des Herpesvirus kann es hierbei zur Kupierung der Infektion kommen. Alle weiteren therapeutischen Maßnahmen beschränken sich auf lokale, desinfizierende Maßnahmen mit dem Ziel der Verhinderung von bakteriellen Sekundärinfektionen (lokale Antisepsis, Adstringentien usw.). Wenn diese es erforderlich machen, muss die lokale von systemischer Antibiose unterstützt werden.

Entscheidende therapeutische Maßnahme ist das sofortige Stoppen jeden Deckbetriebes mit infizierten Hengsten oder Stuten und Sperre für die Saison. Eine Impfprophylaxe gegenüber EHV 3 existiert nicht, ist epizootologisch auch nicht indiziert. Weltweit existieren keine kommerziell erhältlichen Impfstoffe auf Basis von EHV 3.

Bis 1969 war der »Bläschenausschlag der Stuten« in Deutschland anzeigepflichtig, ist es seit dieser Zeit aber nicht mehr. In verschiedenen europäischen Ländern (speziell östlichen) gilt diese Bestimmung noch.

Literatur

- Bagust, T. J. (1971): The equine herpesviruses. *Vet. Bull.* 41, 79–93
- Bagust, T. J., R. Pascoe and T. J. Harden (1972): Studies on equine herpesviruses. 3. The incidence in Queensland of three different Equine Herpesvirus Infections. *Austral. Vet. J.* 48, 47–53
- Borchers, K., U. Wolfinger, H. Ludwig, P. Thein, S. Baxi, H.J. Field and L.D. Slater (1998): Virological and molecular biological investigations into equine herpes virus type 2 (EHV-2) experimental infections. *Virus Research* 55, 101–106
- Browning, G. F. and M.J. Studdert (1987): Genomic heterogeneity of equine betaherpesviruses. *J. Gen. Virol.* 68, 1441–1447
- Bryans, J. T. (1968): The herpesviruses in diseases of the horse. *Proc. A., Ass. equine Pract.*
- Bryans, J. T. (1972): In vitro and in vivo studies on equine coital exanthema. *Equ. Inf. Dis.* III, S. Karger, Basel, München, 322–337
- Bürki, F., W. Pichler und M. Sibalin (1973): Klassifizierung des Isolates 53/69 aus equinem Coitalexanthem als eigenständiges Herpesvirus. *Zbl. Bakt. Hyg., F. Art. Orig. A.* 225, 438–448
- Bürki, F., D. Lorin, M. Sibalin, O. Ruttner und K. Arbeiter (1974): Experimentelle genitale und nasale Infektion von Pferden mit dem Virus des equinen Coitalexanthems. *Zbl. Vet. Med.*, B, 21, 362–375
- Collinson, P. N., J.L. O'Rielly, N. Ficatorilli and M.J. Studdert (1994): Isolation of equine herpesviruses type 2 (equine gammaherpesvirus 2) from foals with keratoconjunctivitis. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 205, 2, 329–331
- Dutta, S. K. and D.L. Campbell (1978): Pathogenicity of Equine Herpesvirus: In vivo persistence in equine tissue macrophages of Herpes Type 2 detected in monolayer macrophage cell culture. *Am. J. Vet. Res.* 39, 9, 1422–1427
- Evermann, J. F., P.K. Bergstrom, D.P. Cornell, W.D. Morgan and L.D. Whitlatch (1983): Clinical and diagnostic observations: Equine Coital Exanthema Virus Infection. *Equ. Pract.* 5, 4, 39–47
- Flamini, C. F. and G. Allegri (1972): Herpesvirus from equine kidney tissue culture. *Arch. Vet. Ital.* 23, 93–99
- Gibbs, E. P., J.M.C. Roberts and J.M. Morris (1972): Equine coital exanthema in the United Kingdom. *Equ. Vet. J.* 4, 74–80
- Henkind, P. M., Mayers and A.W. Berger (1987): Physicians Desk Reference of Ophthalmology. *Med. Econ. Comp. Inc., Oradell N. Y.*, 96–97, 113–114, 145–146, 151
- Kono, Y. and K. Kobayashi (1964): Cytopathogenic equine orphan (CEO) virus in horse kidney culture. II. Immunological studies of CEO Virus. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Tokyo*, 4, 21

- Miller, T.R., J.M. Gaskin, R.D. Whitley and M.L. Wittcoff (1983): Herpetic Keratitis in a horse. *Equ. Vet. J., Suppl. 2*, 15–17
- Nasise, M.P., J.S. Guy, M.G. Davidson, V. Sussman and E. De Cleng (1989): In vitro susceptibility of feline herpesvirus 1 to inhibition by idoxuridine, vidarabine, trifluorothymidine, acyclovir or bromovinyldeoxyuridine. *Am. J. Vet. Res.*, 50, 158–160
- O'Day, D.M. and B.B. Jones (1987): Herpes simplex keratitis. *Clinical Ophthalmology*, 4, 1–27
- Paar, F., B. Franz, N. Nowotny und K. Petzold (1989): Entwicklung eines Enzyme-linked-Immunsorbent Assay (ELISA) zum Nachweis von Antikörpern in Pferdeseren gegen das Equine Herpesvirus 3. *Wien, Tierärztl. Mschr.* 76, 401–404
- Palfi, V., T. Molnar and S. Belak (1979): Viral (EHV 2) respiratory diseases in foals. *Magyar Allatvosok Lapja*, 34, 687–690
- Pascoe, R.R., P.B. Spradbrow and T.J. Bagust (1969): An equine genital infection resembling coital exanthema associated with a virus. *Austr. Vet. J.*, 45, 166
- Petzold, K. (1970): Equine Coital-Exanthem. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr.*, 83, 93–95
- Plummer, G. and A.P. Waterson (1963): Equine herpesvirus. *Virology*, 19, 412–416
- Rode, H. J., W. Janssen, A. Rösen-Wolf, J. Bugert, P. Thein, Y. Becker and G. Darai (1993): The genome of Equine Herpesvirus Type 2 harbors, an Interleukin 10 (IL 10)-like Gene. *Virus Genes*, 7, 11–116
- Scatozza, F., C.F. Flamini and G. Allegri (1972): Isolation of a Herpesvirus from outbreaks of equine respiratory infection. *Arch. Vet. Ital.*, 23, 2, 167
- Sibalin, M. L., L. Pichler und F. Bürki (1973): Zwei ätiologisch geklärte Ausbrüche von einem Koitalexanthem in Österreich. *Wiener Tierärztl. Mschr.*, 12, 139
- Studdert, M. J. (1971): Equine herpesviruses. 4. Concurrent infection in horses with strangles and conjunctivitis. *Austr. Vet. J.*, 47, 434–436
- Telford, E. A. R., M.J. Studdert and C.T. Agius (1993): Equine herpesviruses 2 and 5 are -herpesviruses. *Virology*, 195, 492–499
- Thein, P. (1974): Diagnosis and prophylaxis of the most important infectious diseases of the respiratory tract in the horse. *Fol. Vet. Latin.*, Vol. IV, No. 3, 455–485
- Thein, P. (1974): Herpesvirusbedingte Infektionen des Respirationstraktes beim Pferd. *Soc. Ital. Sc. Vet.*, Vol. XXVIII, 50–55
- Thein, P. (1976): Virusbedingte Keratitis beim Pferd. 11. Kongreßbericht der DVG, *Zbl. Vet. Med.* 25, 235–240
- Thein, P. und D. Böhm (1976): Ätiologie und Klinik einer virusbedingten Keratoconjunctivitis beim Fohlen. *Zbl. Vet. Med.*, B, 23, 507–519
- Thein, P. und G. Härtl (1976): Untersuchungen zur Virusitologie respiratorischer Erkrankungen des Pferdes. *Prakt. Tierarzt* 57, *Colleg. Vet.*, 24–29
- Thein, P. und G. Reißhauer (1976): Über einen virologisch gesicherten Ausbruch von Coitalexanthem bei Pferden in Süddeutschland. *Arch. Tierärztl. Fortbildg.*, 2, 18–28
- Thein, P. (1978): The association of EHV 2-infection with keratoconjunctivitis in horses and research on the occurrence of equine coital exanthema (EHV 3) in Germany. *Equine Inf. Dis.*, 4, 33–43, *Vet. Publ. Inc., Princeton (USA)*
- Turner, A. J. and M.J. Studdert (1970): Equine herpesvirus 3. Isolation and epizootology of slowly cytopathic viruses and the serological incidence of equine rhinopneumonitis. *Austral. Vet.*, 46, 581–586
- Uppal, P. K., M.P. Yadav, B.K. Singh and S. Prasad (1989): Equine Coital Exanthema (EHV- 3-virus) Infection in India. *J. Vet. Med. B*, 36, 786–788
- Varga, J., L. Fodor, M. Rusavi, T. Abonny and I. Joos (1994): Vaccination of mares and foals against *Rhodococcus equi* and Equine Herpesvirus 2. 13th. *Int. Symp. World. Ass. Vet. Microbiol.*, Perugia, 259

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

Prof. Dr. Dr. P. Thein

Lindenstraße 2
D-85250 Altomünster
Tel.: 08254-8233