

## Die Marek'sche Krankheit

### Historie, aktuelle Perspektiven und Zukunftsentwicklungen

Dr. F. Fehler (Cuxhaven)

#### Der Erreger aus evolutionsbiologischer und historischer Sicht

Herpesviren gehören zu den unter den Wirbeltieren am stärksten verbreiteten Virus-Familien. Nimmt man eine beliebige Wirbeltierspezies nur genau genug unter die Lupe, wird man irgendwann ein Mitglied dieser Familie finden. Es sieht fast so aus, als hätte sich diese Familie zusammen mit den Vertebraten entwickelt. Allein die Tatsache, dass man sie suchen muss, zeigt, dass das Gros der Herpesviren keine klinischen Manifestationen in seinem Wirt induziert. Dies liegt im Interesse des Virus, da es ja sein lebenserhaltendes System nicht schädigen sollte, um sein "Überleben" zu sichern. Die meisten Vertreter der Herpesviren verhalten sich also wie Kommensalen.

Manche Herpesviren jedoch haben sich zu Pathogenen entwickelt, die zu schwerwiegenden Problemen geführt haben. Die Entwicklung solcher Pathogene ist jedoch meist an die Präsenz großer Wirtspopulationen mit hoher Dichte bzw. mit einem regen Austausch von Individuen zwischen Populationen verbunden. Solche Bedingungen ermöglichen die rasche Verbreitung des Virus, die ebenfalls im "Interesse" des Virus liegen muss. Es beginnt sich an die Situation anzupassen. Durch die Möglichkeit der raschen Ausbreitung rücken dabei potenzielle Schädigungen des Wirts in den Hintergrund. Schnelle und effiziente Vermehrung werden nun zum Selektionsvorteil.

So oder so ähnlich stellt man sich die Entwicklung eines pathogenen Virus vor. Tatsache ist, dass viele virale Erkrankungen erst dann zu Tage treten, wenn das geeignete Umfeld geschaffen wird. So erschien am Anfang dieses Jahrhunderts mit der Intensivierung der Geflügelwirtschaft ein neues Pathogen, das wie die meisten Herpesviren bis heute nur schwer zu kontrollieren ist. Es verursacht die Marek'sche Krankheit.

Hohe Tierdichten, genetische Monokulturen, reger Austausch von Zuchtmaterial und mangelnde hygienische Kenntnisse trugen sicherlich wesentlich zu seinem Siegeszug bei. Herpesviren sind gegenüber Veränderungen in ihrer Umwelt generell sehr anpassungsfähig. Sie können u.a. Selektionsdrücken durch Mutationen entkommen. Eine besondere Fähigkeit dieser Viren ist es, Gene vom Wirtsorganismus aufzunehmen und für eigene Zwecke einzusetzen. Einer oder mehrere dieser Anpassungsmechanismen haben wohl auch zur Entstehung der onkogenen Eigenschaft des Marek's Disease Virus (MDV) geführt, die bis heute ein großes wirtschaftliches Problem dieser Erkrankung darstellt. Neben den Lymphomen spielen insbesondere bei Feldstämmen späterer Generationen auch neurologische Symptome (transiente Paralyse) und z.B. Hautläsionen eine Rolle.

Bereits in den frühen 20er Jahren traten massive Seuchenzüge mit hohen Mortalitäten auf, die durch massenhaftes Auftreten von Tumoren gekennzeichnet waren. Die oben genannten Umweltgegebenheiten begünstigten eine rasche Ausbreitung, so dass die Marek'sche Krankheit bald weltweit zu finden war.

#### Erste Bekämpfungsmaßnahmen

Die frühen Ansätze dieser Erkrankung Herr zu werden waren die der genetischen Resistenzzüchtung, die zwischen der Mitte der 30er Jahre bis in die 60er Jahre die vorherrschende Rolle spielten. Es zeigte sich, dass Resistenz genetisch an bestimmte Gene im Histokompatibilitätslocus des Huhns gekoppelt war. Später stellte sich jedoch heraus, dass auch andere Gene einen wesentlichen Anteil an der Resistenz hatten. Bis heute wurden 14 genetische loci auf 5 Chromosomen identifiziert, die mit genetischer Resistenz gegen MDV korreliert werden können. Dies kompliziert die Züchtung von hoch resistenten Tieren erheblich. Zudem kann eine Züchtung auf diese Genotypen zur positiven Selektion von genetisch gekoppelten Merkmalen führen, die dem Ziel der leistungsbezogenen Züchtung entgegenstehen.

Ein weiterer Aspekt, der bei solchen Züchtungen beachtet werden sollte, ist das bereits oben erwähnte Problem der genetischen Monokultur. Einheitliche genetische Populationen könnten dazu führen, dass sich das Pathogen an die neuen genetischen Umweltbedingungen anpasst. Wenn eine solche Adaptation in Gang käme, wäre die Züchtung nicht schnell genug fähig, den Wirt dem neuen Pathogen anzupassen. Ein weiteres Szenario ist, dass ein vollkommen anderes Pathogen in der Monokultur ideale Eigenschaften vorfindet, um sich in dieser Population rasend zu vermehren.

#### Impfstoffe

Seit dem Ende der 60er Jahre bildet die Impfung das Fundament der Marek-Bekämpfung. Zu diesem Zeitpunkt wurde erstmalig ein MDV durch fortgesetzte Zellkulturpassage attenuiert und konnte anschließend als erste wirksame Vakzine im Feld eingesetzt werden.

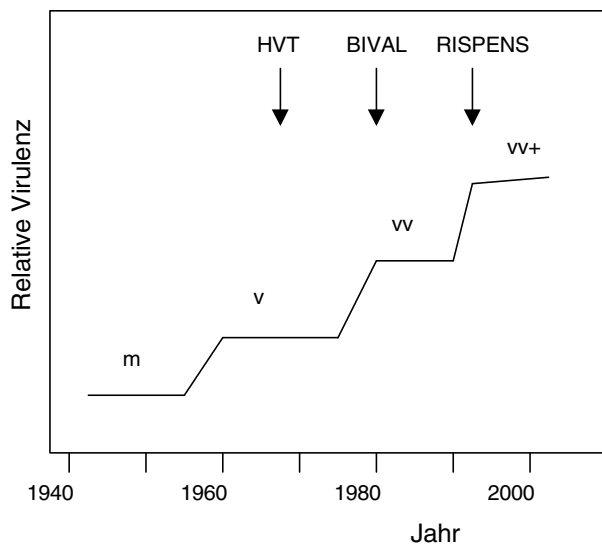
Der wohl erste großflächig eingesetzte Impfstoff war jedoch ein Herpesvirus, das aus Puten isoliert worden war (HVT, Serotyp 3). Ihm folgten dann weitere attenuierte Impfstämme der Serotypen 1 und 2. Die Entdeckung der Impfung gegen onkogene Viren war etwas völlig Neuartiges. Bis heute ist die Möglichkeit der Impfung gegen eine solche Erkrankung einzigartig und war lange Anlass dazu, das Huhn als Modellsystem für onkogene humane Viren zu verwenden. Dies sorgte zwar für Fortschritte in der Marek-Forschung. Die Anwendung beim Menschen blieb jedoch auf der Strecke. Diese Einzigartigkeit macht deutlich, welcher Glücksfall der Geflügelindustrie mit der Möglichkeit der Marek-Impfung zuteil wurde.

Leider war der Einsatz von Impfstoffen nicht frei von Schattenseiten. Zirka 10 Jahre nach dem extensiven Einsatz des Puten Herpesvirus (HVT) begannen sich die Viren auf unbekannte Weise anzupassen. Trotz Impfung kam es erneut zu immer mehr Marek-Ausbrüchen. Zum Glück trat zu diesem Zeitpunkt ein neuer Impfstamm vom Serotyp 1 auf, der nach seinem Entdecker Rispens benannt wurde. Mit diesem konnte man rasch der eskalierenden Situation Herr werden. Nach einer vergleichbaren Zeitspanne wie zuvor kam es erneut zu Impfdurchbrüchen, die wiederum nur durch eine Adaptation der Feldviren an den

durch die Impfstoffe verursachten Selektionsdruck zu erklären waren. In dieser Situation behalf man sich in Europa damit, die beiden Serotypen (Serotyp 1 und 3) in einer bivalenten Impfung einzusetzen und hatte damit Erfolg.

Heute werden in verschiedenen Ländern je nach Feldsituation entweder einer der monovalenten Impfstoffe eingesetzt oder auf den bivalenten zurückgegriffen. In den Vereinigten Staaten gestaltete sich die Situation noch komplizierter, da hier u.a. auch monovalente und Kombinationsimpfstoffe, die Serotyp 2 Viren enthalten, eingesetzt werden. Eine Übersicht zur amerikanischen Situation (nach WITTER, 1997) seit den 40er Jahren ist in Abbildung 1 dargestellt. Mit dem Einsatz neuer Impfstoffe mit steigender Schutzwirkung (HVT > SB-1 + HVT > Rispens) scheint dort eine Selektion auf neue Varianten mit höherer Pathogenität einhergegangen zu sein. Oft wird bei dieser Art der Darstellung jedoch vernachlässigt, dass sich während dieser Zeiträume auch der genetische Hintergrund der Tiere verändert hat.

**Abbildung 1: Evolution der Marek-Erkrankung in den USA**



Durch all diese Impfstoffe konnte während der letzten 30 Jahre das Auftreten der Marek'schen Krankheit um 99 % reduziert werden. Sie brachten jedoch die Krankheit nie vollständig zum Verschwinden.

**Die aktuelle Situation**

Heute, nachdem seit der letzten großen Seuchenwelle erneut eine Dekade vergangen ist, macht sich allmählich wieder die Nachricht breit, dass ein neuer Seuchenzug auf dem Wege sei. REDDY et al. (1997) hat in den USA das Auftreten von neuen, hochvirulenten Stämmen (sogenannten vv+-Stämmen) nachgewiesen, die den durch bivalente Impfstoffe erzeugten Schutz durchbrechen konnten.

Hier ist jedoch anzumerken, dass in den USA i.d.R. erheblich stärker attenuierte Stämme zur Impfung sowie in ovo-Impfung eingesetzt wurden als z.B. in Europa. Zudem wurde klar, dass man sich in den Vereinigten Staaten zu sehr auf Impfungen verließ und die Stallhygiene sowie

gutes Herdenmanagement sträflich vernachlässigte. Wie auch immer, nachdem die Ursachen erkannt und entsprechende Maßnahmen ergriffen waren, war die Situation soweit in den Griff zu bekommen, dass zumindest die großen Verluste ausblieben. Heute sind diese Viren auf das Gebiet beschränkt, in dem sie erstmals beschrieben wurden und können auch dort mit den herkömmlichen Impfstoffen und intelligentem Hygienemanagement kontrolliert werden.

Trotz alledem haben diese Vorkommnisse die Geflügelwelt wach gerüttelt, und der Marek'schen Krankheit wurde dadurch erneut weltweit große Aufmerksamkeit gewidmet. Oft wurde das Auftreten einer erhöhten Mortalität und Tumoren entweder als Impfversagen oder als Impfdurchbruch durch hochvirulente Feldviren interpretiert.

Was im Feld tatsächlich passiert, ist häufig nicht mehr nachvollziehbar, wenn die Seuche bereits ausgebrochen ist. Eine Umfrage unter verantwortlichen Veterinären aus mehr als 25 Ländern während des letzten Kongresses zur Marek'schen Krankheit, der vor kurzem in Montreal (Kanada) stattfand, ergab, dass die Häufigkeit und Schwere der Erkrankung in keinem der Länder auffällig zugenommen hat. Die einhellige Meinung war, dass die zur Verfügung stehenden Mittel zur Seuchenbekämpfung zwar nicht ideal, aber ausreichend sind, um die aktuelle Situation kontrollieren zu können. Auch die diagnostischen Mittel hielt man für hinreichend, obwohl eine erhebliche Erfahrung zu deren Anwendung als notwendig erachtet wurde.

**Die Marek'sche Krankheit, ein multifaktorielles Problem**

*Wie sieht nun tatsächlich die aktuelle Feldsituation aus?*

Ein Überblick über die Gesamtsituation scheint unmöglich, da es für das Auftreten der Marek'schen Krankheit keine Meldepflicht gibt. Zudem scheint die Erkrankung im Feld immer noch ein sehr sensibles Problem zu sein, über das viele nicht gern sprechen. So kann es z.B. geschehen, dass man von verschiedenen verantwortlichen Personen in einem Land sich widersprechende Aussagen zur Feldsituation bekommt.

Wie auch immer, zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach wie vor Probleme mit der Marek'schen Erkrankung im Feld bestehen. Diese können sich von Land zu Land verschieden manifestieren. So sind in südeuropäischen Ländern wie z.B. Spanien erhebliche Probleme bei Hühnern vom Masttyp zu finden. In Ländern wie Deutschland und Frankreich kommt es hingegen in letzter Zeit zu Fällen erhöhter Marek-Mortalität bei Legetieren. Manche Länder haben generelle Probleme in allen Bereichen der intensiven Hühnerhaltung.

*Was sind aber die Ursachen für diese Ausbrüche?*

Die Liste, die sich hier anfügen lässt ist lang. An dieser Stelle möchte ich daher im Voraus bemerken, dass bis heute in keinem Land außerhalb von Nordamerika der tatsächliche Nachweis eines vv+-Stamms nach der Definition von Dr. Witter gelungen ist. In vielen Fällen finden sich andere Erklärungen für den Ausbruch der Krankheit.

1. Die Hauptursache für das Auftreten erhöhter Mortalität ist wohl der **unsachgemäße Umgang** mit den heute verwendeten Impfstoffen. Marek-Impfstoffe sind wohl das empfindlichste, was man sich vorstellen kann. Dies gilt vor allem für die am meisten ver-

wandten zellassozierten Impfstoffe, die bis zu ihrem Gebrauch unbedingt in einer geschlossenen Tiefkühlkette (-196 °C) gelagert und transportiert werden müssen. Selbst beim Auftauen der Ampullen ist eine zu hohe Temperatur (über 28 °C) oder eine zu lange Standzeit der Tod der Vakzine.

Besonders in Entwicklungsländern führt der unsachgemäße Umgang häufig zu Problemen. Ursachen sind hier auch schwierige Transportwege, heiße Klimata und nicht selten eine schlechte Ausbildung bzw. Unwissenheit des Impfpersonals. Doch nicht nur Hitze und falsche Lagerung sind hier problematisch. Oft wird mehr Impfstoff angesetzt, als innerhalb von zwei Stunden verimpft werden kann. Manchmal wird der Impfstoff eines Herstellers mit dem Verdünnungsmittel eines anderen Herstellers kombiniert. Der Impfstoff wird mit anderen Marek-Impfstoffen oder anderen Impfstoffen (im allgemeinen Sinne) sowie Antibiotika gemischt oder verschnitten.

Die Probleme werden durch die Tatsache, dass keine verlässliche Kontrolle des Impferfolgs möglich ist, noch erschwert. Doch selbst wenn diese Kontrolle möglich wäre, ist es in vielen Fällen schon zu spät, eine Feldinfektion tatsächlich zu verhindern.

2. Ein weiterer wichtiger Punkt in der Marek-Bekämpfung ist die **Stallhygiene**. Das Herpesvirus verbreitet sich hauptsächlich durch Staubpartikel aus den Federfollikeln infizierter Tiere. Besonders bei Neueinstellung in Anlagen, in denen zuvor potenziell infizierte Tiere untergebracht waren, ist daher auf maximale Stallhygiene zu achten. Die mangelnde Stallhygiene hatte sicherlich einen wesentlichen Anteil an der Entstehung der amerikanischen Situation, da zum Zeitpunkt deren Entstehung eine Desinfektion der Anlage zwischen aufeinanderfolgenden Aufzuchten nicht üblich war.

Hier sollte klar gestellt werden, dass eine Marek-Impfung keine sterilisierende Immunität induziert, d.h. die Tiere werden ausschließlich vor den Krankheitssymptomen der Seuche geschützt, nicht jedoch vor Infektion. Die Ausscheidung des Virus über die Federfollikel ist zwar in vielen Fällen reduziert, aber immer noch vorhanden. Trotz Impfung werden also im Falle einer Feldinfektion pathogene Viren freigesetzt, die eine potenzielle Gefahr für jedes ungeimpfte Huhn am Standort sind. Die Tenazität solcher Viren im trockenen Staub kann erheblich mehr als ein Jahr betragen.

3. Aus den vorausgehenden Erläuterungen wird klar, wie wichtig auch das **Herden-Management** zur Kontrolle der Seuche ist. Besonders an Standorten, an denen Hühner verschiedenen Alters gehalten werden, kann es zu erheblichen Verlusten kommen. Die älteren Tiere, die sich am Standort befinden, wurden geimpft und sind symptomatisch unauffällig. Trotzdem können sie Ausscheider eines Feldvirus sein. Wenn nun junge Tiere insbesondere innerhalb der ersten Lebenswoche eingestallt werden, sind sie trotz Impfung am ersten Lebenstag für die Infektion aus dem kontaminierten Staub empfänglich. Ein Wettrennen zwischen Impfvirus und Feldvirus im Wirt beginnt und es kann zu erhöhter Mortalität kommen, die sich bei der nächsten einzustellenden Generation weiter aufschaukeln kann. Solche Verfahren wurden zumindest bis vor kurzem auf dem amerikanischen Kontinent durchgeführt. Die meisten europäischen Halter haben sich dagegen dem "all in - all out" Ver-

fahren verschrieben und reduzieren damit deutlich das mögliche Wirtsreservoir für das Feldvirus, da alle Tiere im Bestand ungefähr gleichzeitig nach der Impfung ihre Immunität entwickeln. Zusammen mit vernünftiger Hygiene vor und nach jedem Durchgang wird somit das Infektionsrisiko minimiert.

4. Ein weitgehend unbekannter Punkt bei Ausbrüchen der Marek'schen Krankheit ist der Einfluss anderer Pathogene, die eine immunsuppressive Wirkung auf den Wirt haben können. Hierzu gehören das Virus der infektiösen Bursitis (IBD), die aviären Leukoseviren (ALV), Reoviren und das Virus der infektiösen Anämie (CAV). Besonders Letzteres scheint im inner- und außereuropäischen Raum in letzter Zeit an Bedeutung zu gewinnen. Im letzten Jahr wurden im Rahmen eines EU-Projektes zur Entwicklung neuer Marek-Impfstoffe in eigenen Labors eine Vielzahl von Marek-Fällen aus insgesamt acht Ländern untersucht. In 11 von 15 Fällen, in denen geeignetes Material aus akut erkrankten Tieren zur Verfügung stand, konnte neben der Marek-Infektion ein gleichzeitiger Nachweis für eine CAV-Infektion geführt werden. Das begleitende epidemiologische Bild trat hauptsächlich in jungen Legetieren vor oder am Legebeginn auf. Die Marek-spezifische Mortalität lief hier bis zu einem gewissen Punkt im normalen Rahmen ab. Dann stieg die Mortalität gemessen am vorherigen Verlauf sprunghaft an. Eine transiente Paralyse tritt kaum auf. Die Tiere magern stark ab. Die Tumorfrequenz unter den kranken bzw. gestorbenen Tieren ist relativ niedrig.

Dieses neuartige Phänomen ist vermutlich auf die immunsupprimierende Wirkung des CAV zurückzuführen. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass CAV für ältere Tiere keine Pathogenität entwickelt und nur in jungen Tieren ohne maternale Antikörper eine Rolle spielt. Deshalb wurde eine CAV-Impfung bei Legetieren als unnötig erachtet. Andererseits ist auch bei älteren Tieren die immunsupprimierende Wirkung der Feldviren eine anerkannte Tatsache (ADAIR, 2000; JEURISSEN et. al., 1992).

Die Ursache dafür scheint in einer besonderen Eigenheit des Virus zu liegen. Um sich vor den Zellen des Immunsystems zu schützen, exprimiert es ein Protein, das in Lymphozyten das sogenannte Selbstmordprogramm (Apoptose) auslösen kann. Die Zellen sterben. Damit verliert der Wirt zumindest einen Teil der Kontrolle, den er über das persistent vorhandene Marek-Virus erlangen hat. Zudem entsteht ein zellulärer Stress. Die Einwirkung von immunmodulatorischen Molekülen reaktiviert das MDV, und es kommt zum Aufflammen der Erkrankung. Die produktive Infektion beider Viren könnte nach heutigem Wissen zur nahezu vollständigen Depletion von Immunzellen führen. Dies ist zur Zeit noch ein theoretischer Mechanismus, der außerdem im Detail zu beweisen ist. Die Koinzidenz von Marek-Fällen in Legetieren und gleichzeitiger Virämie von CAV-Partikeln legt jedoch eine Interaktion der beiden Virussysteme nahe. Für CAV- oder Marek-Impfstoffe konnte bis heute noch keine immunsuppressive Wirkung belegt werden.

In diesem Zusammenhang wird die Problematik der vielerorts praktizierten Durchseuchung von Hühnerbeständen mit Kot von infizierten Tieren deutlich. Es steht zu vermuten, dass sich die akute CAV-Infektion nicht nur auf den Marek-Schutz auswirkt. Unter Umständen wird auch anderen Erkrankungen Tür

und Tor geöffnet. Die Ursachen bleiben natürlicherweise im Verborgenen, da ein Screening auf CAV-Antikörper bzw. CAV-Virus besonders bei Legetieren in den seltensten Fällen erfolgt.

5. Eine weitere oft vergessene und oft nicht nachzuvollziehende Ursache für erhöhte Marek-Mortalität kann **Stress** (Stresshormon) sein. Von den meisten Herpesviren ist bekannt, dass sie durch akute Stresssituationen aus der Latenz in die cytolytische Infektion übergehen. Wenn dieser Grundsatz auch für MDV gilt, muss dieser unbedingt bei der Ursachenforschung berücksichtigt werden. Wie leicht Hühner in Stress zu versetzen sind, ist wohl hinlänglich bekannt. Von Futtermangel über erhöhte Temperaturen bis hin zu Mycotoxinen - um einige Beispiele zu nennen - sind alle möglichen Faktoren denkbar.
6. Schließlich ist natürlich auch die **Entstehung von neuen Varianten des MDV** im Feld denkbar wie es in den USA geschehen ist. Ob die neuen Varianten eine erhöhte Virulenz zeigen (siehe USA) oder nur "gelernt" haben, der Immunantwort gegen das Impfvirus zu entkommen, soll dahingestellt bleiben. Die Entstehung solcher Varianten wird durch Selektionsdrücke in ihrer Umwelt begünstigt. Einer dieser Selektionsfaktoren ist sicherlich die Impfung, insbesondere bei subprotektiver Dosierung oder Impffehlern. Eine Feldinfektion, die vor Erreichen einer schützenden Immunität eintritt, verursacht eine starke Replikation des Feldvirus in den Impfungen und schafft somit auch ein erhebliches genetisches Potenzial zur Anpassung an den durch den Impfstoff verursachten immunologischen Selektionsdruck.

Genetische Resistenz ist sicherlich ein zweiter evolutionärer Faktor, insbesondere wenn die Resistenz nur von einem einzigen Wirtsgen determiniert wird. Bei MDV sind zwar erheblich mehr Gene an der Resistenz beteiligt, es ist jedoch nicht klar, ob alle über den gleichen Mechanismus wirken. Wenn jedes über einen anderen Mechanismus wirken sollte, übt jedes seinen eigenen Selektionsdruck aus.

Die genannten Faktoren werden zudem durch zu hohe Tierdichten, die eine rasche Vermehrung und somit eine horizontale Ausbreitung begünstigen, noch verstärkt. Die oben genannten Managementfehler tun ein Übriges dazu, für die Viren ein geeignetes evolutionäres Umfeld zu schaffen.

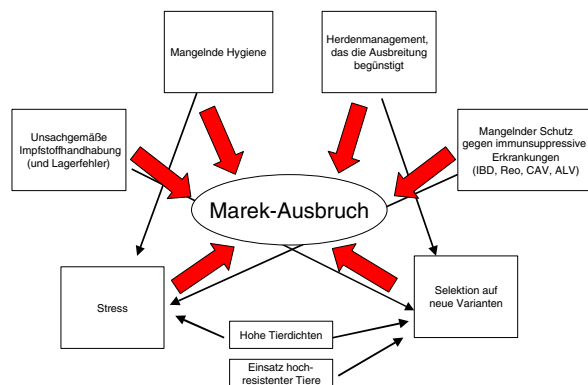
Zusammenfassend läßt sich sagen, dass die Situation bei einem Marek-Ausbruch selten einfach ist. Eine retrospektive Analyse ist durch Außenstehende meist nicht mehr möglich. Es müssen viele Faktoren bedacht werden, um die Ursachen erkennen zu können und geeignete Maßnahmen ergreifen zu können.

Die Zusammenhänge dieser Faktoren sind nochmals als Übersichtsdiagramm in Abbildung 2 dargestellt. Manche Faktoren begünstigen nicht nur einen Marek-Ausbruch, sondern fördern auch die Selektion auf neue Varianten. Dies kann die Seuchenlage weiter verschlechtern.

### Strategie und Taktik

Was ist nun zu tun, um mögliche Marek-Infektionen optimal zu kontrollieren. Hier wird bewusst von Kontrolle gesprochen, denn eine Verhinderung ist zumindest heutzutage noch nicht möglich.

**Abbildung 2: Faktoren, die Ausbrüche von Marek-Infektionen begünstigen – ein wirklich interaktives Netzwerk**



Resultierend aus den oben stehenden Punkten ergeben sich natürlich entsprechende Regeln. Vieles an diesen Regeln mag selbstverständlich sein, wird aber oft nicht beachtet:

An oberste Stelle sollte vor allem eine sachgemäße Impfung stehen. Bereits im Vorfeld ist dafür Sorge zu tragen, dass der Impfstoff eine geschlossene Kühlkette durchlaufen hat. Im Falle von zellassozierten Impfstoffen ist das besonders wichtig. Falls der Lagertank keinen Flüssigstickstoff mehr enthält, ist von der Verwendung des Impfstoffs unbedingt abzusehen. Beim Auftauen und Verimpfen sollte man sich peinlichst an die Empfehlungen des Herstellers halten. Immer nur so viel Impfstoff ansetzen, wie innerhalb von 2 Stunden verimpft werden kann, um die volle Wirksamkeit zu erhalten. Eine Mischung von Produkten zweier Hersteller kann unter Umständen zu Unwirksamkeit führen. Unzulässige Verdünnung von Impfstoffen kann zum Verlust des Schutzes führen.

Eine Impfung am ersten Lebenstag ist ausreichend für den Schutz der Tiere. Witter konnte zeigen, dass eine Impfung, die mindestens die Rispsens-Komponente enthält, einen ausreichenden Schutz auch gegen hochvirulente Stämme induziert.

Viele Veterinäre schwören auf Zweifach-Impfungen im Abstand von 1 bis 7 Tagen. Der tatsächliche wissenschaftliche Beweis für die bessere Wirksamkeit dieser Strategie steht jedoch noch aus. Es wird vermutet, dass eine Verbesserung des Schutzes nur dadurch erreicht wird, dass bei der zweiten Impfung auch die Tiere, die nach der ersten Applikation durch Impffehler keine Immunität entwickelt haben, eine zweite Chance erhalten. Auch eine Verbesserung der Wirksamkeit durch einen erhöhten Dosis-Titer (bis 8000 pfu werden eingesetzt) konnte noch nicht nachgewiesen werden. Trotzdem werden oft höhere Titer eingesetzt.

Vor der Neueinstellung von Tieren sollten die Ställe gründlich gereinigt und desinfiziert werden. Je geringer die Belastung durch Staub aus dem vorausgehenden Durchgang ist, desto geringer ist das Infektionsrisiko. Die Tenazität des Virus ist zudem bei hoher Feuchtigkeit deutlich geringer.

Der Kontakt von Tieren verschiedenen Alters und verschiedener Rasse, insbesondere wenn es sich um Tiere verschiedenen Immunstatus handelt, ist unbedingt zu vermeiden. Die räumliche Trennung muss ausreichend sein, so dass auch aerogene Infektionen durch die Abluftventilatoren eines möglicherweise infizierten Stalles unwahrscheinlich werden. Brüterei und Stallungen sollten so weit möglich voneinander getrennt sein.

Das Impfprogramm sollte soweit möglich unbedingt alle immunsuppressiven Infektionskrankheiten berücksichtigen. Neben Impfungen gegen die infektiöse Bursitis und Reoviren sei hier insbesondere auf die CAV-Impfung hingewiesen. Von der herkömmlichen Durchseuchungs-Strategie mit Feldviren wird dringend abgeraten. Eine vernünftige Prophylaxe gegen bakterielle Infektionen (*Mycoplasma*, *Salmonella*) kann sich ebenfalls als nützlich erweisen.

Stress ist insbesondere in Anwesenheit eines Marek-Infektionsdruckes soweit wie möglich zu vermeiden. Er kann z.B. durch zu hohe Tierdichten, schlechte Lüftung, mangelnde Hygiene (Bakterien, Mycotoxine) und viele weitere Faktoren verursacht werden.

Tiere, die typische klinische Symptome der Marek'schen Krankheit tragen, sind unverzüglich aus dem Bestand zu entfernen und unschädlich zu beseitigen. Tiere mit transienten Paralyseerscheinungen replizieren das Virus in hohem Maße und sind ein Kontaktinfektionsherd ersten Ranges. Ihre Entfernung kann den Infektionsdruck drastisch reduzieren.

### Aktuelle Forschung und Zukunftsperspektiven

Die aktuelle Forschung mit dem Ziel der Marek-Bekämpfung basiert auf den beiden klassischen Pfeilern: Resistenzforschung und Impfstoffentwicklung. Die Resistenzforschung hat in den letzten Jahrzehnten immer mehr genetische loci lokalisiert, die mit der Marek-Resistenz verknüpft sind. Das System ist mittlerweile kompliziert und unübersichtlich geworden. Daher ist noch ein erheblicher Züchtungsaufwand erforderlich, um alle sinnvollen Kombinationen zu testen. Vor allem die an diese Marker gekoppelten Eigenschaften sind oft noch unbekannt. An diesem Punkt soll nochmals auf den am Anfang geprägten Begriff der genetischen Monokultur verwiesen werden. Die Gene für Marek-Resistenz kodieren u. a. auch für immunologisch wirksame Gene. Eine Monokultur könnte einen erheblichen Selektionsdruck auf das Virus ausüben und neue Varianten erzeugen. Die Auswirkungen auf die Empfänglichkeit für andere Infektionen sind bis heute weitgehend unerforscht.

In der Impfstoffentwicklung ist inzwischen das molekularbiologische Zeitalter angebrochen. Gentechnische Methoden sollen es ermöglichen, neue, wirksamere Impfstoffe zu entwickeln. Nach heutiger Meinung macht es keinen Sinn, immer neue Impfstämme durch Attenuierung von Feldstämmen zu erzeugen. Es konnte gezeigt werden, dass diese keinen besseren, zusätzlichen Schutz bewirken.

Eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung von neuen Impfstoffen ist, dass man viel mehr als heute über die Interaktionen zwischen Virus und Wirt weiß. Trotz Jahrzehntelanger Forschung ist heute nur wenig über folgende Punkte bekannt:

Wo ist die Eintrittspforte des Virus im Tier, und wel-

che Zellen werden primär befallen?

In welchen Zellen des Organismus findet die primäre virämische Phase der Infektion statt?

In welchen Zellen wird das Virus latent, und wie funktioniert die Latenz?

Wie entstehen die Tumoren, und welchen viralen Genen sind dafür verantwortlich?

Wie schafft es das Immunsystem nach einer Impfung eine Feldinfektion zu kontrollieren und die Tumorentstehung zu verhindern?

Wie kommt das Virus in die Federfollikel des infizierten Tieres und warum liegt es dort nicht zellgebunden, sondern in seiner freien, infektiösen Form vor?

Diese und noch viele weitere Fragen lassen sich nur mit Methoden der Molekularbiologie klären. Die Forschung ist auf dem besten Wege dahin. Erst kürzlich wurden die vollständigen DNA-Sequenzen von Impfviren aus allen drei Serotypen des MDV publiziert. Dieser Informationspool ist eine Grundvoraussetzung für das Verständnis des Infektionsmechanismus. Die Antworten auf die obigen Fragen werden helfen, neue Ansätze für die Herstellung von Impfstoffen gegen die Marek'sche Erkrankung zu finden.

Doch auch die neuen Impfstoffe selbst werden mehr und mehr von der Molekularbiologie geprägt. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus sechs Ländern ist LAH an einem EU-Projekt zur Entwicklung neuer Marek-Impfstoffe beteiligt - hauptsächlich basierend auf molekularbiologischen Methoden. So ist es z.B. kürzlich gelungen, das vollständige Genom einer attenuierten Passage eines hochvirulenten Stamms aus den USA in Bakterien so zu vermehren, dass die nackte DNA dazu verwendet werden kann, Zellen damit zu "infizieren". Diese bahnbrechende Entwicklung wird in der nahen Zukunft die einfache Veränderung von Viren möglich machen. Herkömmliche Impfstämme könnten damit optimiert werden, und vielleicht wird sogar eine Impfung mit nackter DNA möglich sein. Mit der Umsetzung der letzteren Methode würden alle Stabilitätsprobleme der heutigen Impfstoffe mit einem Mal der Vergangenheit angehören.

Die Tür zu einer neuen Generation von Impfstoffen wurde aufgestoßen. Was sich hinter dieser Tür verbirgt, steht jedoch noch in den Sternen. Ob es jemals einen Impfstoff geben kann, der tatsächlich vor Infektionen schützt, ist heute noch unklar.

Bis neue, wirksamere und einfacher zu handhabende Impfstoffe entwickelt sind, muss aber das erprobte System aus Resistenz, Impfung, Hygiene und gutem Herden-Management das Feldgeschehen so gut wie möglich kontrollieren. Am amerikanischen Beispiel bei der Bekämpfung der vv+-Stämme wird klar, dass auch solche Extremsituationen mit einem optimierten Management zu beherrschen sind.

### Weiterführende Literatur

Zur Übersicht über alle Aspekte der Krankheit wird MAREK'S DISEASE, Supplement of World Poultry, 1997, empfohlen.

### Zitierte Literatur

ADAIR, B.M. Dev. (2000): Immunopathogenesis of chicken

- anemia virus infection. *Comp. Immunol.* 24, 247-255
- JEURISSEN S.H., WAGENAAR, F., POL, J.M., VAN DER EB, A.J. und M.H. NOTEBORN (1992): Chicken anemia virus cause apoptosis of thymocytes after in vivo infection and of cell lines after in vitro infection. *MH. J. Virol.* 66, 7383-7388.
- SCHUMACHER, D., TISCHER, B.K., FUCHS, W. und N. OSTERRIEDER (2000): Reconstitution of Marek's Disease Virus Serotype 1 (MDV-1) from DNA Cloned as a Bacterial Artificial Chromosome and Characterization of a Glycoprotein B-Negative MDV-1 Mutant. *J. Virol.* 74, 11088-11098
- REDDY, S.M. und R.L. WITTER (1997): Increase Virulence of Marek's disease virus field isolates. *Avian Dis.* 41, 149-163
- WITTER, R.L. (1997): MAREK'S DISEASE. Supplement of *World Poultry*
- WITTER R.L. (1998): Current and future strategies to control Marek's disease. *Poult. Int.* 41-43