

## Gesundheitsrisiko

Bornavirus-Infektionen des Pferdes

Die weit verbreitete Bornavirus-Infektion des Pferdes erfährt angesichts ihrer Korrelation mit feinen Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrischen Erkrankungen des Menschen zunehmende Beachtung. Eine Infektion muss nicht zwangsläufig zu einer tödlichen Erkrankung des Pferdes führen und kann von lebenslangen Symptomen begleitet sein. Prof. Dr. Hanns Ludwig beschreibt neueste Erkenntnisse und Möglichkeiten der Diagnose und Therapie.

### Historisches

In Deutschland ist seit über 100 Jahren eine nichteitrige Enzephalomyelitis bekannt, die sich noch um die vorletzte Jahrhundertwende in schweren Seuchenzügen in Provinzen des Deutschen Reiches äußerte und vor allem in der Amt-Hauptmannschaft Borna (Sachsen) erhebliche Verluste in der Pferdepopulation verursachte. Diese Stadt wurde daher zum Namensgeber – Borna'sche Krankheit [8].

Die Charakterisierung des auslösenden Virus, seiner Antigene und Einsichten in die epidemiologische Situation (heute sterben noch ca. 100 Pferde im Jahr) haben zu einer neuen Sichtweise der Bornavirus-Infektion geführt [1–3,9]. Infektion bedeutet nicht Krankheit, was heißt, dass bei der weiten Verbreitung des Virus feine Änderungen im Allgemeinverhalten von Tieren – auch im Labor – als virusspezifische Marker erkannt und behandelt werden können.

Bei 60% aller Pferde liegt eine Infektion mit Bornavirus (englisch: Borna disease virus, BDV) vor und etwa 10% leiden lebenslang immer wieder unter Symptomen.

Noch immer hält sich die Auffassung bei unwissenden Besitzern, aber auch mitunter bei Kollegen, dass Tiere mit „Borna-Symptomen“ dem Tod geweiht sind [6]. Eine Einschätzung, die sich durch neuere Untersuchungen als völlig falsch erwiesen hat [1,2,4].

### Klinische Symptomatik

Sie gliedert sich in die wichtigsten, auffälligen Erscheinungsformen [8, 2, 4]:

- ▶ Apathie (Abb. 1)
- ▶ Schläfrigkeit
- ▶ Ängstlichkeit, Schreckhaftigkeit, Unruhe
- ▶ Häufiges Gähnen
- ▶ Aggressivität
- ▶ Kopfschütteln

- ▶ Gangunsicherheit/Ataxie (Abb. 2)
- ▶ Paresen (Einknicken in Vorder- und Hinterhand, Manegebewegungen (Abb. 3)
- ▶ Veränderungen von Appetit und Futteraufnahme, Abmagerung (Abb. 2)
- ▶ Gehäufte Koliken
- ▶ Leistungsschwäche

Bisher haben sich nur wenige Arbeitsgruppen mit der Frühsymptomatik beim Pferd beschäftigt. Erste aufschlussreiche Berichte zur Gesamtklinik liegen bereits 1912 von Schmidt vor [8]. Heute geht es in der Pferde-medicin weniger um die klassischen „Borna“-Symptome als vielmehr um feine unphysiologische Abweichungen vom Normalverhalten.

Eine Pferdebesitzerin hat uns kürzlich interessante, aufschlussreiche, über Jahre gesammelte Beobachtungen an ihrem 13-jährigen Wallach, der labordiagnostisch deutlich Bornavirus-positiv war, übermit-

telt; ähnliche Anamnesen haben wir über die Jahre gehäuft erhalten [4]:

„... deutliche Abwehrreaktionen gegen Berührung ... am stärksten am Kopf. Versuche werden mit Kopfschütteln, Ohrenanlegen oder Drohen mit den Hinterhufen quittiert ... in 90 % der Fälle treffe ich ihn in der Box mit dem Kopf direkt an der Wand in der hintersten Ecke stehend an. Erst durch lautes Rufen bemerkt er meine Anwesenheit ... Im Gelände sehr schreckhaft ... und fängt an zu zittern ... er streckt immer mal wieder ohne äußeren Anlass Hals und Kopf nach oben, verharrt in dieser Stellung ca. 30 Sekunden ... 1998 fällt er das erste Mal beim Hufeauskratzen schlagartig, ohne Vorwarnung zu Boden ... 10.08.1999: Wurmkur ... ab 15.08. „Bewegungsstörungen“ in der Vorderhand ... von 1998 bis 2001 tritt er sich beim Laufen ständig selbst mit den Hinterhufen in die ... Anfang 2000: schlurft mit den Hinterhufen in Schritt und Trab über den Boden ... steht ständig abseits, bleibt über 3½ Jahre immer der Rangniedrigste ... neigt zu häufigem Stolpern ... verhält sich sehr aggressiv gegenüber Menschen ... April 2001: häufiges in die Brust und in den Bauch beißen ... ab Mai 2001 zeigt er immer wiederkehrend häufiges Urinieren ... 2005: heftige Augenentzündung rechts mit Schwellung, Rötung, Tränenfluss und Lichtscheue und punktförmigen Eintrübungen der Linse ... wirkt sehr apathisch, liegt die meiste Zeit ... während des Grasens sammelt sich zwischen Oberlippe und oberen Schneidezähnen eine große Menge Gras und Speichel an, was sich weder der Tierarzt noch der Zahnspezialist erklären können (siehe Abb. 4) ... 2005 läuft er so gut wie noch nie, ist superleistungsfähig und willig ... August 2005: Kolik; kein Einspritzgeräusch in den Blinddarm mehr zu hören; Stunden später wieder normale Darmgeräusche; Tierarzt kann nichts Pathologisches feststellen ... September 2007: Stallwechsel, er wirkt in den ersten Tagen gestresst; ist nervös und angespannt; er entwickelt eine Mauke in einer Heftigkeit wie noch nie zuvor, er bekommt Phlegmonen an allen drei betroffenen Beinen ... Ab Ende April 2008: er schlägt häufiger als in den Jahren zuvor mit dem Kopf, vor allem im Trab und Galopp ... seit Januar–Mai: schachtet auffallend häufig aus ... nach der Kolik im Januar 2008 hat sich seine Muskulatur stark zurückgebildet (Abmagerung – ein ähnliches Bild bei einem anderen Pferd ist in Abb. 2 zu sehen) ...“

## Labordiagnostische Möglichkeiten

Das nicht zytopathogene Bornavirus löst persistierende (dauerhafte) Infektionen aus; es ist mit Tollwut- und Masernvirus verwandt und besitzt eine Einzelstrang-RNA als Erbmaterial, von der die zwei ersten Gene ihre Eiweiße im Übermaß produzieren. Im Gehirn wird dadurch das Gleichgewicht der Botenstoffe (Neurotransmitter) gestört [1, S. 54]. Im Blut werden diese Proteine freigesetzt und zeigen damit Aktivierungsprozesse an, sodass sie sich für eine aussagekräftige Diagnostik besonders gut eignen.

Routinemäßig werden 10 ml Zitratblut für die Untersuchung von Infektionsmarkern verwendet. Der Test (ELISA) basiert auf dem Nachweis geringster Mengen von viruspezifischem Eiweiß im Plasma, zirkulierenden Immunkomplexen (circulating immune complexes, CIC) (Abb. 5) sowie Antikörpern in einem Enzym-Immuno-Assay (dem so genannten Triple-EIA). Spezifische monoklonale Antikörper fangen die Antigene oder Immunkomplexe aus dem Blut und erlauben somit eine reproduzierbare, in OD-Werten messbare Titerbestimmung. Dieser Test hat sich als einfach, sehr empfindlich und dabei hochspezifisch erwiesen und ist sonstigen Nachweismethoden wie z.B. der Immunofluoreszenz-Technik [1, S. 97; 7] weit überlegen. Letztere misst – wenn überhaupt – lediglich das Vorliegen einer Infektion [6], erlaubt jedoch keine Aussage zum Infektions- bzw. Krankheitsstand und ist dazu mit erheblichen Fehlern behaftet [2, 9]. Die Immunkomplex- bzw. Antigentiter-Messungen hingegen lassen sich gut mit dem Krankheitsgeschehen korrelieren und geben Aufschluss über das Ausmaß der Virusaktivierung, auch im zeitlichen Verlauf. Bei positivem Antigen befindet sich das kranke Pferd in einem akuten Schub, bei entsprechend hohen Immunkomplexwerten liegt die Virusvermehrung zurück oder dauert an [1, S. 23–24].

Die Antigene des Bornavirus sind sehr stabil und werden selbst im Komplex mit Antikörpern von körpereigenen Enzymen nur langsam abgebaut. Sich wiederholende Schübe führen damit zu einer Akkumulation von Virusmaterial im Körper, das über den Bluttest gemessen werden kann [1, S. 25]. Sobald das Pferd durch die Erkrankung gestresst ist, fördert es damit auch die Virusvermehrung. (Der Test wird zz. im Labor DIAMEDIS, Bielefeld, routinemäßig



**Abb. 1** Stute, apathisch; desinteressiert am Fohlen; stirbt 2 Wochen später an Borna'scher Krankheit



**Abb. 2** Bornavirus-positives Pferd, stark abgemagert; zeigt schlurfenden Gang und apathisches Verhalten



**Abb. 3** Pony mit deutlichen Manegebewegungen im Präfinalstadium der Krankheit



**Abb. 4** Wallach mit über Jahre auffälligen Verhaltensänderungen; hier eingeklemmtem Strohwickel zwischen Schneidezähnen und Oberlippe



für Mensch und Tier durchgeführt; siehe [www.Diamedis.eu](http://www.Diamedis.eu)).

Im Körper kommt es letztendlich auf das Kräfteverhältnis zwischen Immunsystem und Virus an. Man weiß mittlerweile, dass eine gewisse (geringe) Belastung durch virale Proteine gut toleriert werden kann. Hohe, zirkulierende Immunkomplexmengen sowie über Monate gleich bleibend hohe Antigenwerte verstärken jedoch das Risiko einer manifesten Erkrankung. Dies konnten wir an einem Seuchenzug im Saarland anschaulich verfolgen [4].

## Therapie

Unsere Berliner Arbeitsgruppe empfiehlt, die Bornavirus-Infektionen mit Amantadin zu behandeln, einem antiviral wirkenden Medikament, das seit 30 Jahren gegen Influenza A eingesetzt wird, ohne Nebenwirkungen zu verursachen. Es ist das einzig effektive Mittel, das durch tägliche Gaben über mindestens drei Monate hinweg (2–4 mg pro kg Körpergewicht) die Virusvermehrung eindämmt. Hunderte von laborpositiven Pferden sind so zu Normalverhalten zurückgekehrt. Darunter waren Topdressurpferde, die nicht mehr rechts von links unterscheiden konnten und heute wieder erfolgreich im Dressurviereck gehen. So konnte bei ca. 80% der erkrankten Pferde mit Amantadin-Behandlung Symptombefreiheit erreicht werden (Abb. 6). Ob ein Bornavirus-Pferd wieder richtig „gesund“ wird, bleibt vorerst offen; unsere Erfahrungen zeigen allerdings, dass mit der

Amantadin-Therapie, einem funktionierenden Immunsystem und artgerechter Haltung Virusschübe in den meisten Fällen erfolgreich bekämpft werden können [4].

## „Borna – Borreliose – Herpes“

Dieser Problembereich trifft in übereinstimmenden klinischen Bildern für Mensch und Tier zu. Allen kontroversen Diskussionen zum Trotz hat die Bornavirus-Infektion kürzlich wieder große Beachtung gefunden, als der Einbau von Virusgenom RNA-Stückchen in Form von DNA in das Mammalier-Erbgut gefunden wurde [5].

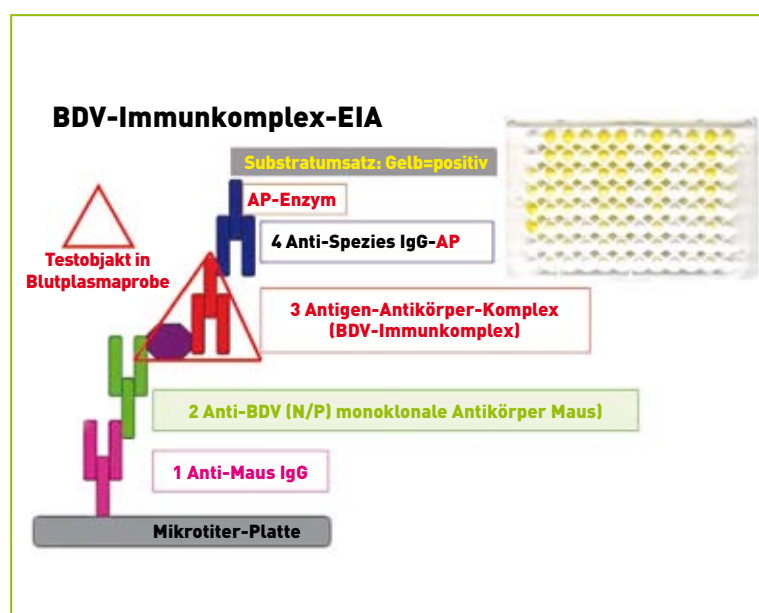
Die Übertragung und Ausbreitung von Bornavirus ist noch unklar. Experimentell waren sowohl die Tröpfcheninfektion über die Nase als auch Virusinjektion in das Gehirn erfolgreich. Als sehr unwahrscheinlich gilt die Spekulationen einer Übertragung durch Ausscheidungen von Mäusen und Ratten in der Box. Eher kommt die Ansteckung durch gegenseitiges Beschnupern oder Trinken aus demselben Wassereimer infrage (dies jedoch nicht bei antiviraler Behandlung). Ansteckend können Pferde aber auch zeitweise als gesunde Tiere sein, denen man nicht ansieht, dass sie gerade eine (kurzfristige) Virusaktivierung durchmachen. Außerdem wurden Fälle berichtet, in denen Stuten die Infektion an ihre noch ungeborenen Fohlen weitergaben. Wir haben beobachtet, dass die infizierte Stute ein gesundes Fohlen zur Welt brachte, das unauffällig blieb. Das Muttertier zeigte zunehmend Desinteresse am Nachwuchs

und starb, vermutlich bedingt durch die Immunsuppression während der Trächtigkeit (Abb. 1). Latent Bornavirus infizierte Pferde, die gesund erscheinen, aber das Virus schlummernd in sich tragen, sind eher nicht ansteckend, sie können allerdings jederzeit in einem Infektionsschub das Virus ausscheiden.

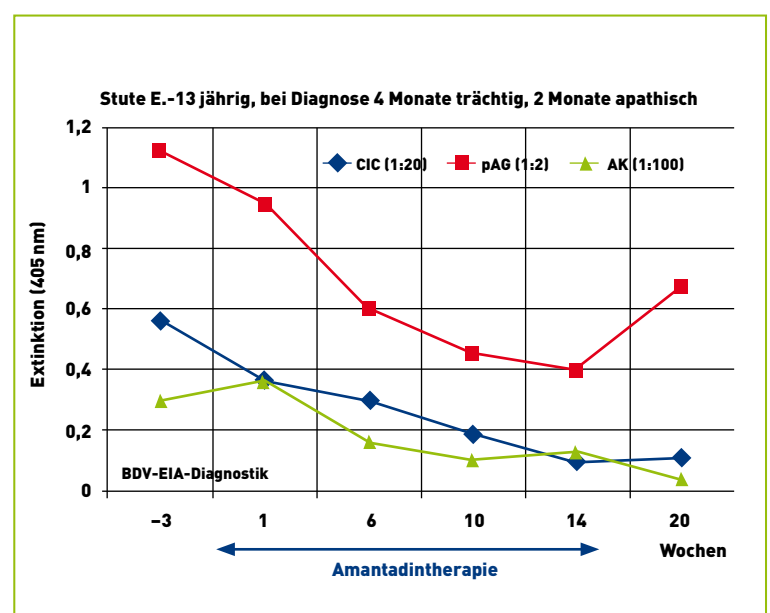
Heiß wird die Frage diskutiert, ob es sich bei der Bornavirus-Infektion um eine Zoonose handelt. Wir können dies nicht ausschließen. Das Überspringen der Speziesbarriere gilt allerdings eher als Ausnahme. Für einen derartigen Nachweis bedarf es kostspieliger molekularbiologischer Untersuchungen. Zweifelsohne existiert die Bornavirus-Infektion auch beim Menschen. Laborparameter sind mit dem Ausmaß psychiatrischer Erkrankungen korrelierbar [3].

Die Borreliose kommt ohne Zweifel auch beim Pferd vor, wird allerdings wegen ihres größeren Bekanntheitsgrades häufig überschätzt. Obwohl hier keine vergleichenden Untersuchungen vorliegen, haben wir Hinweise, dass von ca. 10 so genannten Borreliose-Pferden 5 an aktivierter Bornavirus-Infektion leiden.

Gleichermaßen werden die Herpesvirus-Infektionen (EHV-1 und -4) überschätzt, was sich auch in der gehäuften Vakzination der Pferde niederschlägt. Erst durch gepaarte Blutproben in 3-wöchigem Abstand und sensitive Messmethoden (am besten über einen Plaque-Test) oder auch eine wiederholbare PCR aus Lymphozyten lässt sich auf eine gesicherte EHV-Infektionswelle schließen. Hier kommt es in der Pra-



**Abb. 5** Diagnostikschema zum Messen von zirkulierenden Immunkomplexen mit ELISA-96-Loch-Platte



**Abb. 6** Bornavirus-positive trächtige Stute mit deutlichen Verhaltensänderungen; Verschwinden der klinischen Symptome nach Amantadin-Behandlung und Geburt eines gesunden Fohlens

xis häufig zu Fehldiagnosen. Basierend auf unseren langjährigen Erfahrungen und zahlreichen Interviews haben sich solche „Herpesvirus-Symptome“ häufig als aktivierte Bornavirus-Infektion entpuppt [4].

→ [hanns.ludwig@web.de](mailto:hanns.ludwig@web.de)

#### Literatur

- [1] APMIS (2008) *The International Berlin Symposium on Bornavirus Infections- From Animals to Man – 50 Years of Development* (Norrid B ed), Suppl 124, Vol 116, 14–97.
- [2] Bode L (1999) *Borna Disease Virus – natürliche Infektion und Krankheit bei Mensch und Tier. Habilitationsschrift; 22.05.2000.* <http://library.vetmed.fu-berlin.de/Resource-List/details/54241>
- [3] Bode L et al. (2005) *Borna disease virus: impact on mood and cognition. In: Biology of Depression: From Novel Insights to Therapeutic Strategies.* (Licinio J. & Wong M-L, eds) Wiley-VCH Verlag, Weinheim, pp 583–616.
- [4] Dieckhöfer R et al. (2004) *Bornavirus beim Pferd -Klinik, Diagnostik und Therapie bei einem lokalen Infektionsgeschehen im Saarland und tierseuchenrechtliche Betrachtungen.* *Tierärztl Umschau* 59 (11), 619–32.
- [5] Feschotte C (2010) *Bornavirus enters the genome.* *Nature*, Vol 463,7, 39–40.
- [6] Grabner A et al. (2002) *Die intra-vitam-Diagnose der Bornaschen Krankheit (BD) bei Equiden.* *Pferdeheilkd* 18(6), 579–86.
- [7] Ludwig H. & Thein P (1977) *Demonstration of specific antibodies in the central nervous system of horses naturally infected with Borna disease virus.* *Med Microbiol Immunol* 163, 215–26.
- [8] Ludwig H et al. (1985) *Borna-Virus-Infektion (Borna-Krankheit) bei natürlich und experimentell infizierten Tieren: ihre Bedeutung für Forschung und Praxis.* *Tierärztl Praxis*, 13, 421–53.
- [9] Ludwig H & Bode L (2000) *Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology.* *Rev sci tech Off int Epiz* 19 (1), 259–88.



**Hanns Ludwig** ist Tierarzt und Prof. für Virologie. Er leitete das von ihm gegründete Institut für Virologie der Freien Universität Berlin – nach einem Ruf an die Universität Bern und Verbleib in Berlin – bis zu seiner Emeritierung 2006. Seine Schwerpunkte Herpesviren und vor allem das breite Spektrum Bornavirologie – Letzteres zusammen mit Frau PD Dr. Liv Bode vom Robert Koch-Institut – werden auch weiterhin mit großem Engagement bearbeitet. Die Bornaviren werden von ihm seit 1965 und die Infektion des Menschen seit 1975 in steigendem Maße beforscht. Die Berliner Arbeitsgruppe ist auf diesem infektionsmedizinischen Gebiet (zoonotische Aspekte eingeschlossen) international führend.

## take home

Die über die Jahre gesammelten neuen klinischen Erkenntnisse zur Bornavirus-Infektion bei Pferden wie feine Verhaltensänderungen bis neurologische Auffälligkeiten lassen sich gut mit Laborparametern (spezifischen Virus-eiweißen und zirkulierenden Immunkomplexen) im Blut korrelieren. Diese können dem Tierbesitzer wie auch dem Pferdemediziner zu einer klaren Diagnose verhelfen. Die hohe Infektionsrate (bis 60%) der Tiere erklärt die stressbedingte Aktivierung mit auffälligen Symptomen in 10% der Pferdepopulation. Das hoch sensitive Hobbytier Pferd kann bei vorliegenden Bornavirus-Symptomen erfolgreich mit Amantadin therapiert werden. Gleiches trifft für den Menschen zu.