

Virologie im Block
Mittlerer Verdauungstrakt

2. Jahr Vetsuisse Curriculum

cornel.fraefel@uzh.ch
kurt.tobler@uzh.ch

Epidemie!!



<http://bazonline.ch/basel/stadt/22-Hunde-im-Basler-Tierheim-an-Virus-erkrankt/story/15960641>

Epidemie!!

- **22 Hunde im Basler Tierheim an Virus erkrankt (BaZ, 19.2.2010)**
- Im Tierheim des Tierschutz beider Basel wütet eine Epidemie unter den Huden.
- Die erkrankten Hunde litten an starkem Durchfall und Erbrechen, sie würden aber tierärztlich betreut.
- Alle Hundepfleger müssten Handschuhe, Gesichtsmasken und Schutzanzüge tragen.
- Mit der derzeitigen Schneeschmelze kämen Hundehaufen zum Vorschein und entwickelten Viren und Bakterien.

... entwickelten Viren und Bakterien

- Was ist die Definition von Viren?
- Wie "entwickeln" sie sich?
- Wie machen sie krank?
 - Insbesondere den Darm ...
- Was können wir dagegen tun?

Veterinärmedizinisch relevante enterotrope Viren

Nairobi sheep disease virus	Bunyaviridae	Schaf, Ziege, Mensch
Rift Valley Fieber Virus	Bunyaviridae	Wiederkäuer
Canines Rotavirus	Reoviridae	Hund
→ Porcines Rotavirus	Reoviridae	Schwein
Bovines Rotavirus	Reoviridae	Rind
→ BVDV	Flaviviridae	Rind
→ Europäische Schweinepest	Flaviviridae	Schwein
Bovines Coronavirus	Coronaviridae	Rind
→ Felines Coronavirus	Coronaviridae	Katze
PEDV	Coronaviridae	Schwein
TGEV	Coronaviridae	Schwein
Rinderpestvirus	Paramyxoviridae	Rind
Staupenvirus	Paramyxoviridae	Hund
Newcastle Disease Virus	Paramyxoviridae	Geflügel, Mensch
Afrikanische Schweinepest	Asfarviridae	Schwein
Norovirus	Caliciviridae	Mensch, Nutztiere
Enteroviren	Picornaviridae	Rind, Schwein
→ Canines Parvovirus	Parvoviridae	Hund

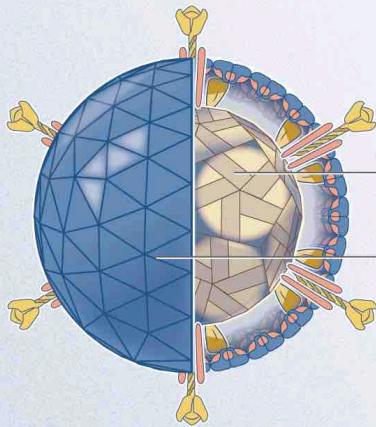
ReoVIRUS

dsRNA;
segmentiert (10-12 Segmente)

GENOM

kein PolyA;
genomische dsRNA wird nie exponiert

BESONDERHEITEN



STRUKTUR (Orthoreovirus)

Innen Kapsid
mit T=2 Symmetrie

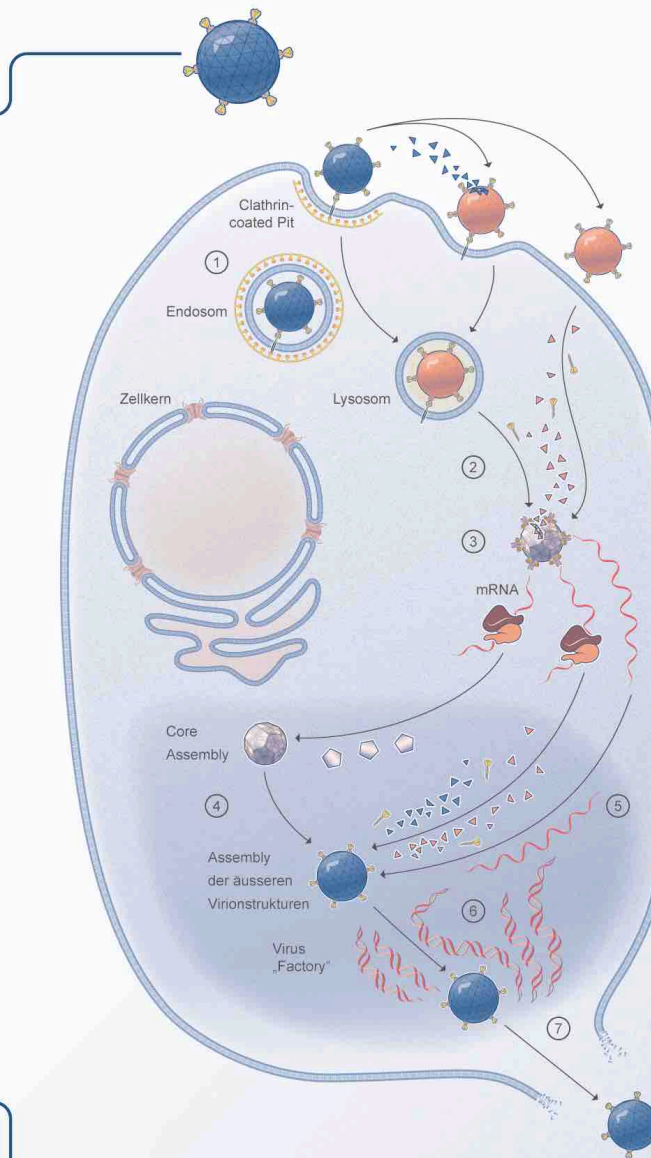
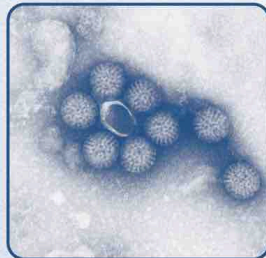
Außen Kapsid
mit T=13 Symmetrie

Ø 60-80 nm
ikosaedral, unbehüllt
3 Schichten

Rotavirus (RV);
Blauzungkrankheit Virus (BTV);
Afrikanische Pferdepestvirus (AHSV);
African Horse Sickness Virus

BEISPIELE

elektronenmikroskopische Aufnahme
von Rotavirus Partikeln



INFEKTIONSZYKLUS Reoviren (Rotavirus)

aus Tobler et al., Appendix

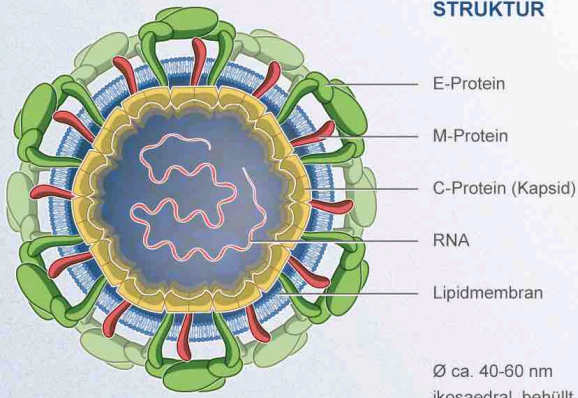
FlaviVIRUS

(+) ssRNA;
10-12 kb

GENOM

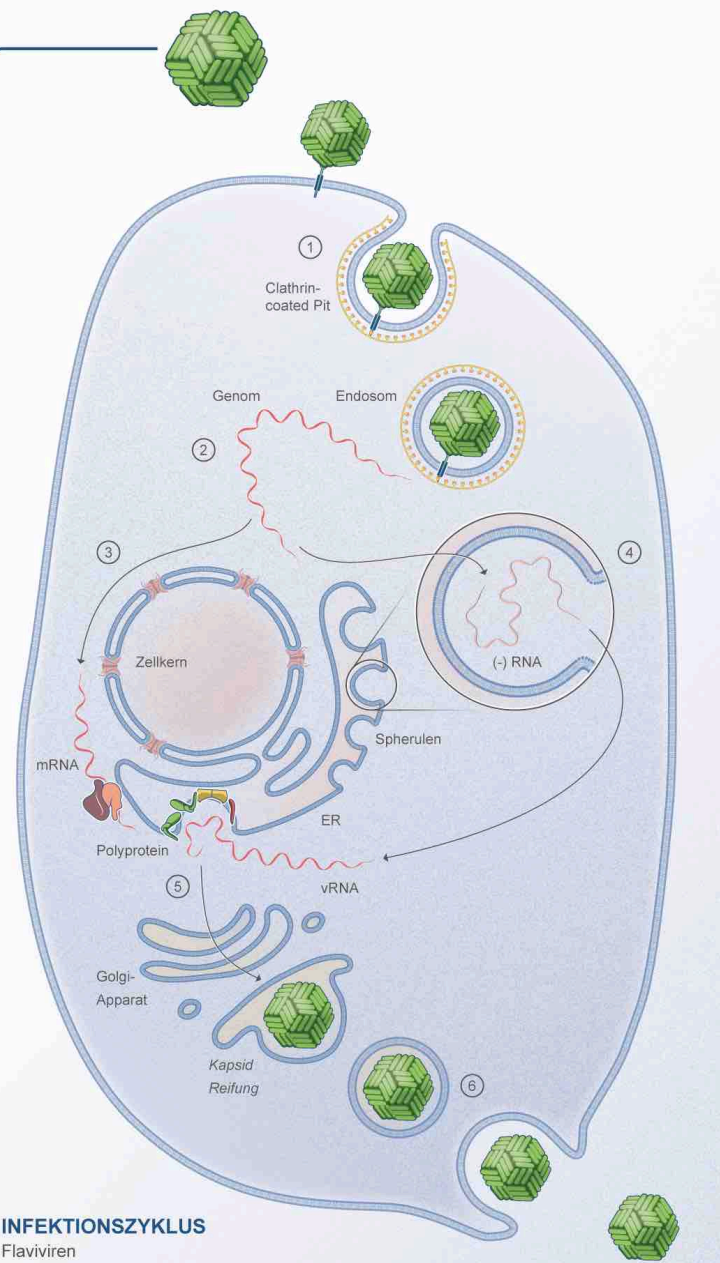
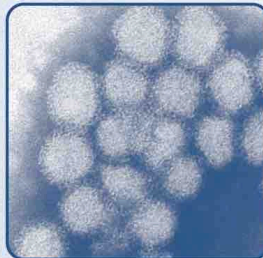
BESONDERHEITEN
einige Vertreter haben IRES;
Polyprotein;
kein Poly A am 3' Ende;
am 5' Ende Cap oder VPg

STRUKTUR



BEISPIELE
Bovine Virusdiarrhoe Virus (BVDV); Westnil Virus (WNV);
Klassisches Schweinepestvirus (KSPV);
Border Disease Virus (BDV); Gelbfiebervirus (YFV);
Frühsommer-Meningoenzephalitis Virus (FSMEV);
Hepatitis C Virus (HCV); Dengue Virus (DENV)

elektronenmikroskopische Aufnahme
von Flavivirus Partikeln



aus Tobler et al., Appendix

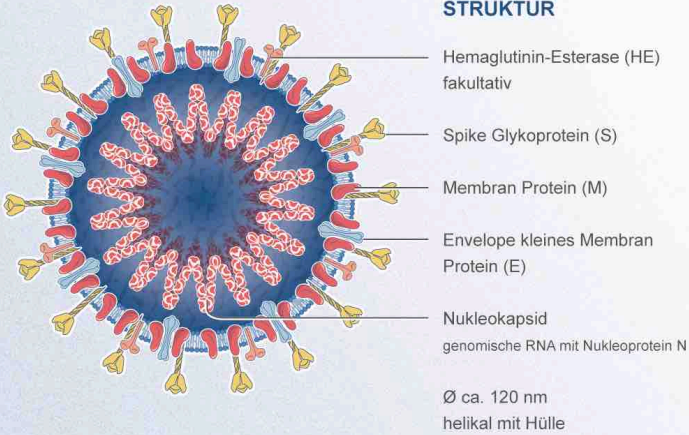
CoronaVIRUS

(+) ssRNA;
27-30 kb

GENOM

grösstes RNA Genom;
ribosomaler Frameshift;
ORF1 als Polyprotein

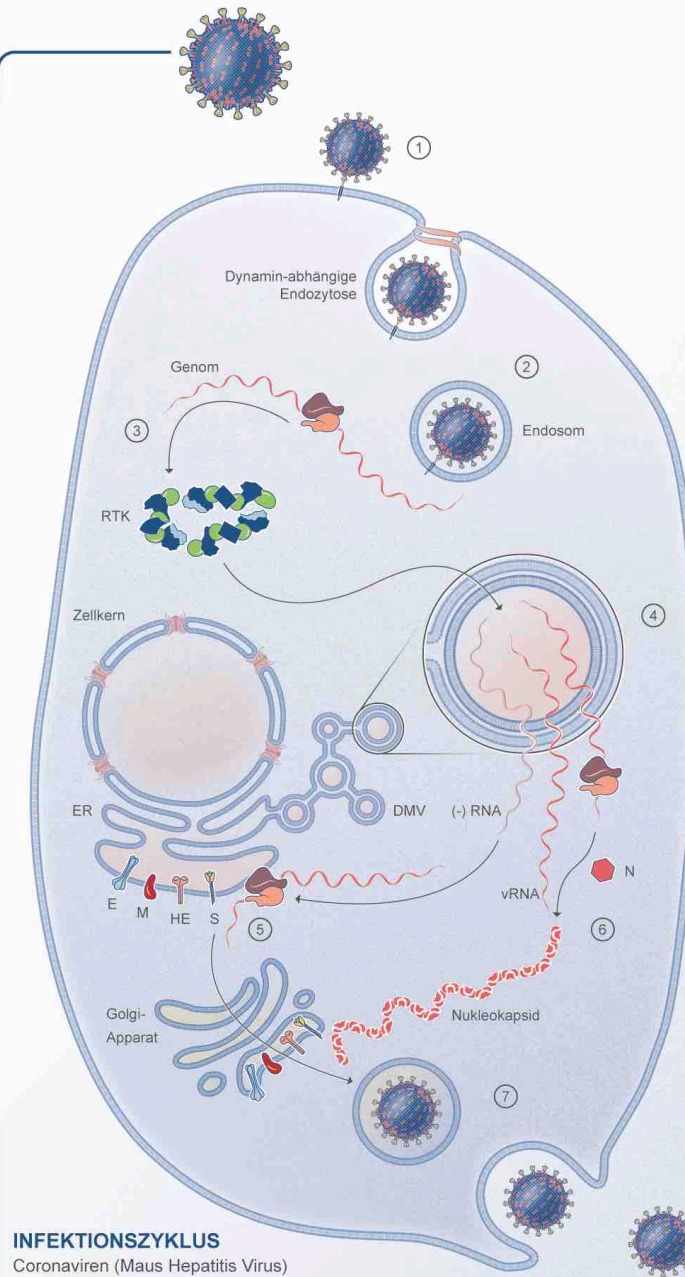
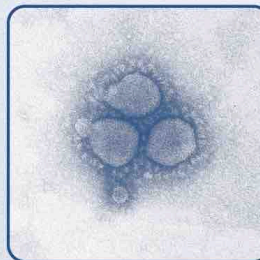
BESONDERHEITEN



Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV); Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV); Infektiöses Bronchitis Virus (IBV); Feline Infektiöse Peritonitis Coronavirus (FIPV); Transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV)

BEISPIELE

elektronenmikroskopische Aufnahme von Coronavirus Partikeln



aus Tobler et al., Appendix

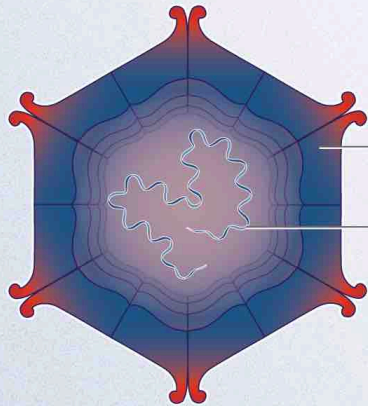
ParvoVIRUS

ssDNA;
4-5 kb; linear

GENOM

Genus Dependovirus (z.B. AAV): replikation ist Helfer Virus abhängig; ohne Helfer Virus latente Infektion

BESONDERHEITEN



STRUKTUR

Kapsidproteine

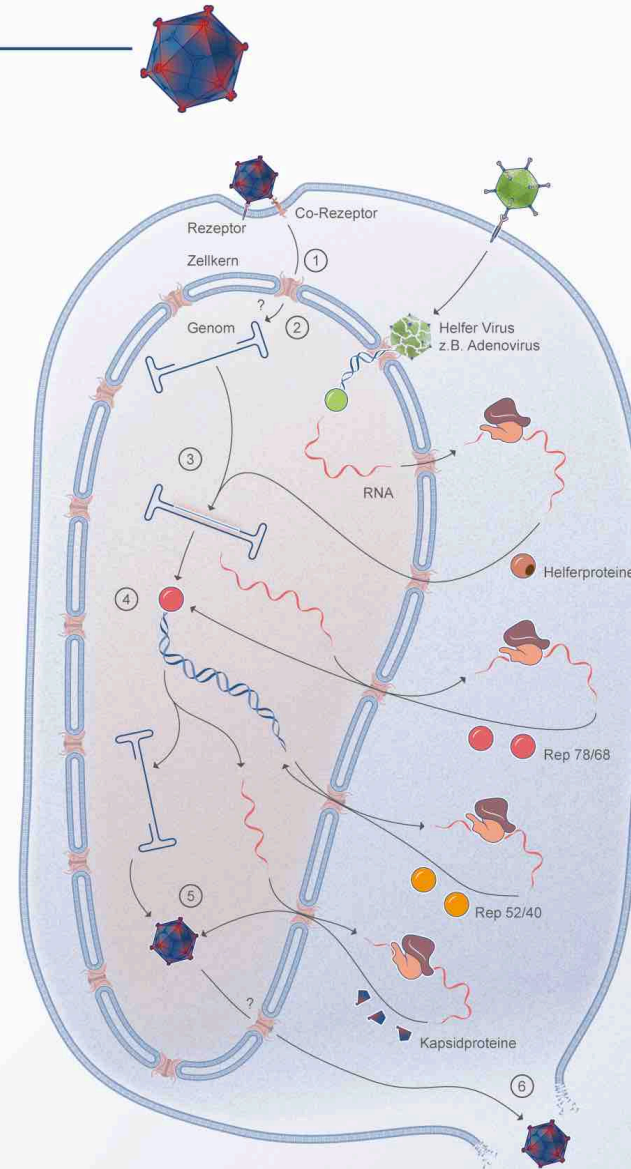
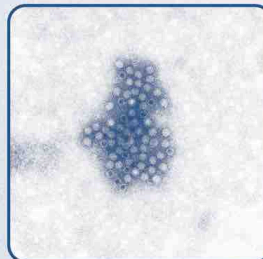
genomische DNA

Ø 16-26 nm
ikosaedral, unbehüllt

Adeno-assoziiertes Virus (AAV);
Humanes Parvovirus B19 (B19);
Canines / Bovines / Felines Parvovirus (CPV / BPV / FePV)

BEISPIELE

elektronenmikroskopische Aufnahme von AAV2 Partikeln

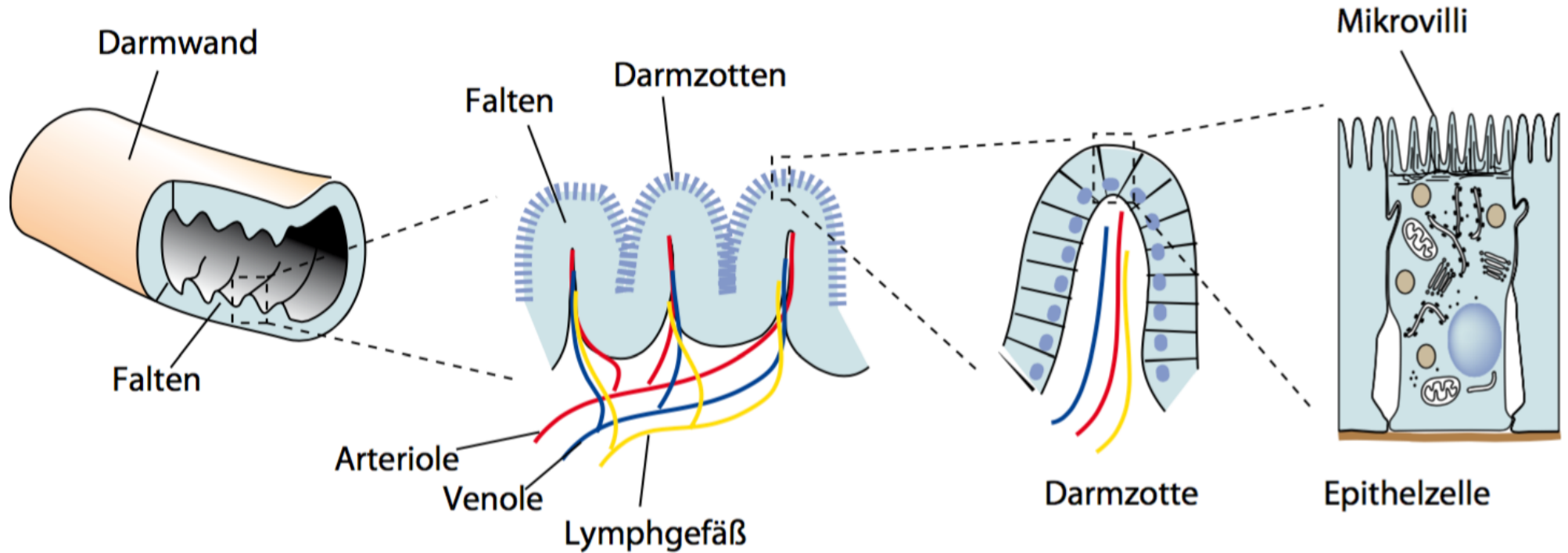


INFEKTIONSZYKLUS

Adeno-assoziiertes Virus 2 (AAV2)

aus Tobler et al., Appendix

Darm



Vergrößerung der Darmoberfläche durch Falten und Darmzotten

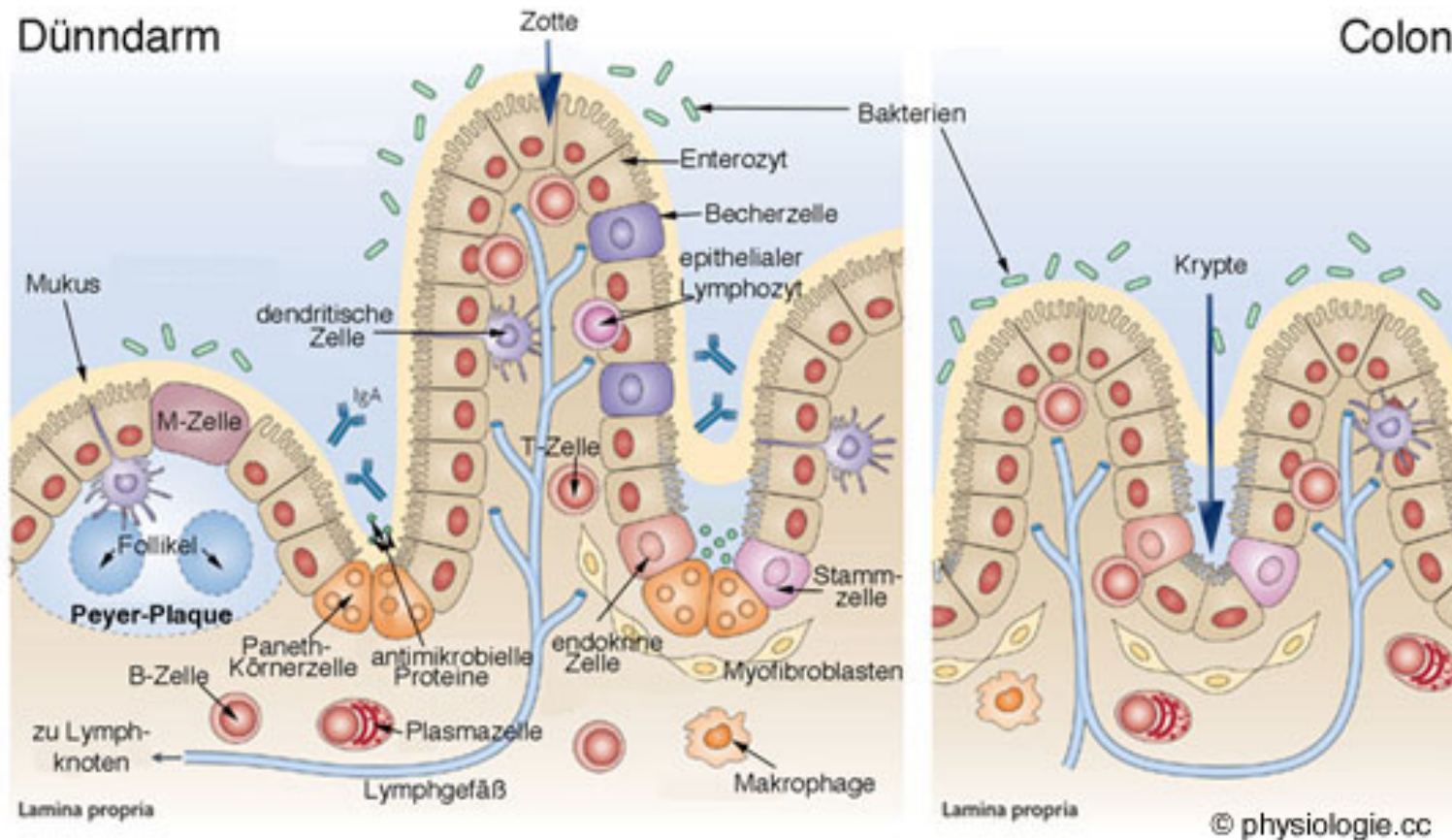
Hund	2-7 m	5x
Pferd	25-39 m	10x
Schwein	20-27 m	15x
Rind	33-63 m	20x
Schaf, Ziege	22-43 m	25x

Darmzotte

- Zotten und Krypten
- Vermehrung Enterozyten
- Reifung Enterozyten
- Peyer'sche Platten



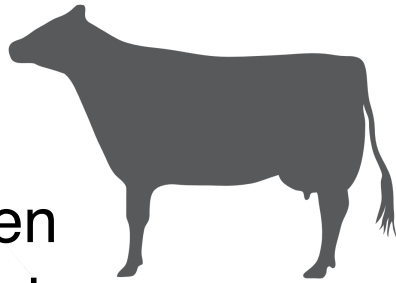
<http://flexikon.doccheck.com/de/Peyer-Plaue>



Leitsymptom Durchfall

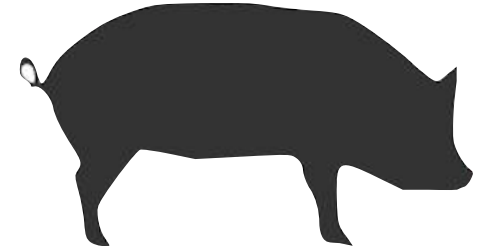
• Kalb

- Rotaviren
- Coronaviren
- Pestiviren (BVDV)
- Pneumoenteritis



• Ferkel

- Rotaviren
- Coronaviren (TGEV, PEDV)



• Mensch

- Rotaviren
- Adenoviren
- Noroviren



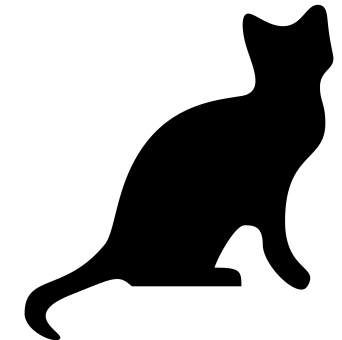
• Hund

- Parvoviren
- Paramyxoviren (Staupe)



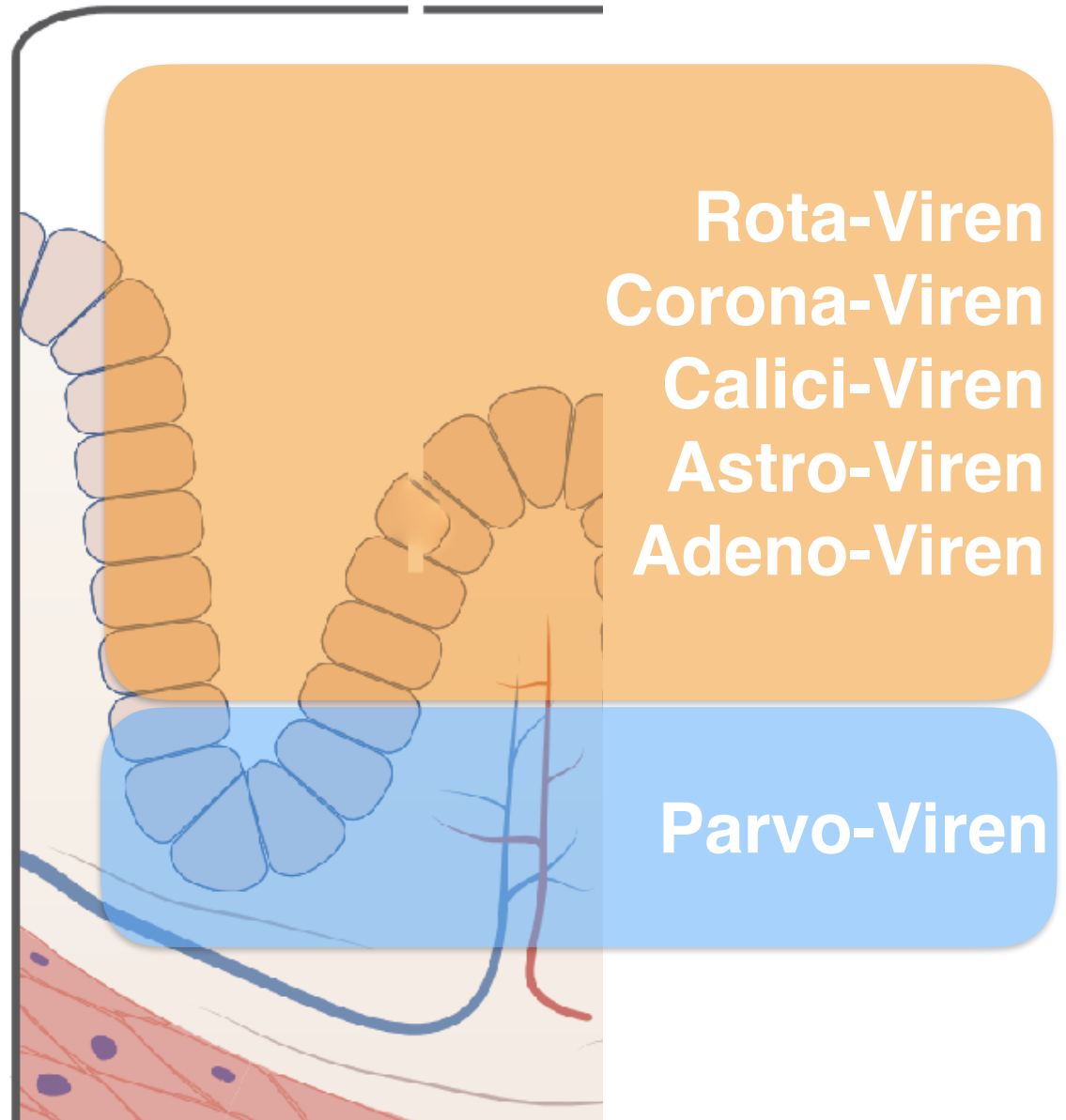
• Katze

- Parvoviren
- Coronaviren (FECV)

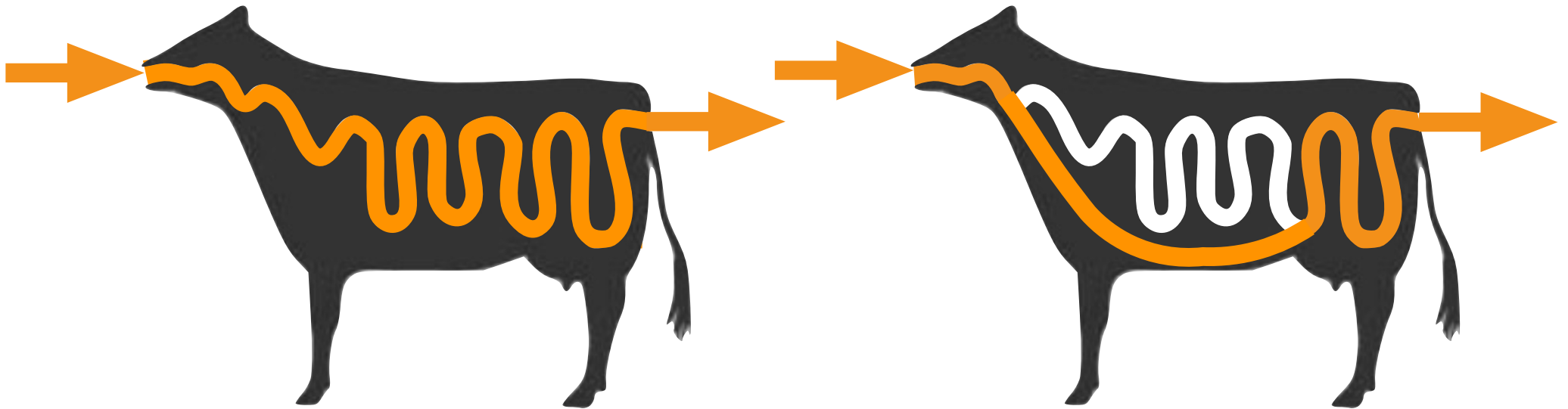


Virus-Infektion

- Zielzellen Viren
- Störung Na^+ Haushalt
- Nekrose Schleimhaut
- Zottenatropie
- Gestörte Digestion
- Gestörte Resorption
- Diarrhöe
- Dehydratation



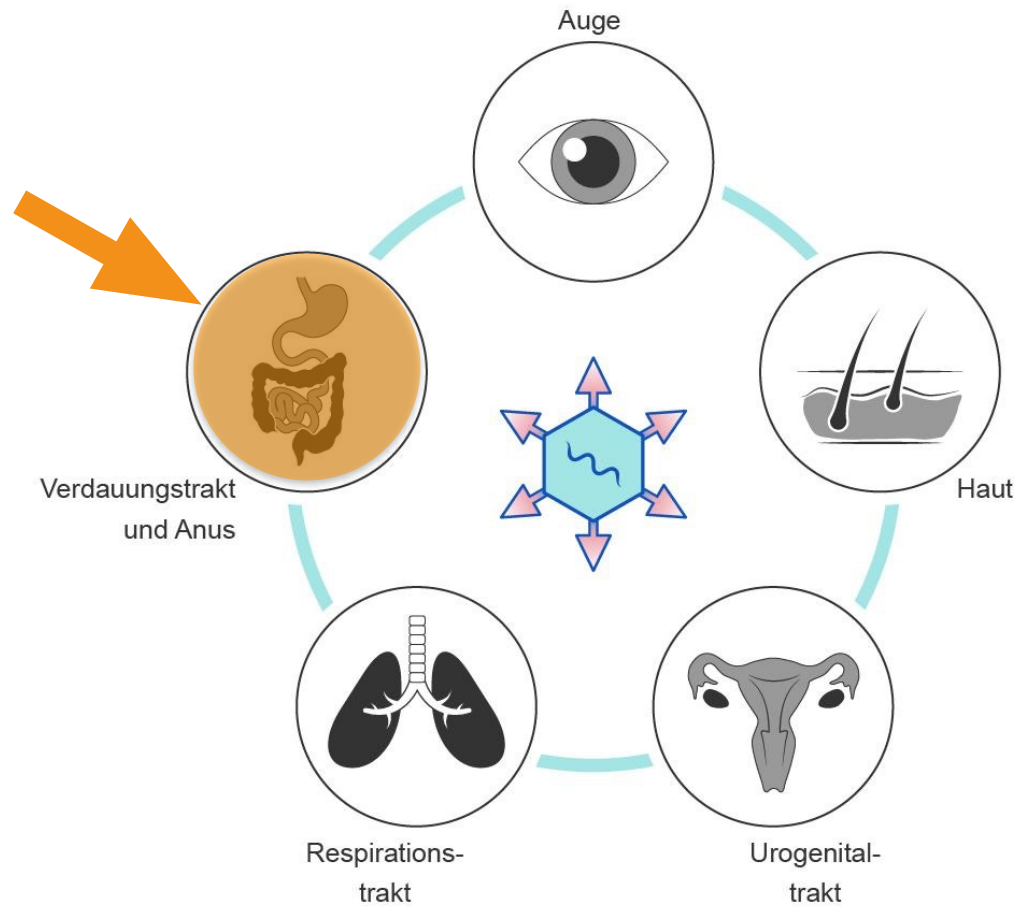
Unterschiede in der Pathogenese



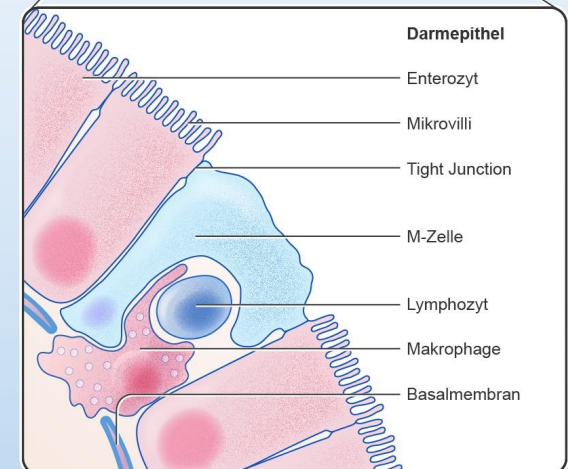
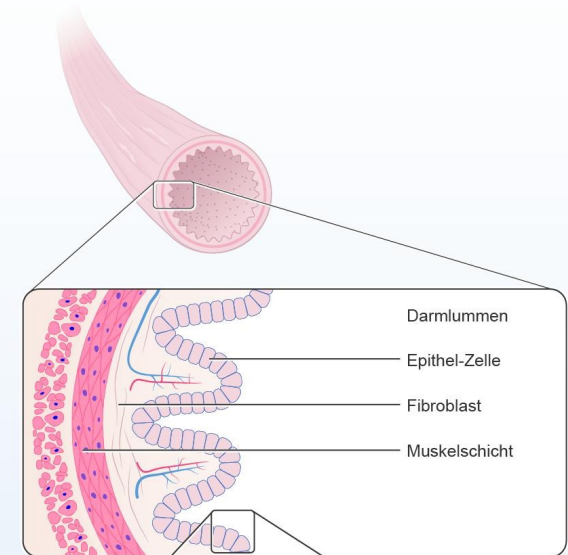
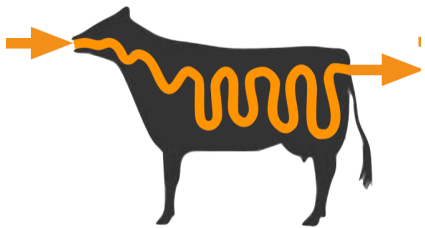
- **Primär**
 - via Magen

- **Sekundär**
 - via Blut

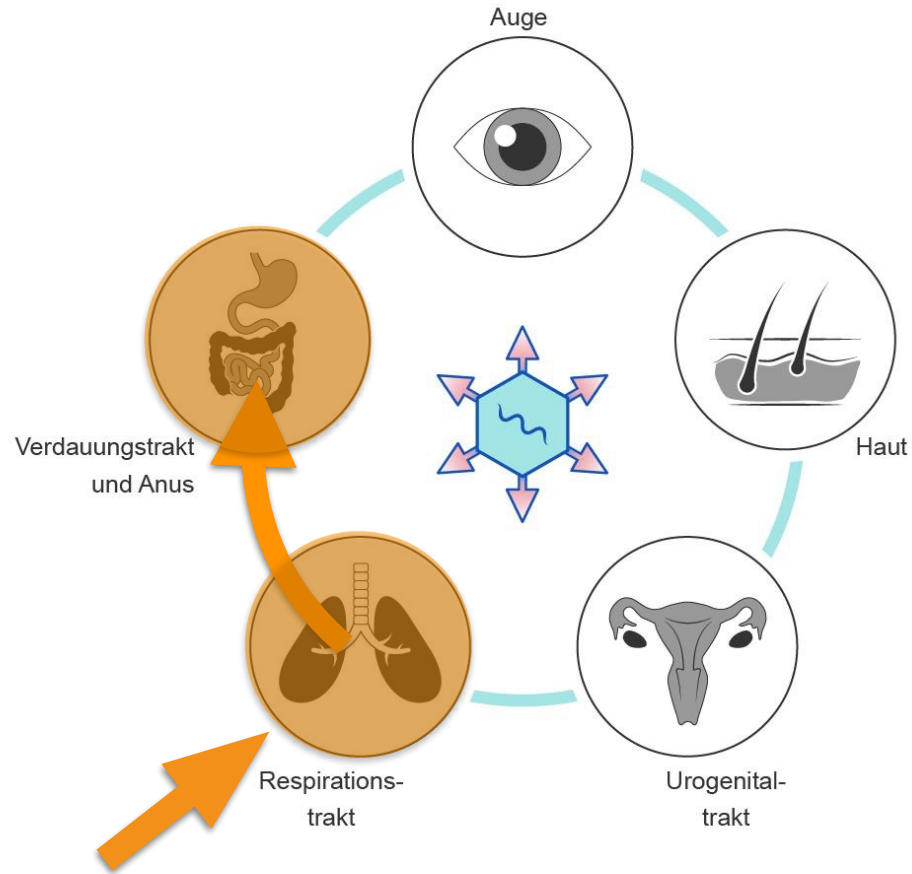
Zum Darm via Magen



- **M-Zellen**
- **Virus Eintitt**

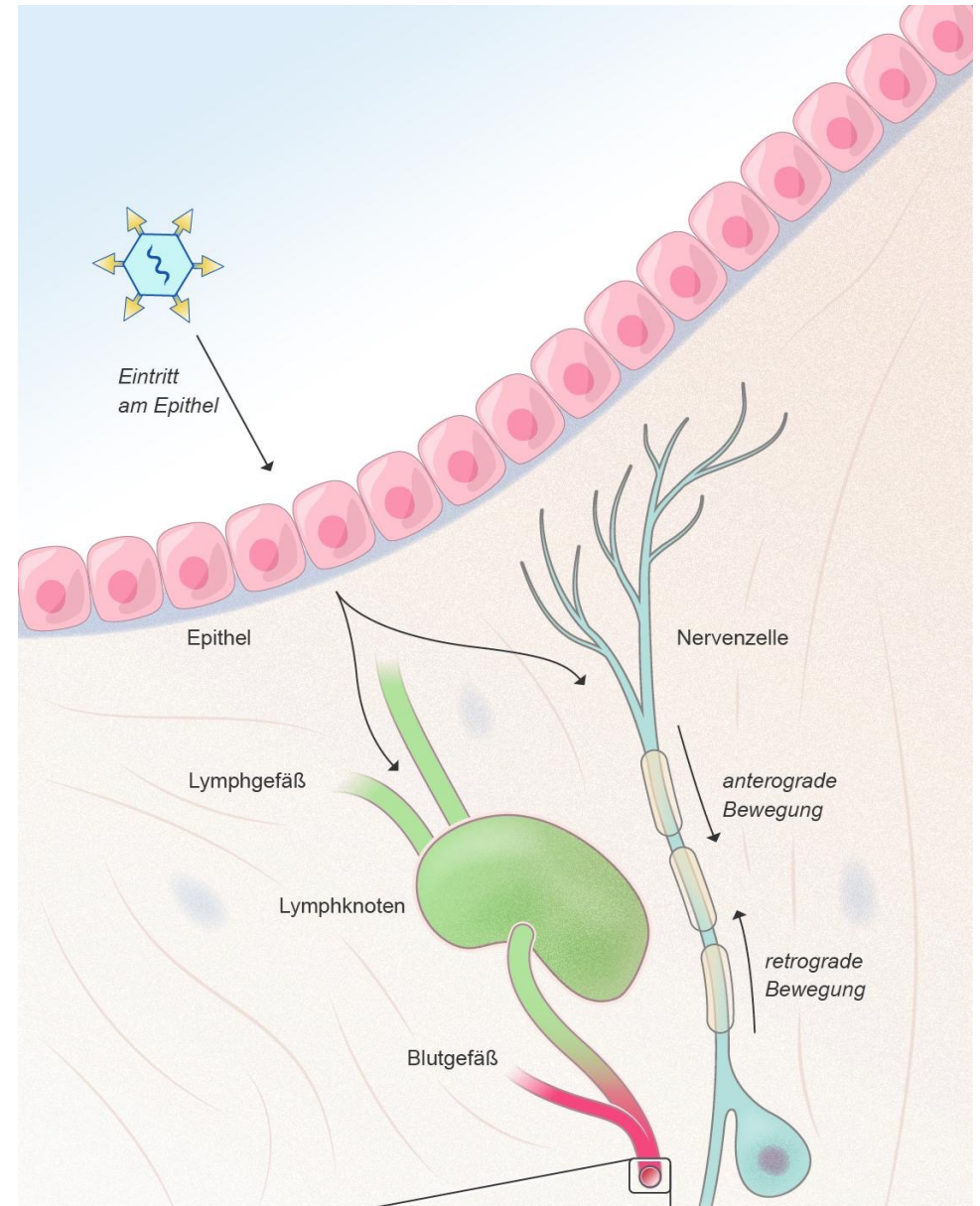


Zum Darm via Blut



- **Virämie**

- passive
- aktive



Virus Übertragung

- **Virus**

- Virusmenge / Virulenz
- Tenazität

- **Wirt**

- Immunstatus
- Empfänglichkeit

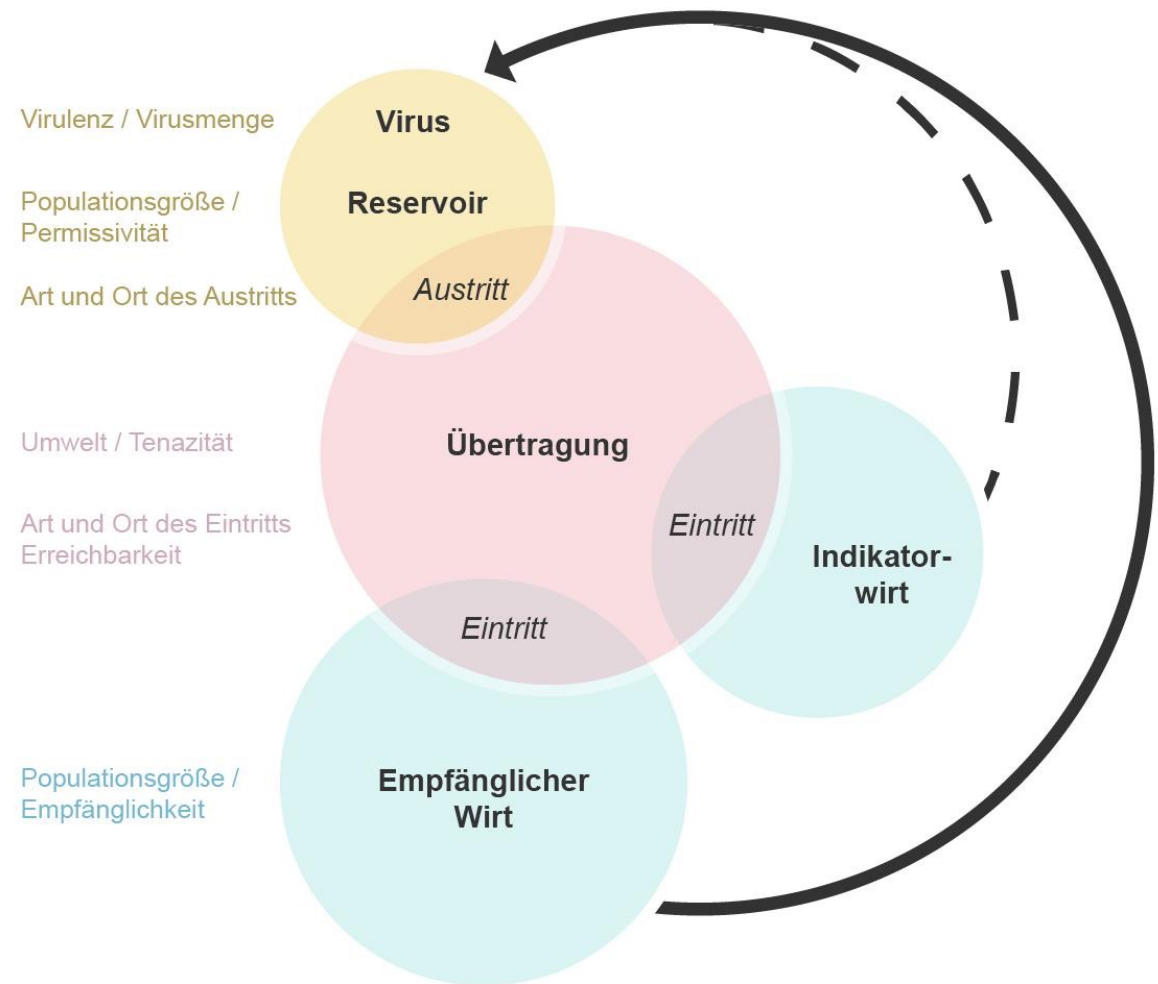


Abb. 10-1

Was tun????

- **Viren**

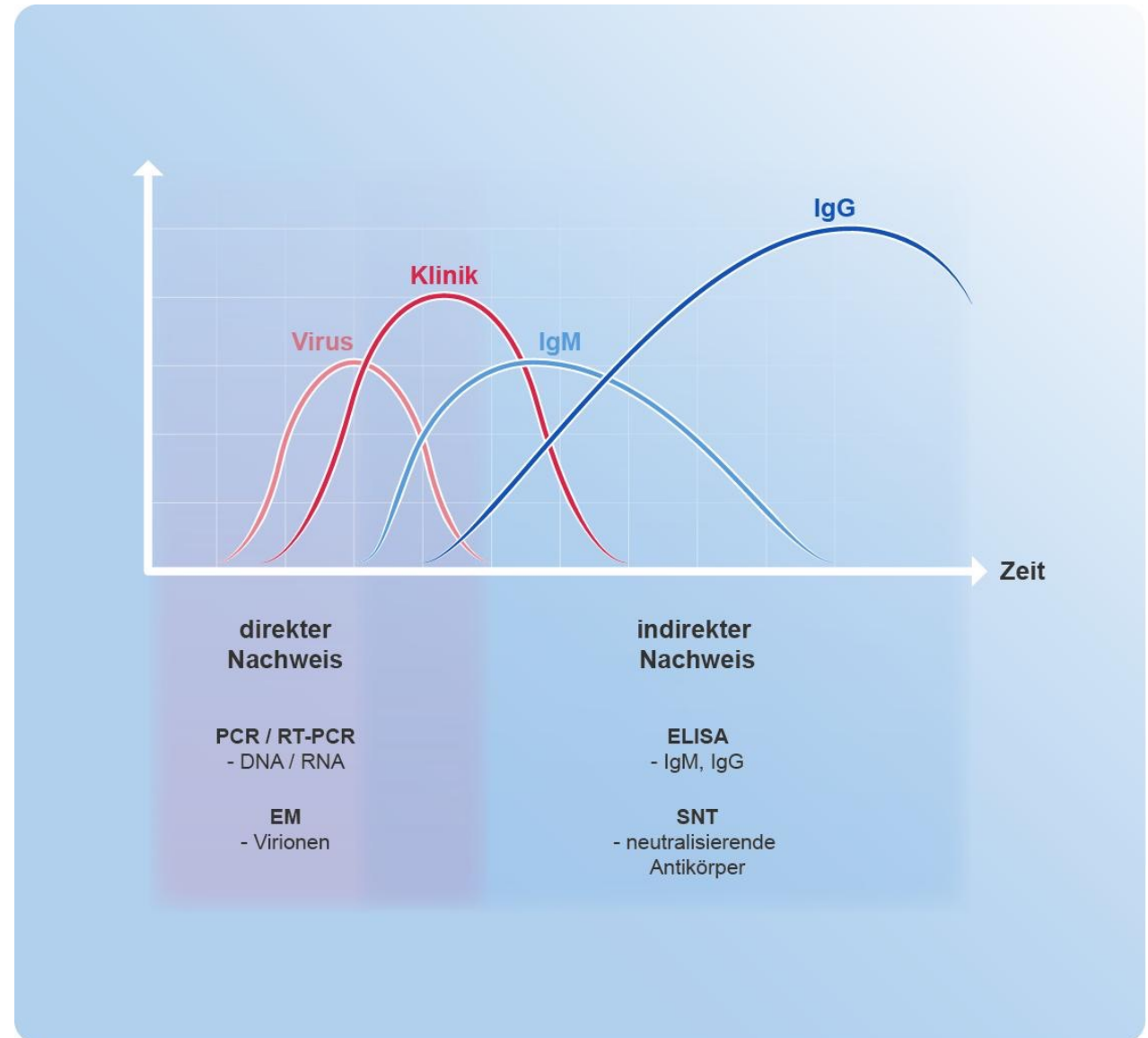
- Diagnostik
- Expositionsprophylaxe
 - Ansammlungen
 - Quarantäne
 - Desinfektion
- Immunprophylaxe
 - Kolostrum
 - Impfstoffe
- Behandlung

- **Bakterien**

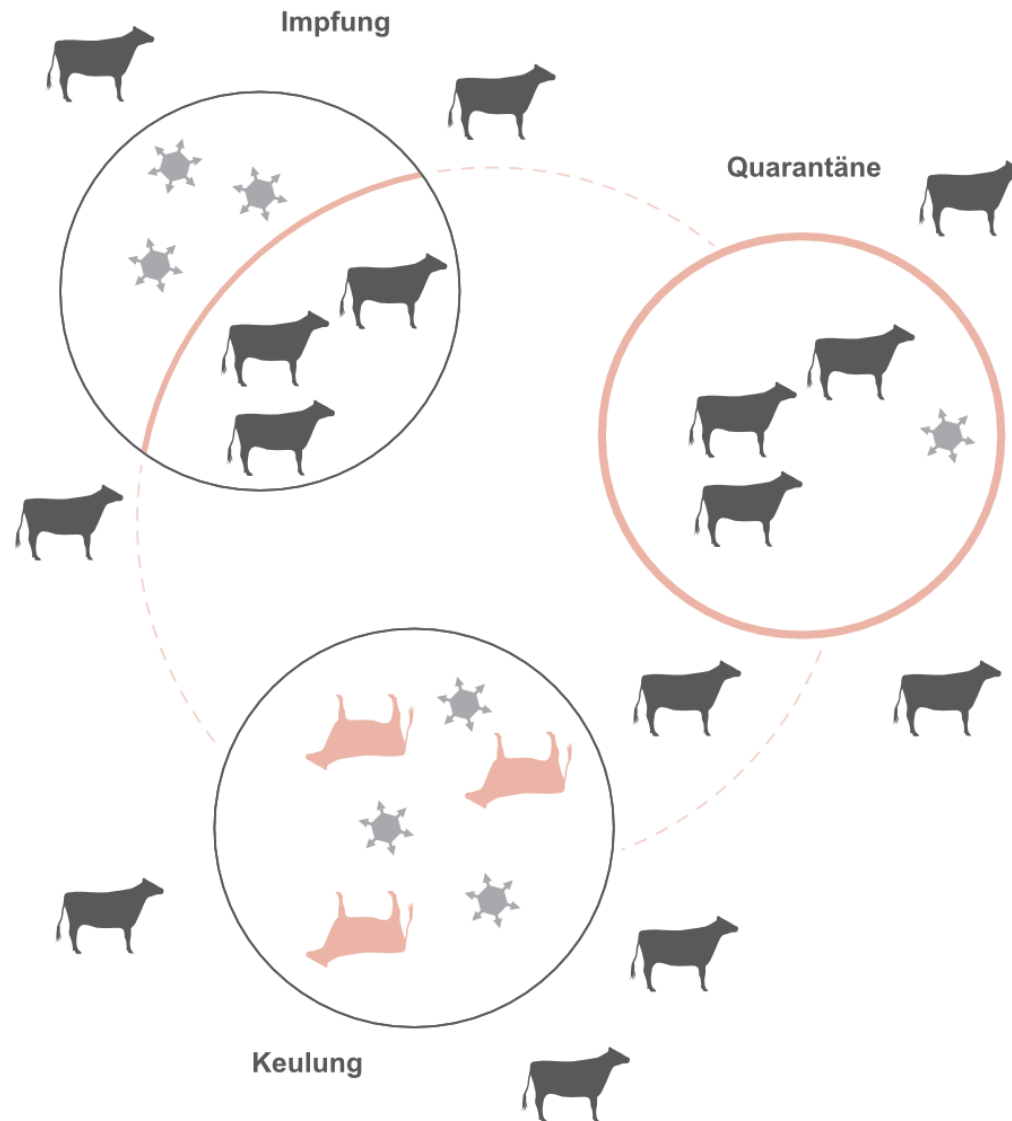
- Wir geben halt mal Antibiotika

Diagnostik

- **4 Kardinaleigenschaften**
 - Virion
 - Infektiosität
 - Antigenität
 - Genom



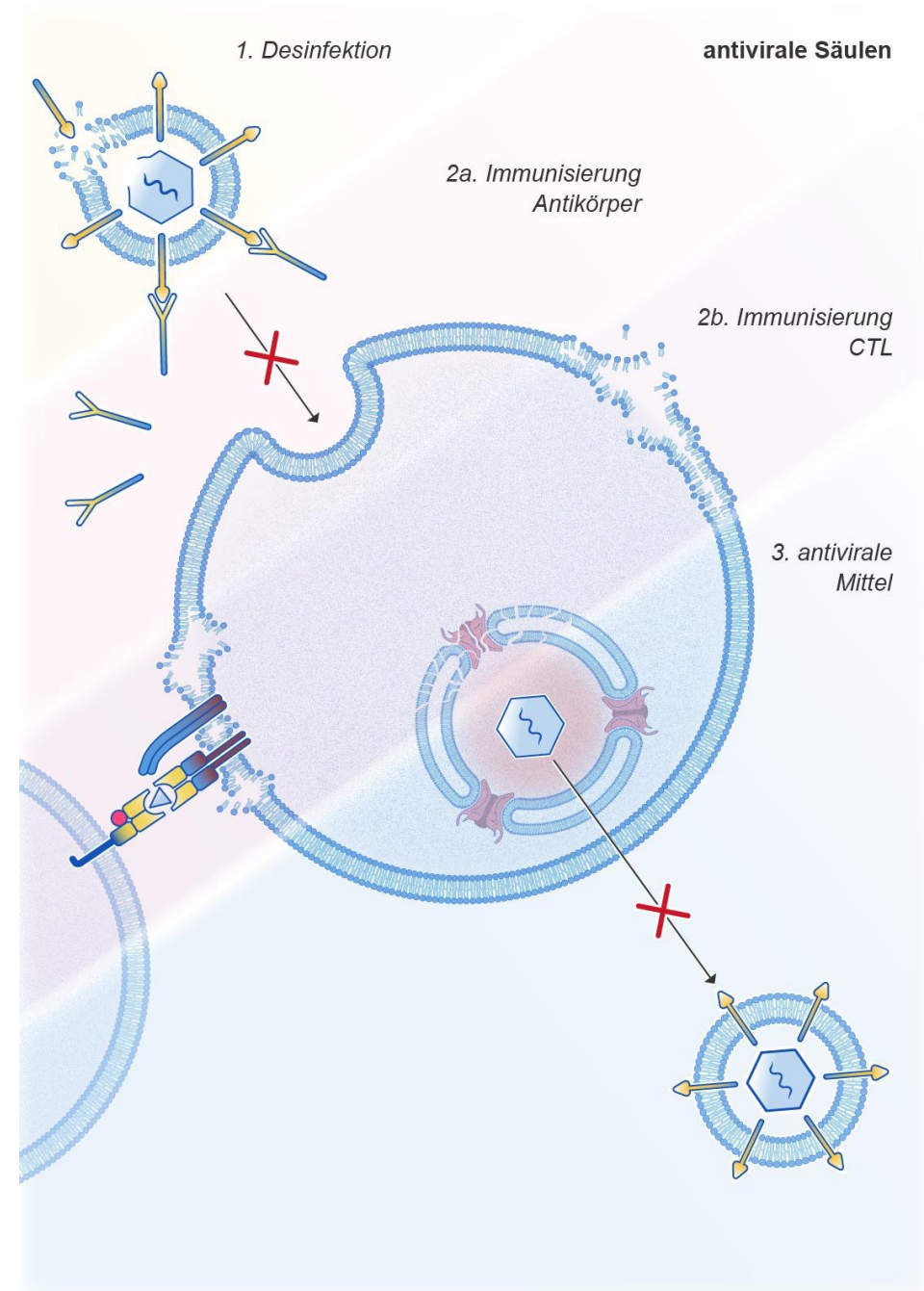
Expositionsprophylaxe

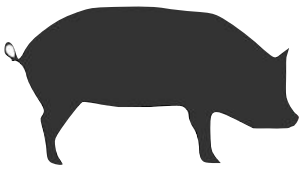


- **Quarantäne:** Isolation Virusträger / Verdächtige (Import / Export)

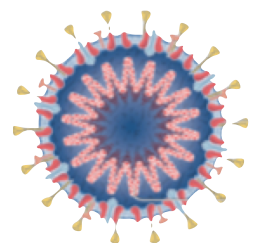
Die drei antiviralen Säulen

- **Desinfektion**
- **Immunisierung / Vakzinierung**
 - Maternale Immunität
Plazentatyp
 - Laktogene Immunität
Kolostrum und Muttermilch
 - Passive Immunisierung
Serum und Milch
- **Antivirals**





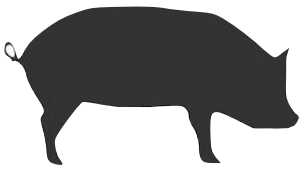
TGEV



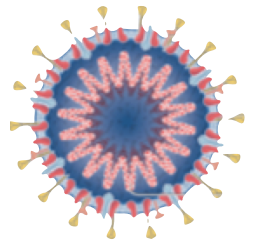
(Transmissible Gastroenteritis, Virusenteritis, Übertragbare Gastroenteritis)

- 1946 USA, 1985 Europa
- Inkubationszeit 18h-3d, Ausscheidung 2w (Winter eher)
- Mortalität altersabhängig (Ferkel: ~100%, Sauen: kurze Diarrhöe)
- hohe Tenazität: 24h bei 37°C -> 1:10, pH < 3 gut ertragen
- Vomitus, dünnflüssiger Kot -> Dehydrierung, meist kein Fieber
- orale Aufnahme, Magenpassage
- Affinität: Zotten -> Zottenatropie (Jejunum, Ileum)
- neue Zellen nicht wieder infizierbar
- von Kotproben ELISA oder RT-PCR
- Kolostrum wichtig! Vakzine nicht zugelassen.





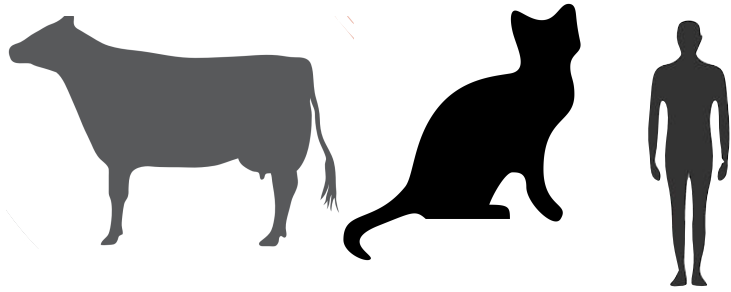
PEDV



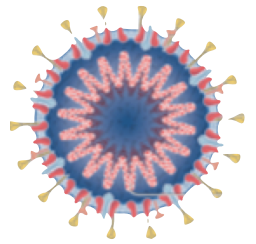
(Porzine epidemische Diarrhöe, Epidemische Virusdiarrh e)

- 1971 GB, 1978 Europa, 2013 USA
- nahe verwandt mit TGEV aber keine Kreuzreaktionen
- Mortalität altersabhängig (Ferkel: ~100%, Sauen: kurze Diarrhöe)
- orale Aufnahme, Magenpassage
- Zottenatropie, Infektion auch in Kolon-Enterozyten
- Schutz durch intestinale mukosale Immunität, Saugferkel IgA in Milch
- von Kotproben ELISA oder RT-PCR
- Stallhygiene, Kolostrum, Aldehyd-Desinfektionsmittel
- kein Impfstoff zugelassen

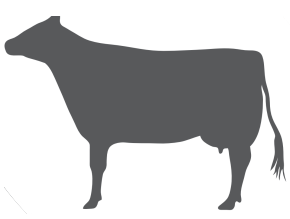




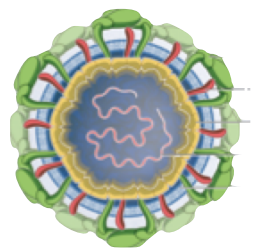
...andere Coronaviren



- Bovines Coronavirus (BCV):
Kälberdurchfall, Muttertierprophylaxe, Kolostrum
- Felines Enterales Coronavirus (FeCV):
Enteritis, Mutationen zu FIP?
- SARS: (severe acute respiratory syndrome)
Mensch, respiratorisch, Epidemie 2002, aus CN
- MERS: (middle east respiratory syndrome)
Mensch, respiratorisch, Epidemie seit 2012, in Nahost



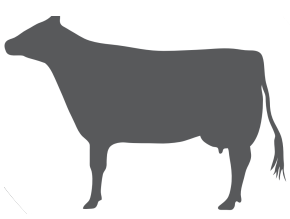
BVDV



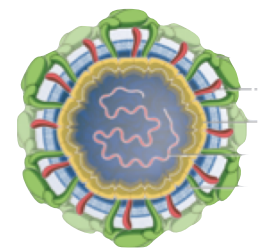
(Bovine Virusdiarrhöe Virus, Mucosal Disease)

- 1946 BVD/MD, 1959 BD
- Verbreitung (hohe Kontagiosität, immuntollerante Tiere)
- Wilde Wiederkäuer, Künstliche Befruchtung, Handel, Tierarzt)
- in CH staatlich bekämpft (80% -> ~0%)
- meist subklinisch, selten hämorrhagisch (petenchiäle Blutungen)
- Muosal disease von persistent infizierten 1 bis 2 Jahre alten
- Infektion oronasal, Vermehrung in lymphoretikulären System (Tonsillien)
- Lymphknoten -> Virämie (Ausscheidung über Nasensekret)
- Diagnostik mit Lymphozytenfraktion mit RT-PCR, ELISA
- Expositionsprophylaxe



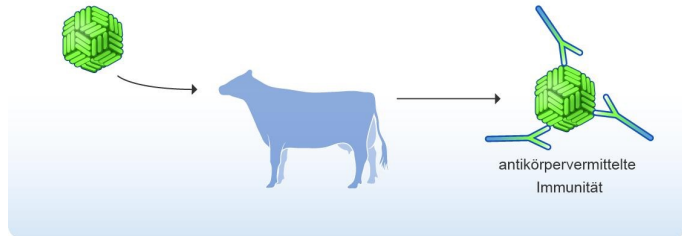


BVDV

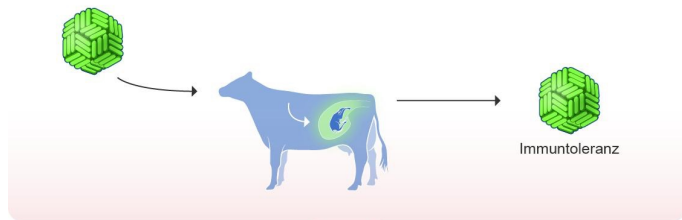


- 0 - 30 dpc: Resorption
- 30 - 120 dpc: Immuntolleranz^{ncp} / Abort^{cp}
- 120 - 150 dpc: Missbildung, Abort, Totgeburt
- 150 - 270 dpc: prä/post natale Serokonversion

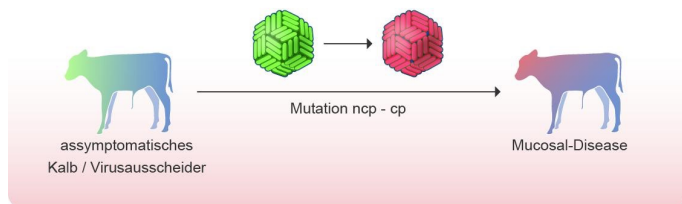
A. Infektion mit cp oder ncp BVDV



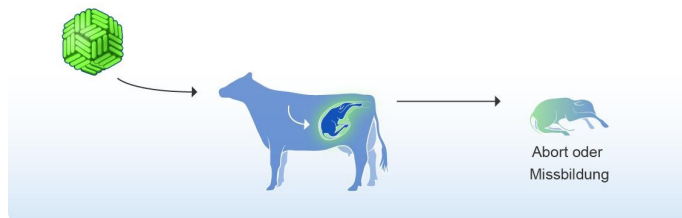
B.1. vertikale Infektion des Fötus mit ncp BVDV (30. - 120. Tag der Trächtigkeit)



B.2. persistente Infektion

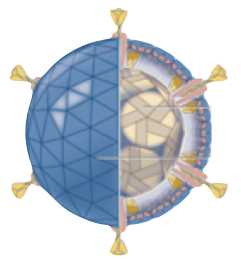


C. vertikale Infektion des Fötus mit ncp Virus-Stamm (> 120. Tag der Trächtigkeit)

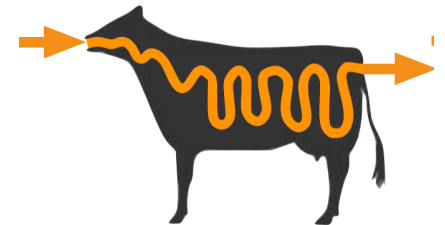


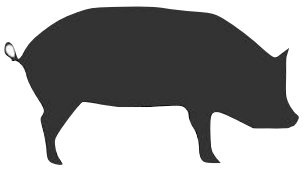


Rotavirus (Mensch)

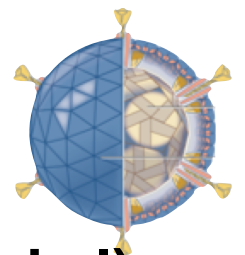


- 600'000 Toderfälle / Jahr (Kleinkinder > 5 Jahre)
- dsRNA segmentiertes Genom
- Serotyp A: Mensch, Rind, Schwein, Geflügel
- Serotyp B, C: Säuglinge
- Serotyp E: nur Schwein
- Serotyp D, F, G: Geflügel





Rotavirus (Schwein)



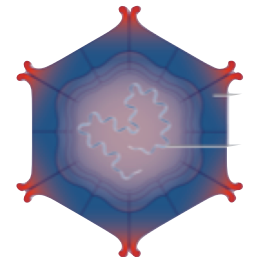
(Neonataler Ferkeldurchfall, Zweiwochendurchfall der Sauferkel)

- häufig inapparent, v.a. Mischinfektionen E.coli
- Schwein Serogruppen A-C, E
- hohe Tenazität (monatelang in Wasser und Kot), bis 10^{10} Partikel/ml
- 10. bis 20. Lebenstag: hellgelber, wässriger, z.T. paströser Durchfall
- 16 bis 24hpi Zerstörung Zottenspitzen (-> Maladsorption)
- Unverdautes in Dickdarm, Flüssigkeit im Lumen
- Nachweis aus Kot mit ELISA, RT-PCR, EM
- Impfstoff nicht zugelassen
- Kolostrum mit sIgA
- Impfung gegen Ende der Tragzeit
- Differentialdiagnose: E.Coli, TGEV, PEDV



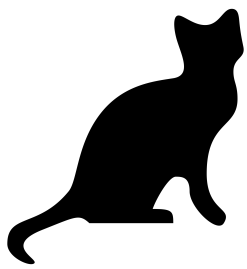


Parvo-Virus (Hund)



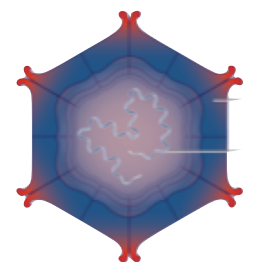
- CPV-1 subklinisch
- CPV-2 hämorrhagische Enteritis, Fieber, Vomitus (Welpen)
- Dehydrierung -> Tod (2 dpi), Lymphopenie, Myokardschäden -> Herztod
- hochkontagiös (< 1000 infektiöse Einheiten), oronasal
- mitotische Zellen in Nasen-, Rachen-, Tonsillien-Epithel
- Virämie (an Blutzellen oder frei) -> Lymphorgane, Knochenmark
- in Darm (hämatogen: Lymphozyten, Peyer'sche Platten)
- protektive maternale Ab
- Diagnostik mit Kot, Rektumtupfer (PCR, Immunchromatographie, ELISA)
- Vakzinierung 8. und 16 Lebenswoche (attenuierter Lebendimpfstoff)
- Hygiene





Parvo-Virus (Katze)

(Panleukopenie, Katzenseuche, Katzenstaupe)



- häufig tödlich (6w bis 4m alt)
- blutiger Durchfall, Fieber, Erbrechen, verminderte Blutleukozyten
- oronasale Aufnahme (Epithelien Nasen-Rachen-Raum, Tonsillien)
- bis zu einwöchige, hochgradige Virämie (bis 10^9 Partikel/g Kot)
- Infektion von mitotisch aktiven Zellen (Lymphe, Darm, Knochenmark)
- Knochenmarkinfektion führt zu Leukopenie
- Diagnostik aus Kotprobe, Rektaltupfer (Schnelltest, EM, PCR)
- Tod- und Lebendimpfstoff (Kombination mit Calici- und Herpes-Virus)
- Problematik bei hohem Teirdurchsatz in Zuchten
- Infektion von Föten über Uterus -> Fruchtbarkeitsstörung





Staupen-Virus

- Familie: Paramyxoviridae, Genus: Morbillivirus (Masern, Rinderpest)
- seit 200 Jahren bekannt
- Canidae, Marderartige, Kleinbären, Panda, Grosskatzen, Robben
- hochgradig kontagiös, multisystemisch, niedere Tenazität
- Tröpfcheninfektion oroasal, 3-9 dpi Leukozytenvirämie (Immunsuppression)
- Replikation in Respirationstrakt -> Makrophagen, B- und T-Zellen
- Milz, Tymus, Lymphknoten, Knochenmark, Lamina propria
- Diagnostik: Antigen in Konjunktiva, Tonsillarepithel, RT-PCR in Leukozyten
- Attenuierter Lebendimpfstoff (vor 8. und 16. Lebenswoche, alle 3 Jahre)
- Virus weit verbreitet -> Ausrottung nicht möglich
- nicht primär enterotrop



Zusammenfassung

- Viren sind biologische Partikel, welche ein Programm zur eigenen Vervielfältigung in Zellen in sich tragen
- Viren kommen auf zwei verschiedenen Wegen in den Darm via Magen (Rota-Viren, TGEV) – via Blut (Parvo-Viren, Staupe)
- Viren können den Darm direkt schädigen oder indirekt Symptome einer Darmerkrankung verursachen
- Gute Behandlungs- und Prophylaxe Massnahmen sowie Prognosen sind abhängig von der korrekten Diagnose