

# Eine neue Gruppe gastrointestinaler Viren ("Toroviridae")

Autor(en): **Weiss, Marianne**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **129 (1987)**

PDF erstellt am: **25.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-590186>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Eine neue Gruppe gastrointestinaler Viren («Toroviridae»)<sup>1</sup>

Marianne Weiss<sup>2</sup>

### I. Einleitung

Diarrhöen, besonders auch die neonatalen, sind weltweit bei Mensch und Tier ein noch weitgehend ungelöstes Problem. Die Beteiligung von Viren bei nicht bakteriellen Durchfallerkrankungen war beim Menschen zum Beispiel schon 1931 vermutet worden [9], doch blieb die Suche nach viralen Erregern, die für Durchfälle verantwortlich gemacht werden konnten, lange Zeit wenig erfolgreich. Auch während der 50er und 60er Jahre, die mit der neuentwickelten Zellkulturtechnik die Entdeckung zahlreicher anderer Viren brachten, wurden keine grossen Fortschritte erzielt. Der Durchbruch erfolgte erst in den 70er Jahren, als das Elektronenmikroskop zum Nachweis von Viren bei Diarrhöen eingesetzt wurde und sich herausstellte, dass viele der gastrointestinalen Viren sich nur schlecht oder gar nicht auf Zellkulturen propagieren lassen. In den letzten 15 Jahren sind Viren verschiedener Familien bei enteralen Infektionen gefunden worden. Für einige dieser Viren ist erwiesen, dass sie Durchfallerkrankungen auszulösen vermögen (z. B. Coronaviren, Rotaviren); für andere dagegen ist die Bedeutung beim Zustandekommen von Diarrhöen bei verschiedenen Species noch ungeklärt (z. B. Astroviren, Caliciviren). In letzter Zeit sind vor allem gastrointestinale Viren entdeckt worden, die zwar bezüglich Morphologie und chemischer Zusammensetzung weitgehend mit bekannten Virusfamilien übereinstimmen, sich aber antigenetisch unterscheiden (z. B. atypische Rotaviren, verschiedene Corona- und «Corona-like»-Viren).

Bei einer Gruppe neuer enteraler Viren von Rind, Pferd und Mensch, deren Vertreter oberflächlich betrachtet zwar im Elektronenmikroskop auch Ähnlichkeiten mit Coronaviren zeigen können, hat eine genaue Analyse jedoch ergeben, dass sie sich in ihren Eigenschaften von allen bekannten Virusfamilien unterscheiden. Es wurde deshalb vorgeschlagen, sie in eine neuzuschaffende Familie «Toroviridae» einzugliedern. Mit seroepidemiologischen und klinischen Untersuchungen wurde versucht, die Verbreitung dieser neuen Virusgruppe und ihre Bedeutung für die Veterinärmedizin abzuklären.

### II. Die Vertreter der Toroviren

1972 wurde aus einem Rektalabstrich eines Pferdes, das mit einer Enteritis in der Pferdeklunik des Tierspitals in Bern stand, ein Virus isoliert. Das Virusisolat, das später

<sup>1</sup> Die das Bernvirus betreffenden Resultate entstammen der an der veterinär-medizinischen Fakultät Bern eingereichten Habilitationsschrift der Autorin. Arbeit teilweise unterstützt vom Schweiz. Nat. Fonds Projekt-Nr. 3.969-0.78

<sup>2</sup> Adresse: Postfach 2735, CH-3001 Bern

den Namen Bernvirus (BEV) erhielt, konnte mit keinem der in der Routinediagnostik verwendeten Antiseren gegen bekannte Pferde-viren neutralisiert und keiner Virusfamilie zugeordnet werden [15].

Eine antigene Verwandtschaft besteht jedoch mit einem gleichfalls nicht klassierbaren Rindervirus, dem Bredavirus (BRV), das *Woode und Mitarbeiter* 1982 als Erreger von Kälberdiarrhöen in den USA beschrieben haben [20]. Das erste Bredavirus (Breda 1) war 1979 während eines akuten Ausbruches von neonataler Diarrhoe in einem Rinderbestand in Breda (Iowa, USA) isoliert worden. Weitere Bredaviren wurden in einem colostrumfrei aufgezogenen Kalb in Iowa [21], beziehungsweise bei 5–6 Monate alten Kälbern mit Durchfall in Ohio gefunden [14]. Diese beiden Isolate bilden zusammen einen zweiten Serotyp des Bredavirus (Breda 2) [21, 23].

1983 beschrieben *Moussa und Mitarbeiter* ein morphologisch ähnliches Virus (Lyon-4-Virus), das sie bei einem Rind mit Diarrhoe im Département Nièvre (Frankreich) nachgewiesen hatten [10]. Dieses Lyon-4-Virus erwies sich in Serumneutralisations- und ELISA-Tests sowie in der indirekten Immunofluoreszenz als antigenetisch verwandt mit dem Bern-Virus [4, 15].

Virale Partikel mit einer den Bern- und Bredaviren vergleichbaren Morphologie wurden in Birmingham (England) und Bordeaux (Frankreich) in Stuhlproben von Kindern und Erwachsenen, die an einer Gastroenteritis litten, entdeckt [1]. Diese Viren reagierten in der Immunelektronenmikroskopie mit Antiseren gegen Bern- bzw. Bredaviren. Dies ist ein Hinweis, wenn auch nicht Beweis, für ihre mögliche Zugehörigkeit zu den Toroviren.

Die Gruppe der Toroviren umfasst damit gegenwärtig Viren von 3 verschiedenen Species, die alle in Zusammenhang mit Durchfällen gefunden worden sind. Serologische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Entdeckung ähnlicher Viren auch bei anderen Species zu erwarten ist [16].

### III. Torovirusinfektionen und Seroepidemiologie

#### 1. Natürliche und experimentelle Infektionen mit Toroviren

##### a) Natürliche Infektionen

*Rind:* Das erste BRV wurde in einer Rinderherde in Iowa isoliert, in der seit mindestens 3 Jahren Probleme mit neonatalen Durchfällen bestanden hatten [20]. Die Mortalität war vor allem bei kaltem Wetter erhöht. Während einer Untersuchungsperiode im Frühjahr 1979 erkrankten von den ersten 69 im Stall geborenen Kälbern 39 an Diarrhoe, wobei die Durchfälle im Durchschnitt am 3.–5. Tag (2.–20. Tag) post partum auftraten. Das Krankheitsbild war meist schwer; 6 der Kälber starben. Bei den später auf der Weide geborenen Kälbern erkrankten 12 von 30 Tieren und 3 davon starben 3–5 Tage nach Krankheitsbeginn. Die zuletzt geborene Gruppe von 29 Kälbern blieb gesund. Bei 14 der erkrankten Tiere konnte das BRV mit einer Hämagglutinationshemmung, bei 11 im Elektronenmikroskop (Negativkontrastverfahren) nachgewiesen werden. Die Faeces von 2 Kälbern enthielten Rota- beziehungsweise Coronaviren; bei einem Tier waren alle 3 Erreger vorhanden.

Das Ohio-Isolat von BRV Typ 2 hingegen wurde in Kotproben von 5–6 Monate alten Kälbern entdeckt, die aus einem Händlerstall stammten und gleichzeitig auch Rotaviren ausschieden [14].

Das Lyon-4-Virus wurde bei einem Tier aus einer Herde von 20 Rindern gefunden. 3 der 15–18 Monate alten Tiere starben nach einer siebentägigen Krankheit mit Fieber und stark wässrigem Durchfall [10, 11].

*Pferd:* Beim Pferd konnte bis dahin nur ein einziges Mal ein Torovirus isoliert werden. Das Virus war in einem Rektalabstrich eines Tieres enthalten, das an einer Enteritis litt und eine Woche nach der Probenentnahme starb [15]. Eine gleichzeitig nachgewiesene Salmonella lilla wurde damals als krankheitsverursachendes Agens betrachtet. Inwieweit das Virus ursächlich an der Krankheit und am Tode dieses Tieres beteiligt gewesen war, liess sich nicht mehr ermitteln. Bei einer Herde von 20 7 bis 11 Monate alten Fohlen konnte eine gleichzeitige Infektion aller Tiere mit BEV oder einem antigenetisch sehr nah verwandten Virus durch den Nachweis einer Serokonversion festgestellt werden. Krankheitssymptome wurden dabei keine bemerkt [16].

*Mensch:* Virale Partikel, die den Toroviren gleichen, wurden in Stuhlproben von 20 Kindern und Erwachsenen mit Durchfällen aus Birmingham (England) und Bordeaux (Frankreich) gesehen [1]. Die meisten dieser Patienten waren Kinder von weniger als 5 Jahren. Es konnten keine anderen Viren oder enteropathogene Bakterien bei diesen Erkrankungen entdeckt werden. Auch hier wurde lediglich festgestellt, dass diese viralen Partikel bei den Durchfällen anwesend waren; ein kausaler Zusammenhang zwischen Krankheit und Toroviren konnte jedoch nicht bewiesen werden.

## b) Experimentelle Infektionen beim Rind

Kotproben, die BRV 1 enthielten, wurden niedertourig zentrifugiert und durch bakteriendichte Filter filtriert [20]. Diese grob gereinigten Präparate erhielten gnotobiotische oder colostrumfrei aufgezogene Kälber im Alter von 4 Stunden bis 8 Tagen oral verabreicht. Alle 8 infizierten Tiere schieden während 3–4 Tagen in den Faeces BRV aus. 4 Tiere zeigten schwere Krankheitssymptome.

4 von 5 mit dem Ohio-Isolat (BRV Typ 2) im Alter von 3–41 Tagen oral infizierte Gnotobioten entwickelten 3–5 Tage nach Infektion milde Durchfälle und schieden während weiteren 4–6 Tagen grosse Mengen Viren aus. Alle 5 mit Colostrum gefütterten Tiere, die 12–47 Tage post partum infiziert worden waren, zeigten ebenfalls milde Diarrhöen [14].

Bei einer Serie von experimentell mit BRV 2 (Iowa-Isolat) infizierten gnotobiotischen Kälbern traten Mischinfektionen von BRV mit Rota- beziehungsweise Astroviren auf [22]. Sowohl die Kombination BRV mit Rotaviren als auch BRV mit Astroviren zusammen löste schwere Durchfälle aus, wobei das gleiche Astrovirus allein keine Krankheitssymptome hervorzurufen vermochte, wohl aber ein reines BRV-Präparat.

## 2. Klinische Symptome

Als klinische Symptome wurden profuse wässrige Durchfälle beschrieben. Die Kotproben waren von grüngelber Farbe und enthielten Schleim. In schwereren Fällen

resultierte eine Dehydrierung; die Tiere waren unfähig zu stehen und zum Teil anorektisch und apathisch. Temperaturen bis 40°C wurden gemessen [20, 23].

### 3. Pathologie und Histologie

#### a) Pathologische Anatomie

Die pathologische Untersuchung des Pferdes, bei dem das BEV zusammen mit einer *Salmonella lilla* isoliert worden war, ergab eine pseudomembranöse Enteritis sowie miliare Granulome und Nekrosen in der Leber [15]. Alle übrigen Daten zur Pathologie und Histopathologie von Toroviren wurden an BRV-infizierten Kälbern gewonnen [2, 12, 20, 23]. Im Darm wurden Veränderungen im mittleren und caudalen Teil des Jejunums, im Ileum und im Colon festgestellt. In diesen betroffenen Darmabschnitten liess sich das Virus mit indirekter Immunofluoreszenz oder durch Darstellung im Elektronenmikroskop (Schnittpräparate) nachweisen, nicht aber in den unveränderten Teilen des Darmsystems. 26 h p.i. waren bereits eine grosse Zahl von Zellen im mittleren und proximalen Jejunum infiziert; die Infektion scheint sich von da aus später auf die hinteren Darmabschnitte auszudehnen.

#### b) Lichtmikroskopie

Die Läsionen bestehen in einer Atrophie der Villi, häufig mit Fusion benachbarter Villi, sowie in Nekrose der Epithelzellen von Villi und Crypten. Befallen sind sowohl die absorptiven Zellen der Villi als auch die epithelialen Zellen (Dome-Epithel) über den Lymph-Follikeln (Peyer'sche Platten) einschliesslich der lymphoepithelialen M-Zellen. Vor allem im oberen Drittel der Villi finden sich stark vakuolisierte und aufgetriebene absorptive Zellen, die ins Darmepithel abgestossen werden. Die Veränderungen im Darmepithel sind begleitet von einer akuten entzündlichen Reaktion in der Lamina propria der befallenen Villi, die durch eine zelluläre Infiltration, Oedem und geringfügige Kapillarveränderungen ausgezeichnet ist [2, 12, 20, 22].

#### c) Elektronenmikroskopie

In infizierten Zellen ist der Golgi-Komplex vergrössert und beidseitig von zahlreichen Vesikeln umgeben. Auffällig sind Autophagolysosomen, die neben Zelltrümmern auch Viren und Virusbestandteile enthalten. Die Zelloberfläche ist unregelmässig geformt und zeigt verkürzte Mikrovilli (2, 12, 20, 22).

### 4. Seroepidemiologie

#### a) Antikörper bei Pferd und Rind

BEV und BRV sind bis jetzt nur in einigen wenigen Fällen gefunden worden. Serologische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass es sich dabei nicht um selten auftretende Viren handeln kann; sie scheinen vielmehr in Pferde- und Rinderpopulationen weit verbreitet zu sein [16]. In 81% von 501 zufällig ausgewählten Pferdeseren aus der

Schweiz konnten Antikörper, die das BEV neutralisierten, nachgewiesen werden. Ebenso waren 86% der Rinderseren ( $n = 129$ ) in der Seroneutralisation (SNT) mit BEV positiv. Der Nachweis von neutralisierenden Antikörpern gegen BEV in einer kleineren Anzahl von Pferde- und Rinderseren aus dem Ausland zeigte, dass BEV oder antigene-tisch verwandte Viren auch in anderen europäischen Ländern und in den USA verbreitet sind. 8 von 11 Pferdeseren aus Deutschland und 24 von 38 aus den USA enthielten neutralisierende Antikörper; 10 von 28 Proben aus Südfrankreich sowie 12 von 16 aus den USA erwiesen sich als positiv im ELISA-Test. Von den untersuchten ausländischen Rinderseren neutralisierten alle 10 Seren aus Österreich, 28 von 31 aus den Niederlanden und 36 von 49 aus den USA das BEV.

Einen ähnlich hohen Prozentsatz an seropositiven Tieren fanden *Quesada et al.* [13], als sie in den USA 156 Rinderseren auf Antikörper gegen BRV 1 in einem ELISA-Test prüften. 88,5% dieser Rinderseren waren positiv, aber auch 8 der 14 untersuchten Pferdeseren.

Die Aktivität von BEV in der Schweizer Pferdepopulation liess sich durch die Untersuchung von gepaarten Serumproben nachweisen [16]. Von 273 untersuchten Pferden zeigten 9% einen signifikanten (mehr als vierfachen) Titeranstieg zwischen der ersten und zweiten Blutentnahme. Auch Serokonversionen mit Titern von  $< 1/5$  bis zu  $> 1/640$  wurden beobachtet.

Ein Vergleich von Pferdeseren aus den Jahren 1974–76 mit solchen von 1982/83 ergab sowohl in bezug auf die Anzahl der positiven Seren wie auch bezüglich der Titerhöhe gleiche Werte. Daraus kann geschlossen werden, dass das BEV während der ganzen Dekade in gleichem Masse in der schweizerischen Pferdepopulation aktiv war.

#### b) Maternale Antikörper bei Pferd und Rind

Eine Herde von 20 neugeborenen Fohlen (Harras Fédéral, Avenches) konnte während eines Jahres serologisch untersucht werden [16]. Alle Muttertiere waren seropositiv gegen BEV. Bei der ersten Blutentnahme (Alter der Tiere 23–102 Tage) hatten alle Fohlen bis auf eines Antikörper gegen BEV. Nach 5 Monaten (Alter der Tiere 154–175 Tage) waren keine Antikörper mehr nachweisbar. Sie zeigten sich erst wieder 3 Monate später, als alle Tiere offensichtlich gleichzeitig mit dem Virus in Kontakt kamen.

Bei Rindern konnte nachgewiesen werden, dass Antikörper, die mit BEV in einem SNT reagieren, mit dem Colostrum von den Muttertieren auf die Kälber übertragen werden. 31 Muttertiere, von denen 29 seropositiv waren, gebaren 36 Kälber, die alle vor der Colostrum-Aufnahme seronegativ waren (*Gassmann et al.*, unveröffentlicht). Bei 24 der Kälber konnten in einwöchigen Abständen 9 weitere Blutproben entnommen werden\*. Nach Colostrumaufnahme enthielten die Seren von 21 dieser Tiere (= 87,5%) Antikörper. 3 Tiere waren weiterhin negativ und blieben es bis zum Ende der Untersuchung. Eines dieser Kälber stammte von einer seronegativen Kuh, die beiden anderen Muttertiere hatten niedrige Antikörpertiter von  $1/28$  bzw.  $1/24$ . Bei den 21 positiven

\* Die Seren wurden uns durch Herrn Dr. U. Gassmann aus der Grosstierklinik des Tierspitals Zürich zur Verfügung gestellt.

Kälbern sank der Antikörpertiter bis zur 10. Woche ab, war aber bei 15 Tieren zu diesem Zeitpunkt noch nachweisbar (Weiss, unveröffentlicht). Die Untersuchung von Schlachtkälbern in Deutschland hat gezeigt, dass die Mehrheit der Kälber ab 5.–6. Monat seropositiv ist (van der Boome und Horzinek, persönliche Mitteilung).

Tabelle 1 (Reproduziert in modifizierter Form aus Ref. 16 mit Genehmigung von «Elsevier Science Publishers B.V.», Amsterdam, Niederlande)

**Neutralisierende Antikörper gegen Bern-Virus bei verschiedenen Species**

Tierart	Anzahl der Proben	Anzahl Tiere in Prozenten im Titerbereich:				
		<10	10–50	50–100	100–200	>200
Ungulata						
Pferde	507	19	29	16	15	21
Rinder	129	14	29	25	18	14
Ziegen	124	31	31	15	13	10
Schafe	101	66	23	6	3	2
Schweine	112	19	52	12	10	7
Carnivora						
Hunde	46	100				
Füchse	46	100				
Katzen*	107	98	2			
Lagomorpha						
Kaninchen	80	63	17			
Rodentia						
Mäuse	26	20	65	15		
Primaten						
Mensch*	84	100				

\* siehe Text

c) Antikörper bei anderen Tieren

Noch überraschender als die starke Präsenz von Antikörpern gegen BEV und BRV in der Pferde- und Rinderpopulation war der Nachweis von neutralisierenden Antikörpern bei anderen Ungulaten, bei denen bisher noch keine Viren dieser Gruppe direkt nachgewiesen werden konnten (Tabelle 1) [16].

69% der untersuchten Ziegenser (n = 124), 34% der Schaf- (n = 101) und 74% der Schweineseren (n = 308) reagierten mit dem BEV in einem SNT. Bei 112 der Schweineseren handelte es sich um zufällig gesammelte Proben, die zu 81% seropositiv waren. 196 Seren stammten aus 20 verschiedenen Beständen, in denen je 10 Tiere (in 2 Betrieben nur 9 bzw. 7 Tiere) untersucht wurden (Weiss, unveröffentlicht)\*. Von diesen Proben waren 67% positiv. In allen 20 dieser Betriebe liessen sich Antikörper nachweisen. In einem Betrieb bei nur einem, in zweien bei allen der untersuchten Tiere. Die Höhe der Titer schwankte innerhalb der einzelnen Bestände sehr stark.

\* Die Seren wurden vom Eidg. Vakzine-Institut, Basel, zur Verfügung gestellt.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, fanden sich auch beim Schwein gelegentlich hohe Antikörpertiter; sie waren aber im allgemeinen niedriger als vergleichsweise bei Pferd und Rind. Schweineseren aus Nordfrankreich enthielten ebenfalls neutralisierende Antikörper gegen BEV.

Niedrige, aber reproduzierbare Titer waren auch in Seren von Laborkaninchen vorhanden sowie in einigen der wenigen untersuchten Seren von Wildmäusen. Antikörpertiter von  $> 1/10$  wurden bei 16 der 17 Tiere der Species *Apodemus sylvaticus* nachgewiesen; die beiden Proben von *Clethrionomys glareolus* hatten Titer von  $1/46$  beziehungsweise  $1/96$ , während die 7 untersuchten Mäuse der Species *Apodemus flavicollis* seronegativ waren (Titer =  $< 1/10$ ).

Keine neutralisierenden Antikörper konnten bei Hunden und Füchsen gefunden werden. Bei Katzen und Menschen dagegen wurden vereinzelte erratische, aber reproduzierbare Hemmungen im SNT festgestellt, deren Bedeutung bis jetzt nicht geklärt werden konnte.

Für alle diese Antikörperbestimmungen wurde die Virusneutralisation verwendet, die durch eine hohe Sensitivität und Spezifität charakterisiert ist. Es kann daher postuliert werden, dass die zum Teil hohen Titer, die bei Ungulaten nachweisbar sind, durch Viren induziert wurden, die mit dem Pferdeisolat, das als Antigen im SNT verwendet wurde, nahe verwandt sind, während die niedrigeren Titer bei Kaninchen und Mäusen sowie eventuell die unregelmässigen marginalen Werte bei Katze und Mensch möglicherweise durch weiter entfernte Serotypen ausgelöst wurden.

### 5. Abschliessende Bemerkungen zum Teil III

Auf Grund der serologischen Ergebnisse ist anzunehmen, dass Viren der Torovirus-Gruppe bei Tieren weitverbreitet sind und bei einzelnen Species (Pferd, Rind, eventuell Schwein) die Mehrheit der Individuen befallen. Bei Pferd und Rind erfolgt die Infektion anscheinend relativ bald nach Verlust der maternalen Antikörper, wie die Untersuchungen an Fohlen, vor allem aber an Kälbern, gezeigt haben. In den wenigen Fällen, in denen Toroviren isoliert werden konnten, stammten sie aus dem intestinalen Trakt. Inwieweit sie als Krankheitserreger, vor allem in Zusammenhang mit neonatalen Durchfällen, eine Rolle spielen, ist nicht geklärt. Kein Krankheitsbild kann dem BEV zugeordnet werden, das mindestens vorderhand als ein «virus in search of disease» zu betrachten ist. Auch bei den menschlichen Toroviren ist der ursächliche Zusammenhang zwischen der gastrointestinalen Erkrankung und der Anwesenheit von Toroviren nicht bewiesen. Die Bredaviren hingegen können mindestens bei gnotobiotischen und colostrumfrei aufgezogenen Kälbern Durchfallerkrankungen hervorrufen. Ob sie allerdings auch bei normal aufgezogenen Kälbern alleine Diarrhöen auszulösen vermögen oder nur in Kombination mit anderen Faktoren ist noch ungeklärt.

Auffallend ist, dass die gleichzeitige Infektion mit BRV und Astroviren, welche allein keine Symptome hervorrufen, ein schwereres Krankheitsbild auslöste [22]. Denkbar wäre, dass die Vermehrung der Astroviren im Dome-Epithel die Immunabwehr beeinträchtigt und damit das Angehen einer BRV-Infektion begünstigt. Auch nach einer vorhergehenden Schädigung des Darmepithels durch Rotaviren scheint eine nachfolgende BRV-Erkrankung schwerer zu verlaufen [23].

Interessant ist die Beobachtung, dass bei einzelnen der Schweine, die 1985 im Kanton Luzern an Durchfall erkrankten [7], gleichzeitig mit dem Anstieg der gegen TGE gerichteten Antikörper [7] ein Titeranstieg gegen BEV festgestellt wurde (*Weiss*, unveröffentlicht)\*. Eine serologische Verwandtschaft zwischen BEV/BRV und TGE bzw. anderen Coronaviren ist mehrfach ausgeschlossen worden [13, 15, 20, 23]. Möglicherweise hat sich ein weit verbreitetes Schweine-Torovirus in einem durch ein Coronavirus infizierten Darmsystem noch zusätzlich vermehrt.

Auch weitere Faktoren wie andere Mikroorganismen, Kälte (Einfluss beim 1. BRV-Isolat vermutet), Stress (Isolierung des Ohio-Isolates bei Tieren aus einem Händlerstall) könnten als auslösende oder erschwerende Faktoren bei BRV-Infektionen wirksam sein.

Erstaunlich ist, dass bei der anscheinend weiten Verbreitung der Toroviren, wie sie aus den serologischen Untersuchungen angenommen werden muss, diese Viren bis dahin nicht öfters direkt nachgewiesen wurden. Erklärungen dafür könnten häufige inapparente Infektionen sein, die nicht zu Untersuchungen führen, sowie Schwierigkeiten beim Nachweis der Toroviren, die sich wie die meisten enteropathogenen Viren nicht auf Zellkulturen isolieren lassen. Beim Stamm P 138/72 von BEV, der eine Ausnahme bildet, handelt es sich möglicherweise um eine Mutante in bezug auf die Wirtsspezifität. BRV sind zwar mittels Hämagglutination in Kotproben nachweisbar [20], wahrscheinlich erfolgt jedoch die Untersuchung oft zu spät, da die Viren nur in den ersten Tagen nach Durchfallbeginn nachweisbar sind.

#### IV. Eigenschaften der Toroviren

Abgesehen von ihrer eventuellen klinischen Bedeutung in der Veterinär- und Humanmedizin sind die Toroviren ihrer morphologischen und chemischen Eigenschaften wegen besonders interessant, die sie klar von anderen Virusgruppen unterscheiden. Die meisten der Daten über Bau und Zusammensetzung der Toroviren wurden am Isolat P 138/72 von Bern-Virus gewonnen. Dieses Isolat ist der einzige Vertreter dieser Virusgruppe, der bis jetzt auf Zellkulturen vermehrt werden kann. Einzelne der Resultate konnten später an Bredaviren bestätigt werden. BEV kann auf primären Pferdenierenzellen sowie auf den beiden Pferdezelllinien E. derm (equine dermal cells) und EMS (embryonic mule skin cells) gezüchtet werden. Für morphologische und biochemische Untersuchungen wurde das Virus aus virushaltigen Zellkulturüberständen konzentriert und gereinigt (Ammoniumsulfatpräzipitation und nachfolgende Zentrifugation im Saccharose-Dichtegradienten) [15].

##### 1. Morphologie

In gereinigten Überständen von BEV-infizierten Zellkulturen oder in Kotproben von BRV-infizierten Kälbern zeigen sich die Toroviren nach Negativkontrastierung im

---

\* Die Seren wurden von Herrn Dr. J. Hasler, Institut für Virologie, Tierspital Zürich, zur Verfügung gestellt.

Elektronenmikroskop als sehr pleomorphe Partikel (Fig. 1) [15, 20]. Ihre Form kann sphärisch, ovoid, langgestreckt, nieren- oder scheibenförmig sein. Bei rundlichen BEV-Partikeln beträgt der maximale Durchmesser 120–140 nm; langgestreckte Viren messen ca.  $35 \times 170$  nm. Für BRV wurden bei stäbchenförmigen Partikeln Masse von  $120 (\pm 15) \times 32 (\pm 8)$  nm angegeben. Der innere Teil der Toroviren wird von einer Hülle umschlossen, die mit Fortsätzen (= Peplomere) besetzt ist. BEV-Peplomere sind trommelschlegelförmig und messen ca. 20 nm in der Länge; bei BRV sind sie meist kürzer (7,6–9 nm). Durch Behandlung mit Äther oder Detergentien kann die Hülle von BEV-Partikeln entfernt werden. Zurück bleibt eine wurstförmige Innenstruktur, an der eine Querstreifung mit einer Periodizität von 4,5 Å erkennbar ist (Fig. 2) [5, 15]. Dieser innere Teil des Virions stellt das Nucleocapsid dar, das vermutlich die Form einer Helix hat, die so eng gebaut ist, dass das Nucleocapsid die Form eines Rohres erhält.

In Ultradünnschnitten von BEV-infizierten Zellkulturen werden ebenfalls sehr verschiedene Virusformen angetroffen (Fig. 3A) [15, 18]: Sphärische oder elliptische Partikel, deren Hülle einen halbmondförmig gebogenen Innenteil umschließt, stäbchenförmige Viren mit einer langgestreckten Innenstruktur oder kleine Ringe mit einem Durchmesser von ca. 23 nm, die entweder einzeln oder zu zweien als Zwillingsstruktur von der Hülle umgeben sind. In Fig. 3B ist die Interpretation dieser Formen schematisch dargestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Toroviren aus einem tubulären Nucleocapsid mit einer wahrscheinlich helikalen Struktur bestehen, das von einer Peplomer-tragenden Hülle umschlossen wird. Das Nucleocapsid kann entweder gerade gestreckt sein, was dem Virus die Form eines Stäbchens verleiht, oder es kann zu einem offenen Torus gebogen sein, was zu einem scheibchen- oder nierenförmigen Virion führt. Ein Scheibchen resultiert, wenn die Membran den Torus ganz umschließt, ein nierenförmiges Partikel dagegen, wenn die Membran der inneren Krümmung des Nucleocapsids folgt [4, 15, 19].

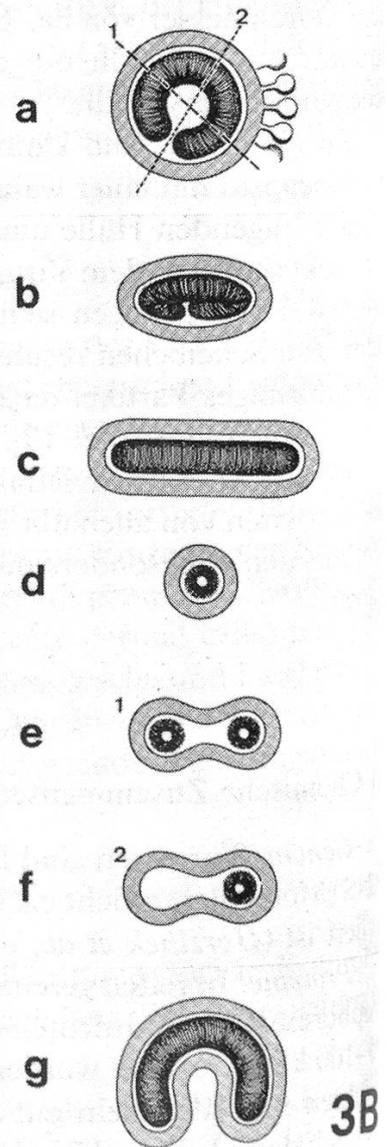
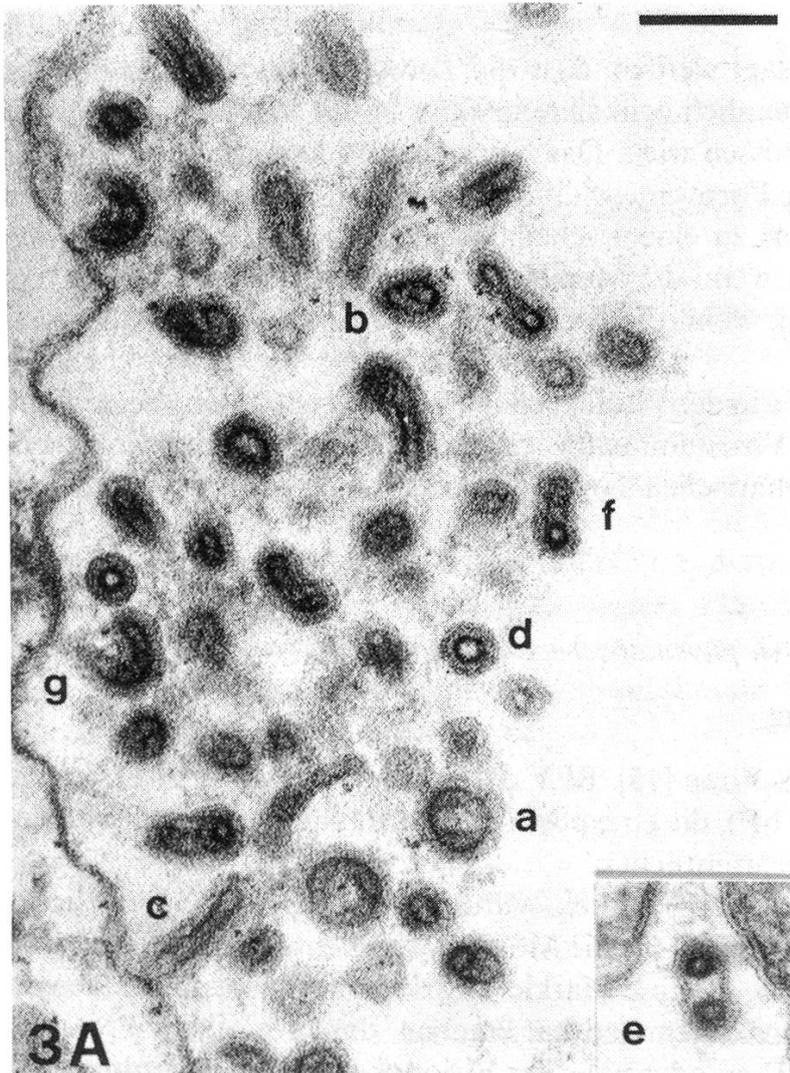
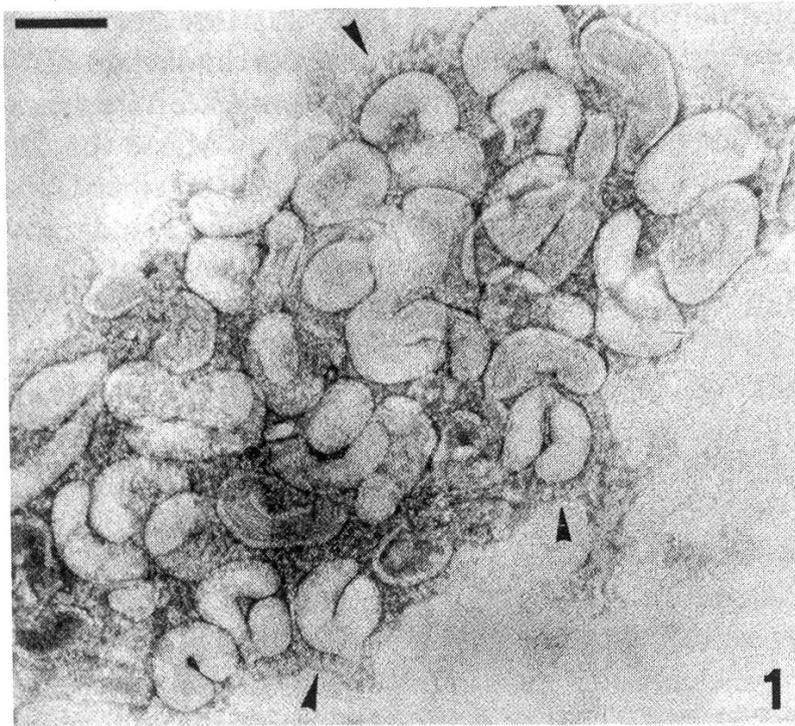
Mit dieser Formenvielfalt, die in der Virologie ungewöhnlich ist, unterscheiden sich die Toroviren von allen übrigen Virusfamilien, vor allem aber auch von den Coronaviren, mit denen besonders die sphärischen Toroviruspartikel eine gewisse Ähnlichkeit haben.

## 2. Chemisch-physikalische Eigenschaften

### a) Chemische Zusammensetzung

*Genom:* Toroviren sind RNS-Viren [15]. BEV enthält eine infektiöse einsträngige RNS (Molekulargewicht ca.  $6 \times 10^6$ ), die eine positive Polarität aufweist und polyadenyliert ist (*Horzinek et al.*, unveröffentlicht).

*Proteine:* In reifen gereinigten BEV-Partikeln wurden in der Polyacrylamidgelelektrophorese 4 Strukturproteine gefunden, für die Molekulargewichte von 20, 22, 37 und 75–100 kD berechnet wurden [3, 5, 6]. Eine Markierung der Oberflächenproteine von intakten BEV-Partikeln mit radioaktivem Jod hat ergeben, dass drei dieser Proteine, nämlich das 22, 37 und 75–100 kD an oder nahe der Virionoberfläche angeordnet sind



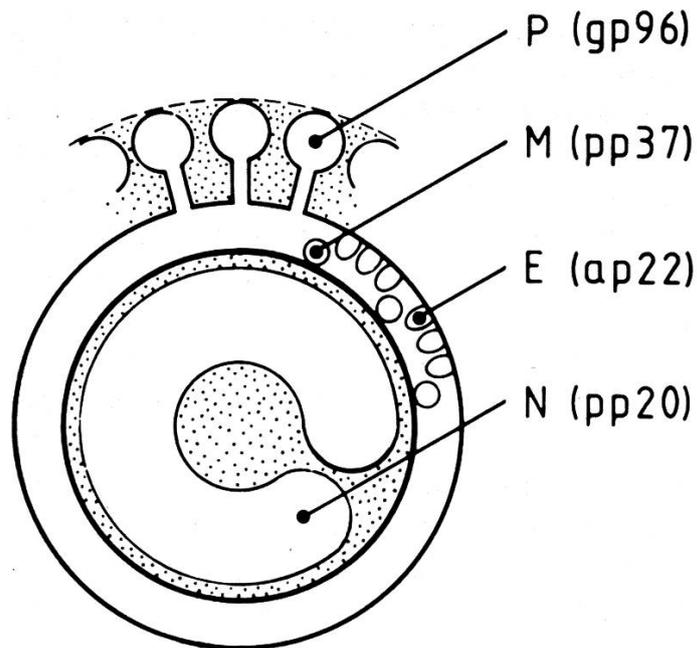


Fig. 4 Schematischer Aufbau des Bernvirus. P = Peplomer Glycoprotein, M = Matrix Phosphoprotein, E = Hüllprotein, N = Nucleocapsid Phosphoprotein. Reproduziert aus Ref. 6 mit Genehmigung der «Society of General Microbiology», Reading, England.

(Fig. 4) [6, 19]. Nach Entfernung der Hülle durch Behandlung mit Detergentien ist auch das 20 kD Protein der Iodinierung zugänglich. Dieses Protein dürfte daher eher im Inneren des Virions zu suchen sein. Für die einzelnen Proteine wurden bis jetzt folgende Eigenschaften ermittelt:

Fig. 1 Gereinigte Bernvirus-Partikel mit sphärischen, ovoiden, nieren- und stäbchenförmigen Strukturen. Marke = 100 nm.

Fig. 2 Nucleocapsid von Bernvirus, freigesetzt aus einem kompletten Virion durch Behandlung mit Äther. Marke = 50 nm.

Reproduziert aus Ref. 5 mit Genehmigung der «Society of General Microbiology», Reading, England.

Fig. 3A Ultradünnschnitt durch eine Bernvirus-infizierte Pferdenierenzelle. Verschiedene Formen von Bernvirus-Partikeln sind an die Zellmembran adsorbiert. Marke = 100 nm.

Fig. 3B Schematische Interpretation der in A anzutreffenden Virusformen: a) zeigt ein scheibenförmiges Virus mit einem gebogenen Nucleocapsid, das von der Hülle umschlossen wird. Diese Form tritt auf, wenn die Schnittebene parallel zum scheibchenförmigen Virion verläuft. Eine Rotation um ca. 70° entlang der bei a) mit 1 bezeichneten Achse führt zu den elliptischen Partikeln in b). Die kleinen Ringe stellen Querschnitte durch das Nucleocapsid dar: d) ist ein Querschnitt durch ein stäbchenförmiges Virus in c). Die Doppelform in e) hingegen entsteht, wenn ein Schnitt in der mit 1 bezeichneten Ebene durch a) gelegt wird: Das Nucleocapsid wird zweimal durchgeschnitten, was zu der von einer gemeinsamen Hülle umschlossenen Zwillingsfigur führt. f) Schnittebene 2 in a) schneidet das Nucleocapsid nur einmal. g) Virus mit einem C-förmigen Nucleocapsid; im Unterschied zu a) folgt die Hülle hier der inneren Krümmung des Torus.

Reproduziert in modifizierter Form aus Ref. 19 mit Genehmigung des Springer Verlages, Wien, Österreich.

Den Hauptanteil an der gesamten Virusproteinmasse macht das 20 kD Protein aus (ca. 84%). Neben der Lage im Inneren des Virions zeigt es weitere Eigenschaften (Phosphorylierung, Fähigkeit zur RNS-Bindung, Vorkommen in einer intrazellulären Struktur mit höherer Dichte als das reife Virion), die vermuten lassen, dass es das Nucleocapsidprotein darstellt [5]. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass dieses Protein in der Radioimmunpräzipitation bevorzugt von heterologen Rinderseren erkannt wurde. Von inneren Proteinen ist bekannt, dass sie die Tendenz haben, evolutionär konserviert und kreuzreagierend zu sein.

Den zweitgrößten Anteil an der Virusproteinmasse (ca. 13%) hat das 22 kD Protein, bei dem Eigenschaften gefunden wurden, die für Membranproteine typisch sind (Assoziierung mit langsam sedimentierendem Material nach Detergentienbehandlung gereinigter Viren). Beim 22 kD Protein dürfte es sich demnach um ein Hüllprotein handeln [5]. Noch nichts ist über die Funktion des 37 kD Proteins bekannt. Seine Phosphorylierung und die Lage an der Virusoberfläche könnten auf ein Matrixprotein hinweisen [5, 19]. Das hochmolekulare polydisperse Protein von 75–100 kD ist als einziges der BEV-Strukturproteine glycosyliert (N-glycosidische Bindung) [6]. Ein monoklonaler Antikörper, der dieses Protein in der Radioimmunpräzipitation erkennt, vermag das BEV zu neutralisieren und die Hämagglutination von BEV zu hemmen [6, 24]. Da der oder die Träger von diesen beiden Eigenschaften an der Virusoberfläche zu vermuten sind, wurde das 75–100 kD Protein als Peplomerprotein gedeutet. Zuckeranteile erwiesen sich in Experimenten mit Lektinen tatsächlich als an der Virionoberfläche zugänglich und mit dem 75–100 kD Protein verbunden [6]. Zudem haben Ultradünnschnitte durch Hämagglutinate gezeigt, dass die Bindung der Viren an die Erythrocyten mittels der Peplomere erfolgt [24].

Für die Bredaviren wurden von *Koopmans et al.* [8] durch Oberflächeniodinierung Strukturproteine mit ähnlichen Molekulargewichten nachgewiesen. Eines im Bereich von 20 kD dürfte den Eigenschaften nach dem 22 kD Protein im BEV, dem vermutlichen Hüllprotein, entsprechen. Ein Protein liegt im Bereich von 37 kD. Für zwei hochmolekulare Proteine wurden Molekulargewichte von 85 und 105 kD berechnet. Ein gegen BRV 1 hergestelltes Mäuseimmunserum, das in der Radioimmunpräzipitation die 85 und 105 kD Proteine erkennt, hemmt die Hämagglutination von BRV 1 und 2, vermag aber auch die Infektiosität von BEV zu neutralisieren. Die hochmolekularen Proteine dürften demnach auch bei BRV Peplomerproteine darstellen.

Die Analyse der BEV- und BRV-Proteine hat einerseits gezeigt, dass sich das Proteinmuster der Toroviren eindeutig von dem anderer Virusfamilien, insbesondere auch von dem der Coronaviren unterscheidet. Andererseits hat sie die enge Verwandtschaft zwischen BRV und BEV bestätigt.

## b) Resistenz gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen

Bei BEV wurde das Verhalten gegenüber verschiedenen Einflüssen untersucht [17]: BEV wird durch Hitze rasch inaktiviert. So führen z. B. 51 °C nach weniger als einer halben und 43 °C nach 6 Stunden zu einem vollständigen Infektiositätsverlust. Bei Temperaturen von –20 °C oder tiefer ist das Virus dagegen sehr stabil. Auch beim Eintrock-

nen bei Raumtemperatur und bei der Gefriertrocknung war nur ein unbedeutender Infektiositätsverlust feststellbar. Dies sind Eigenschaften, die für eine fäkal-orale Verbreitungsart, wie sie für die Toroviren angenommen wird, sehr günstig sind. Sehr empfindlich ist das Virus dagegen auf UV-Strahlung. Eine auffällige Stabilität zeigte sich gegenüber extremen Wasserstoffionenkonzentrationen; ein Infektiositätsverlust trat erst bei einem pH von weniger als 2,5 und höher als 10,3 auf. Organische Lösungsmittel und Formalin zerstören die Infektiosität sehr rasch, wie auch eine Behandlung mit Pronase und *B. subtilis* Proteinase. Gegenüber Trypsin, Chymotrypsin und Deoxycholat (0,1%) erwies sich das Virus dagegen als resistent. Die Resistenz gegen diese drei letzteren Substanzen sowie die Stabilität in einem weiten pH-Bereich könnten ein Hinweis auf eine gute Anpassung an intestinale Verhältnisse sein.

### 3. Biologische Eigenschaften

#### a) Wirtsspektrum:

*In vivo*: Wie im Abschnitt Histopathologie erwähnt wurde, ist die Vermehrung von BRV beim Rind auf die Epithelzellen bestimmter Darmabschnitte (mittleres und caudales Jejunum, Ileum, Colon) beschränkt [2, 12, 20, 22, 23]. Für die anderen Viren liegen bis jetzt keine Angaben vor.

*In vitro*: Weder BRV noch die menschlichen Toroviren konnten bis jetzt an eine Vermehrung in der Kultur adaptiert werden [20]. BEV dagegen kann in Zellkulturen gezüchtet werden. Es zeigt ein recht enges Wirtsspektrum: Die Anzucht wurde auf 18 verschiedenen Zellarten von 8 verschiedenen Species versucht [4, 19]. Eine Vermehrung liess sich jedoch nur auf 4 verschiedenen Sorten Pferdezellen nachweisen: auf primären oder sekundären Pferdenierenzellen, auf embryonalen Pferdelungenzellen sowie auf den beiden semipermanenten Linien E. derm und EMS. Auf allen 4 Zellarten vermehrt sich das Virus mit einem deutlichen cytopathischen Effekt, der erst nach 20–24 h, d. h. nach der Hauptvermehrungsphase des Virus erkennbar ist.

#### b) Hämagglutination

BRV und BEV haben die Fähigkeit, Erythrozyten zu agglutinieren. Die beiden Viren reagieren jedoch mit Erythrozyten von unterschiedlichen Species. BRV hämagglutinieren Mäuse- und Rattenerthrozyten [20], BEV dagegen Erythrozyten von Mensch (Blutgruppe 0), Kaninchen und Meerschweinchen [24]. Bei den BRV wurde die Hämagglutination zum Auffinden der Viren in Kotproben verwendet.

### 4. Replikation

Erste neugebildete BEV lassen sich nach Inokulation von E. derm oder EMS-Zellen von der 8. Stunde p.i. an nachweisen [18]. Bis zur 15. Stunde p.i. steigt der Virustiter rasch an und erreicht dann ein Plateau. Intra- und extrazellulär sind ungefähr gleichviele Viren nachweisbar; anscheinend verlassen die neugebildeten Viren die Zelle relativ rasch.

In Gegenwart von Actinomycin D (AMD) oder Alpha-Amanitin (AMA), die beide mit zellulären Transkriptionsvorgängen interferieren, ist die BEV-Replikation stark gehemmt [3]. Eine Schädigung der zellulären DNS durch eine UV-Bestrahlung vor der Inokulation mit BEV hat den gleichen Effekt. Aus diesen Resultaten kann auf eine Abhängigkeit der BEV-Replikation von Kernfunktionen der Wirtszelle geschlossen werden.

Virusproteine treten von der 6. Stunde p.i. an in der infizierten Zelle auf. Zusätzlich zu den 4 Strukturproteinen wurde ein virusspezifisches Protein von 200 kD nachgewiesen, das im reifen extrazellulären Virus nicht enthalten ist. Es handelt sich dabei um ein Vorläuferprotein für das 75–100 kD Peplomerprotein [3, 6].

Neben der Genom-RNS des Virus werden in der infizierten Zelle 6–7 weitere neue RNS-Arten gebildet (Molekulargewicht von 2,6 bis  $0,22 \times 10^6$ ). Mit diesen intrazellulären, virusspezifischen Nukleinsäuren konnten in einem *in vitro* System Virusproteine synthetisiert werden ([6], *Horzinek et al.*, unveröffentlicht).

### 5. Morphogenese

BEV entstehen durch die Sprossung von präformierten tubulären Nucleocapsiden durch intracytoplasmatische Membranen, vorwiegend durch Membranen im Bereich

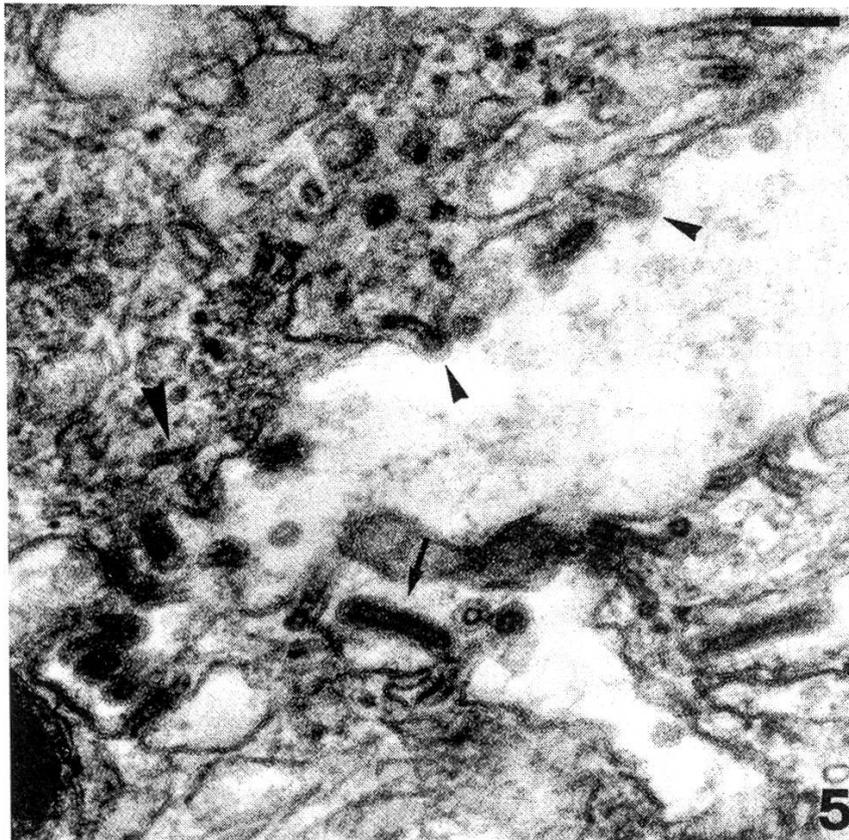


Fig. 5 Ultradünnschnitt durch eine infizierte *E. dermatitidis*-Zelle mit sprossenden Bernviren. Kleine Pfeilspitzen weisen auf Partikel, die durch die Vesikelmembran sprossen, der Pfeil auf ein komplettes behülltes Virus im Vesikellumen; die grosse Pfeilspitze markiert ein im Cytoplasma gelegenes Nucleocapsid. Marke = 100 nm.

des Golgi-Systems (Fig. 5) [18]. Die Nucleocapside werden nicht an der Sprossungsstelle selbst, sondern davon entfernt gebildet. Sie werden oft frei im Cytoplasma in der Nähe von granulärem Material gesehen. Anhäufungen von Nucleocapsiden finden sich nicht nur im Cytoplasma, sondern auch im Kern, wo sie grössere Aggregate bilden können. Ein Eindringen in oder ein Verlassen des Kernes konnte jedoch nie beobachtet werden. Bis jetzt liess sich nicht abklären, ob die im Kern anzutreffenden tubulären Strukturen ein blindes Ende in der Virusvermehrung darstellen oder ob sie eine Abhängigkeit der Virusreplikation von Kernfunktionen der Zelle anzeigen; eine solche wurde ja schon, wie oben erwähnt, auch aus den Versuchen mit Inhibitoren (AMD, AMA, UV-Bestrahlung) postuliert.

Aus zahlreichen EM-Aufnahmen wurde der folgende Ablauf der Virusprossung rekonstruiert: Das langgestreckte tubuläre Nucleocapsid heftet sich mit einem seiner runden Enden an eine cytoplasmatische Membran an. Diese legt sich darauf dem Capsid, das gleichzeitig in das Vesikellumen vorstösst, seitlich an. Zuletzt liegt ein behülltes stäbchenförmiges Virus frei im Lumen des Vesikels. Alle Viren, die innerhalb der Zelle angetroffen werden, sind ausnahmslos stäbchenförmig. Die virushaltigen Vesikel wandern an die Zelloberfläche, wo sie mit der Zellmembran verschmelzen und ihren Inhalt freisetzen. Beim Übergang vom intravesikulären zum extrazellulären Zustand verändert das Virus seine Morphologie und geht von der bazilliformen in die typische Torusform über [18]. Zur Zeit ist nicht bekannt, wodurch diese Formänderung ausgelöst wird. Es kann sich auf jeden Fall nicht um ein Artefakt handeln, das z. B. durch die *in vitro*-Kultivation von BEV entstanden ist, denn sowohl die BRV als auch die menschlichen Toroviren zeigen in den Faeces die Torusform [1, 20, 23].

Eine dem BEV ähnliche Morphopoiese scheint zudem auch beim BRV in Darmepithelzellen von infizierten Kälbern abzulaufen [2, 12]. Tubuläre Nucleocapside wurden im Cytoplasma und im Kern festgestellt, und behüllte stäbchenförmige Viruspartikel fanden sich in cytoplasmatischen Vesikeln, auch hier wiederum vorwiegend im Golgi-Bereich. Die Morphogenese scheint daher sowohl bei verschiedenen Toroviren als auch im *in vitro* System und im natürlichen Wirt gleich vor sich zu gehen. Auch bezüglich der Morphopoiese lassen sich die Toroviren keiner bekannten Virusfamilie zuordnen.

## V. Schlussbemerkungen

Die Untersuchung der Viruseigenschaften hat gezeigt, dass sich die Toroviren in Morphologie, Morphogenese und im chemischen Aufbau deutlich von allen anderen Viren unterscheiden und somit als eine neue Gruppe enteraler Viren aufzufassen sind. Es wurde vorgeschlagen, sie in eine neu zu schaffende Familie Toroviridae einzuordnen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Bedeutung dieser weitverbreiteten Viren für Mensch und Tier abzuklären. Neue diagnostische Verfahren sind zur Zeit in Entwicklung, die helfen sollen, die noch nicht nachgewiesenen Viren aufzufinden, deren Existenz die serologischen Untersuchungen bewiesen haben, wie zum Beispiel das dem BRV in den USA entsprechende Virus bei Rindern in Europa oder Torovirusvertreter beim Schwein.

### Zusammenfassung

Diese Übersichtsarbeit fasst die Kenntnisse zusammen, die über die neuentdeckten Toroviren vorliegen. Der Gruppe dieser antigenetisch verwandten Viren, die in Zusammenhang mit Durchfällen isoliert worden waren, gehören das equine Bernvirus, das bovine Bredavirus sowie ein beim Menschen aufgefundenes Virus an. Serologische Untersuchungen haben gezeigt, dass nahverwandte Viren auch bei anderen Tierarten vorkommen (Schwein, Ziege, Schaf, Wildmäuse, Laborkaninchen). Gegen Bern- und Bredaviren gerichtete Antikörper sind in Pferde- und Rinderpopulationen weit verbreitet. Bredavirus vermag bei Kälbern schwere Diarrhöen auszulösen; keine Krankheit kann bis jetzt mit dem Bernvirus in Zusammenhang gebracht werden. Die morphologischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der Toroviren wurden vorwiegend an Bernvirus untersucht, das als einziger Vertreter der Gruppe in Zellkulturen vermehrt werden kann. Drei Merkmale unterscheiden diese behüllten RNS-Viren von anderen Virusfamilien: Die ungewöhnliche Morphologie (stäbchen- und scheibenförmige Viren), die Morphogenese (Sprossung eines präformierten tubulären Nucleocapsides) sowie das Polypeptidmuster (Nucleocapsidprotein von 20 kD). Es wurde vorgeschlagen, diese Viren in eine neuzuschaffende Familie «Toroviridae» einzuteilen.

### Résumé

Cet article résume l'ensemble des connaissances actuelles d'un nouveau groupe de virus antigéniquement apparentés, les torovirus, isolés d'échantillons fécaux équins (Bernevirus), bovins (Bredavirus) et humains.

Les études sérologiques ont démontré leur ubiquité dans les populations équines et bovines, ainsi que leur présence dans d'autres espèces animales (porc, chèvre, mouton, souris, lapin).

Cliniquement le Bredavirus peut provoquer de graves diarrhées chez les veaux, alors qu'aucune affection n'a pu être attribuée au Bernevirus.

Les caractéristiques morphologiques et physico-chimiques décrites furent étudiées à partir du Bernevirus, seul représentant adapté à la multiplication en culture cellulaire. Plusieurs propriétés distinguent ces virus ARN à enveloppes des autres familles virales, soit leur morphologie inhabituelle (bâtonnets et disques biconcaves), leur morphogénèse (bourgeonnement de nucléocapsides tubulaires préformées), ainsi que leur structure polypeptidique (protéine de la nucléocapside de 20 kD). En conséquence, on a proposé la création d'une nouvelle famille de virus: les «Toroviridae».

### Riassunto

Questa recensione riassume le attuali conoscenze riguardanti un nuovo gruppo di virus correlati antigenicamente (Torovirus), isolati da materiale fecale di cavallo (Bernavirus), bestiame (Bredavirus) e uomo.

Studi serologici hanno dimostrato la presenza dei Torovirus anche in altre specie animali (maiale, capra, pecora, topo selvatico, coniglio da laboratorio).

Anticorpi diretti verso Bernavirus e Bredavirus sono largamente distribuiti nelle popolazioni equine e bovine.

Bredavirus può causare gravi diarree nei vitelli, mentre non si conosce alcuna malattia attribuibile al Bernavirus.

Vengono riportate le proprietà morfologiche e fisico-chimiche dei Torovirus. La maggior parte degli studi condotti a proposito, riguardano il Bernavirus, l'unico isolato che può essere propagato su colture cellulari.

Parecchie caratteristiche distinte differenziano questi virus ad involucro, contenenti RNA, da altre famiglie virali: la morfologia unica (particelle a forma di bastoncino e disco biconcavo), la morfogenesi (gemmazione di nucleocapsidi tubulari preformati) e la composizione polipeptidica (proteina principale del capsido del peso molecolare di 20 kD). La creazione di una nuova famiglia dei «Torovirus» è stata così proposta.

### Summary

This review summarizes the current knowledge of a new group of antigenically related viruses (Toroviruses) detected in fecal material from horse (Bernevirus), cattle (Bredavirus) and man. From serological studies the presence of toroviruses in other animal species (pig, goat, sheep, wild mice, laboratory rabbits) is evident.

Antibodies to Berne and Bredaviruses are widespread in horse and cattle populations. Bredavirus can produce severe diarrhea in calves whereas no disease can be attributed to Berne virus.

The morphological and physico-chemical properties of toroviruses are reported. Most studies have been done with Berne virus, the only isolate propagated in cell culture so far. Several distinct characteristics separate these enveloped RNA-viruses from other viral families: The unique morphology (rod-like and biconcave disc shaped), the morphogenesis (budding of a preformed tubular nucleocapsid) and the polypeptide composition (major capsid protein of 20 kD). The establishment of a new family «Toroviridae» has been proposed.

### Literaturverzeichnis

- [1] *Beards G. M., Hall C., Green J., Flewett T. H., Lamouliatte F., du Pasquier P.*: An enveloped virus in stools of children and adults with gastroenteritis that resembles the Breda virus of calves. *Lancet* May 12, 1050–1052 (1984). – [2] *Fagerland J. A., Pohlenz J. F. L., Woode G. N.*: A morphologic study of the replication of Breda virus (proposed family Toroviridae) in bovine intestinal cells. *Journal of General Virology*, 67, 1293–1300 (1986). – [3] *Horzinek M. C., Weiss M., Ederveen J.*: Berne virus is not «Coronavirus-like». *Journal of General Virology*, 65, 645–664 (1984). – [4] *Horzinek M. C., Weiss M.*: Toroviridae: a taxonomic proposal. *Zentralblatt für Veterinärmedizin B*, 31, 649–659 (1984). – [5] *Horzinek M. C., Ederveen J., Weiss M.*: The nucleocapsid of Berne virus. *Journal of General Virology*, 66, 1287–1296 (1985). – [6] *Horzinek M. C., Ederveen J., Kaeffer B., de Boer D., Weiss M.*: The peplomers of Berne virus. *Journal of General Virology*, 67, 2475–2483 (1986). – [7] *Koch W., Bürgi E., Rüdiger B., Lutz H., Wegmann P., Hasler J.*: Erster Nachweis von transmissibler Gastroenteritis der Schweine (TGE) in der Schweiz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 127, 589–595 (1985). – [8] *Koopmans M., Ederveen J., Woode G. N., Horzinek M. C.*: The surface proteins of Breda virus. *American Journal of Veterinary Research*, 47, 1896–1900 (1986). – [9] *Mc Lean C. C.*: The periodic seasonal incidence of gastrointestinal symptoms complicating respiratory infections in childhood: seasonal gastroenteritis. *South Medical Journal*, 24, 624–632 (1931). – [10] *Moussa A., Dannacher G., Fedida M.*: Nouveaux virus intervenant dans l'étiologie des entérites néonatales des bovins. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 159, 185–190 (1983). – [11] *Moussa A., Bordas C., Mignon J.*: Nouvelle morphologie virale associée à une infection bovine. Note préliminaire. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 160, 49–52 (1984). – [12] *Pohlenz J. F., Chevillat N. F., Woode G. N., Mokresh A. H.*: Cellular lesions in intestinal mucosa of gnotobiotic calves experimentally infected with a new unclassified bovine virus (Breda virus). *Veterinary Pathology*, 21, 407–417 (1984). – [13] *Quesada N., Gourley N. K., Woode G. N.*: An ELISA for serologic studies on Breda virus. *Journal of Clinical Microbiology*, im Druck (1987). – [14] *Saif L. J., Redman D. R., Theil K. W., Moorhead P. D., Smith C. K.*: Studies of an enteric «Breda» virus in calves. 62nd Ann. Meet. Conf. Res. Workers in Anim. Dis., Abstract 236 (1981). – [15] *Weiss M., Steck F., Horzinek M. C.*: Purification and partial characterization of a new enveloped RNA virus (Berne virus). *Journal of General Virology*, 64, 1849–1858 (1983). – [16] *Weiss M., Steck F., Kaderli R., Horzinek M.*: Antibodies to Berne virus in horses and other animals. *Veterinary Microbiology*, 9, 523–531 (1984). – [17] *Weiss M., Horzinek M. C.*: Resistance of Berne virus to physical and chemical treatment. *Veterinary Microbiology*, 11, 41–49 (1986). – [18] *Weiss M., Horzinek M. C.*: Morphogenesis of Berne virus (proposed family Toroviridae). *Journal of General Virology*, 67, 1305–1314 (1986). – [19] *Weiss M., Horzinek M. C.*: The proposed family Toroviridae: Agents of enteric infections. *Archives of Virology*, 92, 1–15 (1987). – [20] *Woode G. N., Reed D. E., Runnels P. M., Herrig M. A., Hill H. T.*: Studies with an unclassified virus isolated from diarrheic calves. *Veterinary Microbiology*, 7, 221–240 (1982). – [21] *Woode G. N., Mohammed K. A., Saif L. J., Winand N. J., Quesada M., Kelso N. E., Pohlenz J. F.*: Diagnostic methods for the newly discovered «Breda» group of calf enteritis inducing viruses. *Proc. 3rd Intern. Symp. Wrl. Assoc. Vet. Lab. Diagn.*, 2, 533–538 (1983). – [22]

Woode G. N., Pohlenz J. F., Kelso Gourley N. E., Fagerland J.: Astrovirus and Breda virus infections of dome cell epithelium of bovine ileum. *Journal of Clinical Microbiology*, 19, 623–630 (1984). – [23] Woode G. N., Saif L. J., Quesada M., Winand N. J., Pohlenz J. F., Kelso Gourley N.: Comparative studies on three isolates of Breda virus of calves. *American Journal of Veterinary Research*, 46, 1003–1010 (1985). – [24] Zanoni R., Weiss M., Peterhans E.: The Haemagglutinating Activity of Berne virus. *Journal of General Virology*, 67, 2485–2488 (1986).

Manuskripteingang: 30. Oktober 1986

## BUCHBESPRECHUNG

**Wege zur Beurteilung tiergerechter Haltung bei Labor-, Zoo- und Haustieren.** Herausgeber *Klaus Militzer*; Schriftenreihe Versuchstierkunde, Heft 12, Paul Parey Verlag, 1986, 96 Seiten, mit 5 Abbildungen und 12 Tabellen, kartoniert, DM 39.–.

Die Versuchstierhaltung spielt bei der Durchführung von Tierversuchen eine wesentliche, zuweilen unterschätzte Rolle. Wie der Herausgeber einleitend feststellt, ist die Verhaltenskunde (Ethologie) zur Beurteilung von Haltungsbedingungen für Versuchstiere, anders als für Nutztiere und Zootiere, noch wenig entwickelt. Ziel des aus einer Vortragsreihe entstandenen Bandes ist es, in erster Linie ethologische, jedoch auch andere Methoden zur sachlichen Beurteilung von Labortierhaltungen aufzuzeigen. Als Grundlage wird dazu auch das Vorgehen zur Beurteilung von Zootier- und Nutztierhaltungen beigezogen. In einem Übersichtsreferat «Konzepte der Verhaltensbeurteilung bei Tieren in einer vom Menschen gestalteten Haltungssituation» stellt *Klaus Militzer* fünf bekannte theoretische Konzepte der Verhaltensbeurteilung vor und wertet sie in bezug auf ihre Anwendbarkeit: Du-Bindung und Du-Evidenz (Bühler, Gärtner), Analogieschluss (Sambraus), Messbarkeit des Wohlbefindens (van Putten), Bedarfsansatz und Indikatorenkonzept (Tschanz) und Behaviorismus (Watson). *Lothar Dittrich* umschreibt unter «Tiergartenbiologische Kriterien gelungener Adaptation von Wildtieren an konkrete Haltungsbedingungen» die Grundsätze der modernen Tiergartenbiologie und schlägt für die Beurteilung von Zootierhaltungen folgende fünf Kriterien vor: optimale Kondition, hohes Lebensalter, Reproduktion und Aufzucht, guter Immunstatus, Fehlen von Verhaltensstörungen. In seinem Beitrag «Verhaltensweisen der Ratte als Ausdruck von 'Wohlbefinden' oder 'Unwohlsein' unter besonderer Berücksichtigung der Wildform» vergleicht *Manfred Horter* das Verhalten von Laborratte und Wildratte und versucht eine Deutung der Verhaltensäusserungen in bezug auf das «Wohlbefinden». In «Symptome des Wohlbefindens und des Unwohlseins beim Kaninchen unter besonderer Berücksichtigung der Ethopathien» (*Harald Brummer*) und «Symptome des Wohlbefindens oder Unwohlseins beim Schwein unter Berücksichtigung intensiver Haltungsbedingungen» (*Doris Buchenauer*) werden Verhaltensstörungen bei Kaninchen und Schwein und ihre Ursachen beschrieben sowie Grundsätze für die tiergerechte Haltung aufgeführt. Im abschliessenden Beitrag «Beurteilung der Tiergerechtheit von Haltungssystemen für Labortiere» betont *Klaus Militzer*, dass sich diese Beurteilung an biologischen Fakten zu orientieren hat und die Beurteilungskriterien einer naturwissenschaftlichen Analyse zugänglich sein müssen. Aufbauend auf den vorangehenden Beiträgen werden mögliche Ansätze und Kriterien zur Beurteilung der Tiergerechtheit von Versuchstierhaltungen zusammengestellt und die Versuchstierkundler aufgefordert, die Verbesserung der Haltungsbedingungen für Labortiere als ständige Aufgabe aufzufassen, welche wissenschaftliche Kompetenz bei der Beurteilung des Tierverhaltens und der Haltungsbedingungen voraussetzt. Ein wertvolles, umfassendes Literaturverzeichnis, englische Zusammenfassungen und ein Sachverzeichnis ergänzen den Band.

Der Band vermittelt in gedrängter Form eine gute Übersicht über die verschiedenen theoretischen Konzepte (einschliesslich ihrer Vor- und Nachteile) zur Beurteilung von Tierhaltungen, die ethologischen, morphologischen und physiologisch-biochemischen Beurteilungskriterien und die Beziehungen zwischen Tiergesundheit, -verhalten und -haltung. Zugleich werden auch die grossen Lücken in unseren Kenntnissen über die Ansprüche der Labortiere an ihre Haltung und über ihr Verhalten offenkundig.

Das Buch kann allen, die sich mit Fragen der Tierhaltung, namentlich der Versuchstierhaltung, der Tierversuche, der Verhaltensforschung und des Tierschutzes befassen, empfohlen werden.

A. Steiger, Hinterkappelen