

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

**Herausgeber:** Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

**Band:** 138 (1996)

**Heft:** 4

  

**Artikel:** Mäusehepatitis-Virus

**Autor:** Homberger, F.R.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-590792>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 30.01.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Mäusehepatitis-Virus

F. R. Homberger

## Zusammenfassung

Das Mäusehepatitis-Virus (MHV) ist das Coronavirus der Maus (*Mus musculus*). Es ist eines der wichtigsten viralen Pathogene in heutigen Labormauskolonien. Auf Grund der bei der Replikation häufig auftretenden Mutationen existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Serotypen mit unterschiedlicher Pathologie. Diese können anhand ihres Gewebstropismus in eine respiratorische und eine enterotrope Gruppe eingeteilt werden. Der Verlauf einer MHV-Infektion hängt von vielen virus- und wirtsspezifischen Faktoren ab. In der Regel löst MHV bei der Maus eine akute, selbstlimitierende Infektion aus, welche beim adulten Tier inapparent verläuft. Neugeborene sind sehr anfällig und haben eine hohe Mortalitätsrate, sind aber in einem enzootisch infizierten Bestand durch maternale Antikörper geschützt. MHV besitzt grosse Bedeutung in der biomedizinischen Forschung vor allem als Störfaktor, insbesondere auf dem Gebiet der Immunologie. Daneben dient es als Modell für Coronaviren anderer Tierarten und des Menschen, insbesondere für die Erforschung der Coronavirus-Replikation und des Gewebstropismus. Da MHV-Infektionen meist subklinisch verlaufen, stützt sich der Nachweis in erster Linie auf serologische Bestandesuntersuchungen mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) oder indirekter Immunfluoreszenz. Die Bekämpfung erfolgt durch Ausmerzen des infizierten Bestandes und Rederivation über Hysterektomie oder Embryotransfer oder durch Sanierung mittels Zuchtunterbruch.

**Schlüsselwörter:** Mäusehepatitis-Virus – Maus – Coronavirus – Gewebstropismus

## Mouse hepatitis virus

Mouse hepatitis virus (MHV), the coronavirus of the mouse (*Mus musculus*), is one of the most important viral pathogens in contemporary laboratory mouse colonies. It is a highly mutable virus consisting of numerous antigenically distinct serotypes with different pathology. These can be divided according to their tissue tropism into respiratory and enterotropic strains. The course of an MHV infection is dependent on virus strain and host factors. Generally MHV causes an acute, self limiting infection which is inapparent in adult mice. Neonates are highly susceptible to disease and show high mortality. In an enzootically infected colony however, they are protected by maternally derived passive immunity. MHV's importance in biomedical research on one hand stems from its potential as an interfering agent, mainly in the field of immunology. On the other hand MHV serves as a model for coronaviruses of other species including man in studies on virus replication and tissue tropism. Since MHV infections are usually subclinical, detection depends on serological screening of colonies using Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or immunofluorescence. MHV is controlled by culling and rederivation of the affected colony using hysterectomy or embryo transfer or by elimination by cessation of breeding.

**Key words:** mouse hepatitis virus – mouse – coronavirus – tissue tropism

## Einleitung

Das Mäusehepatitis-Virus (MHV) ist eines der wichtigsten Viren bei der Labormaus. Trotz grossen Eliminierungsanstrengungen ist es heute weltweit das am häufigsten vorkommende virale Pathogen in Labormäusepopulationen (Lindsey, 1986). Europäische und schweizerische Studien bestätigen, dass dies auch für die Bestände in der Schweiz gilt (Homberger und Thomann, 1994; Kraft und Meyer, 1990). Betroffen sind davon vor allem konventionell gehaltene Mäuse in Forschungslabors der Universitäten und der Industrie, während die spezifiziert pathogenfreien (SPF-)Bestände der Züchter weitgehend MHV-frei sind. Das häufige Auftreten macht MHV zu einem wichtigen Störfaktor in der biomedizinischen Forschung. Daneben dient es der Wissenschaft aber auch als Modell für Coronavirusinfektionen bei anderen Tierarten, inklusive Mensch. So wurde z. B. die Replikation von Coronaviren hauptsächlich am MHV erforscht (Lai, 1990).

## Geschichtlicher Hintergrund

Am 14. August 1947 wurde bei Studien über das Epizootic Diarrhea of Infant Mice (EDIM) Virus erstmals ein Virusstamm aus der MHV-Gruppe isoliert, und zwar aus dem Gehirn einer Maus mit spontaner Paralyse. Die Autoren bezeichneten das neue Virus, welches unter experimentellen Bedingungen eine massive demyelinisierende Enzephalomyelitis und in geringerem Ausmass Lebernekrosen hervorrief, als Mäuse-Enzephalitis-Virus JHM (nach den Initialen eines Mitarbeiters) (Cheever et al., 1949). Zwei Jahre später wurde ein weiterer Virusstamm entdeckt. Auf Grund der bei dieser Maus dominierenden Hepatitis wurde der Erreger erstmals als Mäusehepatitis-Virus bezeichnet (Gledhill und Andrewes, 1951). Heute werden diese beiden ersten Stämme als MHV-JHM und MHV-1 bezeichnet. Im Laufe der nächsten Jahre folgten weitere Beschreibungen von verwandten Virusstämmen (MHV-3, MHV-A59) mit z. T. unterschiedlicher Pathologie (Dick et al., 1956; Manaker et al., 1961).

Parallel dazu wurde bei der Erforschung der infantilen Diarrhöe der Maus festgestellt, dass ätiologisch neben dem EDIM-Virus noch ein weiteres, nicht verwandtes Virus beteiligt war (Anonym, 1960). Dieses Virus bekam den Namen Lethal Intestinal Virus of Infant Mice (LIVIM) (Kraft, 1962, 1966). Es wurde jahrelang als eigenständiges, nicht klassifiziertes Virus geführt. Erst in der zweiten Hälfte der siebziger Jahre konnte antigenetisch und morphologisch nachgewiesen werden, dass es sich beim LIVIM in Wirklichkeit um einen Stamm aus der MHV-Gruppe handelte (Broderson et al., 1976; Carthew, 1977; Hierholzer et al., 1979). Im Jahre 1986 wurde schliesslich postuliert, dass die MHV-Stämme auf Grund ihres Gewebstropismus grundsätzlich in zwei Gruppen eingeteilt werden könnten, die ursprünglichen Stämme wurden als respiratorische und die enteralen als enterotrope Stämme bezeichnet (Barthold, 1986).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von MHV Mitte der sechziger Jahre zeigten, dass das Virus morphologisch stark dem Infektiösen-Bronchitis-Virus des Huhnes glich (Becker et al., 1967; David-Ferreira und Manaker, 1965). Später wurde der Name Coronaviren für diese Gruppe vorgeschlagen, und seit 1975 sind sie eine offizielle Virusfamilie (Coronaviridae) (Tyrell et al., 1975).

## Biologie des Virus

Das Mäusehepatitis-Virus gehört zur Familie Coronaviridae und darin zum Genus Coronavirus. Es ist antigenetisch nahe verwandt mit dem bovinen Coronavirus (BCV), dem humanen Coronavirus Stamm OC43 (HCV-OC43) und dem Sialodacryoadenitis-Virus (SDAV) der Ratte (Pederson et al., 1978). Das Virus besteht aus drei bis vier verschiedenen Strukturproteinen sowie einer linearen einsträngigen, positiv gerichteten RNA als Erbsubstanz (Holmes et al., 1986). Die RNA bildet zusammen mit dem Nukleoprotein (N) eine lange helikale Struktur im Zentrum. Die Virushülle besteht aus dem Membranprotein (M) und dem Spikeprotein (S), wobei das S-Protein die vorstehenden strahlenartigen Strukturen bildet, welche der Virusfamilie ihren Namen gegeben haben. Während die Struktur des N- und vor allem des M-Proteins innerhalb der MHV-Gruppe, aber auch innerhalb der antigenetischen Gruppe der Coronaviren stark konserviert ist, ist das S-Protein hoch variabel (Fleming et al., 1983). Es ist Träger der antigenetischen Varianz und der Bindungsstellen für neutralisierende Antikörper und Zell-Rezeptoren (Collins et al., 1982; Williams et al., 1990). Das vierte Strukturprotein, die Haemagglutininesterase (HE), ist nur bei wenigen Serotypen nachgewiesen worden und dann meist nur in inaktiver Form (Sheih et al., 1989; Sugiyama et al., 1986; Taguchi et al., 1985). Obwohl MHV stets als «das» Mäusehepatitis-Virus bezeichnet wird, handelt es sich dabei eigentlich um eine grosse Anzahl, mit Hilfe des Serumneutralisations-Tests unterscheidbarer Serotypen, mit zum Teil stark variierender Pathologie (Barthold, 1986). Durch die häufigen Mutationen im RNA-Genom, die bei der Replikation des Virus auftreten, werden laufend neue Virusstämme gebildet (Lai, 1992). Neue Isolate sind deshalb auch immer neue Serotypen, welche sich mehr oder weniger von den einzelnen Prototyp-Stämmen unterscheiden. Leider korreliert das antigenetische Muster eines MHV-Serotyps nicht mit der Pathologie des Virusstammes. Es kann an Hand von antigenetischer Verwandtschaft nicht auf einen bestimmten Krankheitsablauf in der Maus geschlossen werden (Barthold, 1986). Die Typisierung von Wildisolaten ist somit nur von akademischen Interesse und wird heute kaum mehr durchgeführt. Obwohl die Prototyp-Stämme alle vom respiratorischen Typ sind, scheinen die enterotropen Serotypen im Felde häufiger vorzukommen, wie auf Grund von Wildisolaten geschlossen werden kann.

## Pathogenese

Der Verlauf und das Ausmass einer durch MHV ausgelösten Krankheit bei der Maus hängen von verschiedenen Faktoren ab. Auf der Wirtseite gehören dazu das Alter der Mäuse, der Stamm, der Zustand des Immunsystems sowie gleichzeitig stattfindende Infektionen mit anderen Erregern. Beim Virus handelt es sich um den Infektionsweg, die Dosis und den Virusstamm (Barthold, 1986; Compton et al., 1993). Die verschiedenen Virusstämme unterscheiden sich stark bezüglich Virulenz, Pathogenität, Infektionsmuster sowie Organ- und Zelltropismus. Beinahe alle Organsysteme der Maus können durch MHV infiziert werden, aber respiratorische und enterotrope Stämme weisen eine deutlich unterschiedliche Pathologie auf und werden deshalb innerhalb dieses Kapitels gesondert behandelt (Barthold und Smith, 1984).

### Respiratorische Serotypen

Nach der Primärvermehrung in den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes kommt es zu einer Virämie und zur Dissemination in eine Vielzahl von Geweben und Organsystemen (Barthold und Smith, 1987). Je nach Serotyp und Mäusestamm kann die Sekundärvermehrung von MHV in folgenden Organen stattfinden: Gehirn, Leber, Knochenmark, lymphatisches Gewebe wie Milz oder Lymphknoten, aber auch Uterus und Plazenta sowie weiteren Organen (Barthold und Smith, 1983, 1992). Im Darmtrakt kann kein Virus nachgewiesen werden, ausser in dem mit dem Darm assoziierten lymphatischen Gewebe. Als Besonderheit können einige MHV-Stämme vom Nasenepithel aus auch via Siebbeinplatte entlang dem Riechnerv direkt ins Gehirn einwandern, ohne dass es dabei zu einer Virämie kommen muss (Barthold, 1988; Barthold et al., 1986).

Im Gehirn lösen MHV-Serotypen je nach Virulenz eine Enzephalitis mit längerer Viruspräsenz in den Gliazellen oder eine Demyelinisierung hervor. In anderen Organen, vor allem in der Leber, findet man fokale Nekrosen mit pathognomonischer Synzytienbildung am Rande (Barthold und Smith, 1983). In immundefizienten Mäusen (z. B. athymische [nu/nu], severe combined immunodeficient [scid] etc.) lösen respiratorische MHV-Serotypen eine massive generalisierte Erkrankung mit Nekrosebildung in verschiedenen Organen aus. Je nach Virulenz führt diese akut zum Tod der Tiere oder zu einer chronisch-progressiven «Wasting Disease» (Barthold und Smith, 1990).

### Enterotrope Serotypen

Die Primärvermehrung der enterotropen Serotypen erfolgt im Darmtrakt, wobei im aufsteigenden Colon die höchsten Virustiter gemessen werden konnten. In seltenen Fällen folgt anschliessend eine Dissemination via Virämie in andere Organe, vor allem Gehirn und Leber.

Veränderungen in der Darmschleimhaut reichen je nach Virusstamm von einzelnen Synzytien in oberflächlichen Enterozyten bis zur vollkommenen Zerstörung der Zotten- und Kryptenstruktur des Darmes (Compton et al., 1993). Immundefiziente Tiere entwickeln eine chronische Infektion des Darmes, meist jedoch ohne Todesfälle (Barthold et al., 1985).

## Epizootiologie

Obwohl Coronaviren gegenüber Umwelteinflüssen sehr empfindlich sind, ist MHV, speziell die enterotropen Serotypen, äusserst kontagiös. Es wird durch direkten Kontakt, über Vektoren wie kontaminierte Käfige, Geräte und Personen, aber auch aerogen übertragen. Das Virus wird von der Maus oronasal aufgenommen und im Kot und im Sekret des Nasen-Rachen-Raums ausgeschieden (Barthold, 1986; National Research Council, 1991). Experimentelle vertikale Virusübertragung ist bei einigen Virusstämmen beschrieben worden, führt jedoch in der Regel zur Resorption der Föten (Barthold et al., 1988). Ausserdem ist dieser Übertragungsweg in einem epizootisch infizierten Bestand aufgrund der kurzen Infektionsdauer eher unwahrscheinlich und in der enzootischen Situation zeitlich gesehen fast unmöglich. Es ist deshalb anzunehmen, dass die diaplazentare Übertragung von MHV in der Praxis von keiner Bedeutung ist.

MHV infiziert natürlicherweise nur Mäuse (*Mus musculus*), experimentell konnten aber auch Ratten, Baumwollratten und Hamster infiziert werden (Kraft, 1966). Ratten, welche intranasal mit MHV-JHM infiziert wurden, entwickelten eine Rhinitis, schieden jedoch kein infektiöses Virus aus (Barthold, 1986) und spielen somit keine Rolle als Virusreservoir oder Infektionsquelle für Mäuse. MHV bewirkt bei immunkompetenten Mäusen eine akute, selbstlimitierende Infektion. Während 14 bis 30 Tagen, je nach Serotyp, scheidet das Tier infektiöses Virus aus, danach ist das Virus im Körper nicht mehr nachweisbar (Barthold und Smith, 1987, 1990; Compton et al., 1993). Bei Tieren, welche die Infektion überstanden haben, können auch mittels Immunsuppressiva keine Rezidive hervorgerufen werden. Viruspersistenz in immunkompetenten Tieren kann ausgeschlossen werden. Eine MHV-Infektion kann sich nur in einem Bestand halten (enzootische Infektion), wenn kontinuierlich frische empfängliche Tiere zur Verfügung stehen. In einer Zucht sind dies die Jungtiere, welche nach Abklingen der maternalen Immunität im Alter von 3–4 Wochen infiziert werden, und in einem Versuchsraum die neu zugekauften Tiere, welche aus MHV-freien Beständen stammen (Homberger et al., 1992). Immunkompetente Tiere, sofern sie überleben, entwickeln eine persistierende Infektion (Barthold, 1986).

Mit MHV infizierte Mäuse entwickeln eine Immunität gegen das Virus. Bereits sieben Tage nach der Infektion sind erste spezifische Antikörper im Serum nachweisbar (Smith, 1983). Die Immunität schützt das Tier gegen eine Reinfektion mit dem entsprechend Serotyp, aber nur be-

dingt gegen Neuinfektionen mit einem anderen Virusstamm. Die Schutzwirkung nimmt mit der Zeit ab, zuerst gegenüber heterologen, später aber auch gegenüber dem homologen Serotypen. Die durch enterotrope Serotypen ausgelöste Immunität ist grundsätzlich stärker kreuzreaktiv und länger andauernd als die durch respiratorische Stämme induzierte (Barthold und Smith, 1989a, b; Homberger et al. 1992). Neonatale Mäuse, welche von immunen Muttertieren geboren und gesäugt werden, sind vor Infektionen mit dem homologen Virusstamm geschützt. Für den Schutz vor respiratorischen MHV-Stämmen sind maternale IgG im Serum der Jungtiere verantwortlich (Barthold et al., 1988). Diese werden über einen für die Maus einzigartigen Mechanismus aufgenommen. Während der ersten 14 Lebenstage werden IgG-spezifisch über in der Darmmucosa lokalisierte Rezeptoren aus der Milch absorbiert. Im Alter von vier Wochen, zwei Wochen nach der letzten IgG-Aufnahme, können im Serum der Jungtiere keine maternalen Antikörper mehr nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt sind die Tiere für eine MHV-Infektion empfänglich. Die passive Immunität gegen enterotrope MHV-Stämme hingegen wird durch maternale Antikörper im Darmlumen der Jungtiere bewirkt (Homberger, 1992; Homberger und Barthold, 1992). Serumantikörper zeigen keine Wirkung. Experimentell konnte gezeigt werden, dass IgG für einen kompletten Schutz nicht ausreicht und dass die Beteiligung von IgA dazu nötig ist (Homberger und Barthold, 1992). Die Schutzwirkung erlischt im Alter von drei Wochen, wenn die Jungtiere abgesetzt werden und keine antikörperhaltige Milch mehr aufnehmen können.

## Klinisches Bild

Der klinische Verlauf einer MHV-Infektion ist ebenfalls von den im Abschnitt «Pathologie» erwähnten Faktoren abhängig. In den meisten Fällen verläuft eine natürliche MHV-Infektion inapparent (National Research Council, 1991). Enzootisch infizierte Bestände können über Jahre hinweg symptomfrei bleiben, da die Jungtiere bei der Infektion im Alter von 3–4 Wochen immer noch teilweise durch die abnehmende maternale Immunität geschützt sind. Bei epizootischen Infektionen treten klinische Symptome vor allem bei Neonaten auf, obwohl einige hochvirulente respiratorische Stämme (z. B. MHV-JHM oder MHV-3) auch bei adulten Mäusen eine apparente Erkrankung auslösen können (Barthold, 1986). Symptome bei Neugeborenen sind Durchfall und hohe Mortalität, adulte Tiere zeigen meist unspezifische Symptome wie Inappetenz, Gewichtsverlust, Apathie und gesträubtes Fell, aber zum Teil auch Durchfall, ZNS-Symptome oder in seltenen Fällen Ikterus (National Research Council, 1991). Bei immundefizienten Tieren führen respiratorische Serotypen zu chronischer Auszehrung (Wasting-Disease) mit Todesfolge und sukzessive zum Zusammenbruch des Bestandes, während Infektionen mit enterotropen Serotypen normalerweise inapparent verlaufen (Barthold und Smith, 1990; Compton et al., 1993).

## Diagnose

Klinische Symptome, sofern vorhanden, sind meist unspezifisch und erlauben höchstens eine Verdachtsdiagnose. Sogar während einer akuten Erkrankung ist zudem mit Hilfe der Histologie eine Diagnose oft nur schwer zu stellen. Synzytienbildung und Nekroseherdchen in Darmmucosa, Nasenschleimhaut, Leber oder Gehirn sind zwar pathognomonisch für MHV-Infektionen (Compton et al., 1993; National Research Council, 1991), sind aber bei erwachsenen Tieren häufig schwer zu finden. Deshalb und wegen der kurzen Infektionsdauer muss bei inapparenten oder enzootischen Infektionen und bei Bestandesuntersuchungen auf die Serologie zurückgegriffen werden. Der Test der Wahl ist der Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) oder die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) (Homberger, 1988; Smith, 1983). Beide Tests sind gleichwertig und sehr sensitiv. Ein weiterer Vorteil dieser Tests ist, dass Antikörper gegen alle bekannten MHV-Serotypen sowohl im ELISA wie auch in der IIF kreuzreagieren. In einem Bestand von Nude-Mäusen (athymisch) müssen heterozygote Tiere untersucht werden, da die homozygoten nur teilweise serokonvertieren (Barthold, 1986). Die Komplementbindungsreaktion (KBR) sollte nicht mehr verwendet werden, da sie zu wenig empfindlich ist, und der Serum-Neutralisationstest (SNT) ist virusstammspezifisch und somit für die Routine ungeeignet (Barthold und Smith, 1984; Smith, 1983).

Der direkte Virusnachweis mittels Immunohistochemie an infiziertem Gewebe ist aufwendig und nur für experimentellen Gebrauch geeignet (Brownstein und Barthold, 1982). Virusisolation in Zellkultur ist sehr unsicher, da vor allem die enterotropen Serotypen sehr schlecht in vitro wachsen. Der Nachweis von MHV-Kontaminationen in biologischen Materialien (transplantierbare Tumore, Zellkulturen etc.) erfolgt mittels Mouse Antibody Production (MAP) Test oder auch durch Polymerase Chain Reaction (PCR) (deSouza und Smith, 1989; Homberger et al., 1991).

## Bekämpfung

Wegen der rasanten Ausbreitungsgeschwindigkeit von MHV kommen bei einer epizootischen Infektion alle Gegenmassnahmen zu spät. Im Normalfall sind 14 Tage nach der Infektion bei 100% der Tiere eines Bestandes Serumantikörper nachweisbar (Barthold, 1986; Homberger und Thomann, 1994). Prävention ist deshalb von grosser Bedeutung. Hygienische Vorsichtsmassnahmen müssen strikte eingehalten werden. Mit regelmässigen Routineuntersuchungen wird der Infektionsstatus eines Bestandes kontrolliert. Nur Tiere aus garantiert MHV-freien Zuchten dürfen in den Bestand aufgenommen werden. Tiere fraglicher Herkunft müssen in Quarantäne verbracht und getestet werden. Es ist darauf zu achten, dass weder direkter (Wildmäuse) noch indirekter (Personen, Material) Kontakt mit MHV-infizierten Mäusen be-

steht (Homberger und Thomann, 1994). Baulich aufwendige Barrieren-Anlagen sind meist nicht notwendig. Muss mit Tieren mit unterschiedlichem Infektionsstatus im gleichen Bereich (Raum, Gebäude) gearbeitet werden, so genügen Filterkäfige und eine Laminar-flow-Werkbank zum Käfigwechseln, um die Tiere vor Infektionen zu schützen (Lipman et al., 1993). Alle biologischen Materialien (Tumore, Zelllinien) müssen auf Kontamination mit MHV getestet werden, bevor Mäuse damit inokuliert werden.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, einen enzootisch mit MHV infizierten Bestand zu sanieren. Aufwendige, aber sichere Methoden sind der Embryotransfer oder die Hysterektomie (Jacoby und Fox, 1984; Reetz et al. 1987). Aufgrund der Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung des Virus ist bei der Hysterektomie stets darauf zu achten, dass nur seropositive Muttertiere verwendet werden, da diese sicher nicht akut infiziert sind. Eine

etwas einfachere Methode besteht darin, einen Bestand durch Zuchtunterbruch zu sanieren. Dazu werden wenige seropositive Tiere isoliert, ohne mit ihnen zu züchten. Dank der natürlichen Immunität, welche die Tiere entwickelt haben, wird das Virus eliminiert, und nach etwa zwei Monaten kann mit den inzwischen virusfreien Tieren eine neue Zucht aufgebaut werden (Weir et al., 1987).

## Bedeutung für die biomedizinische Forschung

MHV hat die biomedizinischen Forschung während Jahrzehnten sowohl negativ als auch positiv beeinflusst. Auf der einen Seite war und ist MHV ein nicht zu unterschätzender Störfaktor vieler Experimente (Hamm, 1986;

### Le virus de l'hépatite des souris

Le virus de l'hépatite de souris (VHS) est le Coronavirus de la souris (*Mus musculus*). C'est en ce moment l'un des virus pathogènes les plus importants dans les colonies de souris de laboratoire. Il y a une grande quantité de sérotypes différents dus à des mutations fréquentes lors de la réplication, chaque sérotype menant à une pathologie caractéristique. Ces sérotypes peuvent être séparés sur la base de leur préférence pour certains tissus en un groupe respiratoire et un groupe entérotope. Le cours d'une infection causée par le VHS dépend de plusieurs facteurs liés au virus et à l'hôte. En règle générale, le VHS déclenche chez la souris une infection aiguë, se limitant d'elle-même et ne provoquant pas de symptômes chez l'animal adulte. Les nouveaux-nés sont très sensibles et ont un taux de mortalité élevé. Cependant, dans un élevage infecté de manière enzootique, ceux-ci sont protégés par des anticorps maternels. Le VHS a une grande importance dans la recherche biomédicale comme facteur gênant dans le domaine de l'immunologie en particulier. De plus, le virus sert de modèle pour le Coronavirus d'autres espèces et de l'homme, spécialement pour la recherche sur la réplication du Coronavirus et sur la préférence des tissus. Comme les infections causées par le VHS sont le plus souvent subcliniques, la détection se fait en première ligne par examen sérologique de l'élevage au moyen d'un Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) ou par immunofluorescence indirecte. La lutte se fait par élimination de l'élevage infecté et redérivation par hystérectomie, par transfert d'embryons ou par assainissement au moyen d'une interruption d'élevage.

### L'epatite virale del topo

Il virus dell'epatite virale del topo è il coronavirus del topo (*Mus musculus*). Questo virus è uno dei più importanti agenti patogeni di tipo virale nelle colonie dei topi da laboratorio. A causa delle frequenti mutazioni dovute alle repliche genetiche esistono tanti serotipi diversi con differenti patologie. Queste patologie possono essere suddivise secondo il loro tropismo nei tessuti in gruppi respiratori e enterotropi. Il decorso di un'infezione da coronavirus dipende da molti fattori virali e dell'ospite. In genere il coronavirus provoca nel topo un'infezione acuta autolimitante, che nell'animale adulto rimane inapparente. I neonati sono facilmente infettabili e hanno un alto tasso di mortalità, però all'interno di una colonia infettata vengono protetti dagli anticorpi maternali. Il coronavirus dell'epatite ricopre un ruolo importante nella ricerca biomedica, soprattutto come fattore disturbante nel campo dell'immunologia. Oltre a ciò, questo virus serve come modello per i coronavirus di altre specie animali e l'uomo, in particolare per la ricerca della replicazione ed il tropismo nei tessuti del coronavirus. Dal momento che il decorso dell'infezione è senza sintomi apparenti, vengono usati dei test sierologici come l'ELISA o la fluorometria indiretta per l'accertamento del virus nelle colonie. La terapia avviene con l'eliminazione della colonia infettata e la riderivazione attraverso l'isterectomia od il traferimento di embrioni oppure può essere fatto un risanamento mediante l'interruzione dell'allevamento.

Kraft, 1985). Eine akute MHV-Infektion verändert die Physiologie der Maus und ihre Reaktion auf die Versuchsbedingungen in massiver Weise. Da der Lymphtropismus eine gemeinsame Eigenschaft aller bekannten MHV-Serotypen ist, verwundert es nicht, dass die meisten Veränderungen innerhalb des Immunsystems zu finden sind. So kann MHV z.B. eine Immunsuppression oder aber in anderen Fällen eine verstärkte Immunantwort auslösen. Makrophagen, B-Zellen und T-Zellen können in ihrer Funktion beeinträchtigt sein. Diese Veränderungen sind an anderer Stelle im Detail beschrieben (Compton et al., 1993). Daneben bewirkt MHV eine breite Palette weiterer Probleme. MHV-Infektionen können die Leberenzym Spiegel im Serum erhöhen oder die Empfänglichkeit von Mäusen gegenüber transplantierbaren Tumoren verändern. MHV ist bekannt als Kontaminant von Zell- und Tumorkulturen und von Virusisolaten humanen Ursprungs, welche in infizierten Mäusen passagiert wurden (Homberger et al., 1991; Nicklas et al., 1993). So entpuppten sich Coronavirus-Stämme, welche durch Mauspassagen aus Gewebe von Patienten mit Multipler Sklerose isoliert wurden, im nachhinein als MHV (Gerdes et al., 1981; Weiss, 1983). Werden MHV-freie SPF-Mäuse in einen enzootisch infizierten Bestand zugekauft, so werden sie unmittelbar nach ihrer Ankunft angesteckt und machen in den ersten 14 Tagen eine akute Infektion durch. Die Gewohnheit, diese Tiere ohne Akklimatisationszeit in einem Versuch zu verwenden, ist deshalb höchst gefährlich und führt unweigerlich zu fragwürdigen Resultaten. Besonders problematisch sind MHV-Infektionen, da sie sehr häufig sind, in den meisten Fällen inapparent verlaufen und deshalb nicht erkannt werden. Aber nicht nur die akute Phase der MHV-Infektion kann einen Tierversuch negativ beeinflussen. Es wurden auch persistierende Immunmodulationen in Mäusen beschrieben, welche die Infektion überstanden und das Virus bereits eliminiert hatten (Cray et al., 1992; Wilberz et al., 1991). Nur Tierversuche, welche durch entsprechende mikrobiologische Routinekontrollen (Quality Assurance) von solchen Fehlerquellen geschützt werden, können wissenschaftlich ernst zu nehmende Resultate liefern (Homberger und Thomann, 1994).

Auf der anderen Seite war und ist MHV per se häufig Gegenstand der biomedizinischen Forschung. Es ist bedeutend intensiver studiert worden, als man es von einem reinen Mäusepathogen erwarten würde, und ist heute das meistuntersuchte Coronavirus. Es gilt als Prototyp-Virus seiner antigenetischen Gruppe. Ein Grossteil

des Wissens über die molekulare Struktur und die Reproduktion von Coronaviren ist am Beispiel von MHV erarbeitet worden (Lai, 1990). MHV dient auch als Modell für Coronavirusinfektionen anderer Tierarten (z.B. Rinder und Schweine) und des Menschen. Dank der vielen unterschiedlichen Serotypen mit verschiedener Pathologie ist MHV auch das ideale Virus zur Erforschung des Zell- und Gewebestropismus der Coronaviren (Homberger, 1994).

## Literatur

*Barthold S.W.* (1986): Mouse hepatitis virus: Biology and epidemiology. In: *Viral and mycoplasmal infections of laboratory rodents. Effect on biomedical research* (eds. Bhatt P.N., Jacoby R.O., Morse III H.C., New A.E.), pp. 571–601, Academic Press.

*Compton S.R., Barthold S.W., Smith A.L.* (1993): The cellular and molecular pathogenesis of coronaviruses. *Lab. Anim. Sci.* 43, 15–28.

*Hierholzer J.C., Broderick J.R., Murphy F.A.* (1979): New strain of mouse hepatitis virus as the cause of lethal enteritis in infant mice. *Infect. Immun.* 24, 508–522.

*Holmes K.V., Boyle J.F., Frana M.F.* (1986): Mouse hepatitis virus: Molecular biology and implications for pathogenesis. In: *Viral and mycoplasmal infections of laboratory rodents. Effect on biomedical research* (eds. Bhatt P.N., Jacoby R.O., Morse III H.C., New A.E.), pp. 603–624, Academic Press.

*Homberger F.R.* (1992): Maternally-derived passive immunity to enterotropic mouse hepatitis virus. *Arch. Virol.* 122, 133–141.

*Homberger F.R., Barthold S.W.* (1992): Passively acquired challenge immunity to enterotropic coronavirus in mice. *Arch. Virol.* 126, 35–43.

*Homberger F.R., Barthold S.W., Smith A.L.* (1992): Duration and strain specificity of immunity to enterotropic mouse hepatitis virus. *Lab. Anim. Sci.* 42, 347–351.

*Lai M.M.C.* (1990): Coronavirus: Organization, Replication and expression of Genome. *Annu. Rev. Microbiol.* 44, 303–333.

*National Research Council* (1991): Infectious diseases of mice and rats. National Academy Press.

*Weir E.C., Bhatt P.N., Barthold S.W., Cameron G.A., Simack P.A.* (1987): Elimination of mouse hepatitis virus from a breeding colony by temporary cessation of breeding. *Lab. Anim. Sci.* 37, 455–458.

Das vollständige Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

## Dank

Ich danke den Proff. Peter Thomann und Mathias Ackermann für die Durchsicht des Manuskripts.

*Korrespondenzadresse: Dr. med. vet. FVH Felix R. Homberger, Institut für Labortierkunde, Universität Zürich-Irchel, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich*

Manuskripteingang: 7. Februar 1994