

<b>Zeitschrift:</b>	Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires
<b>Herausgeber:</b>	Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte
<b>Band:</b>	143 (2001)
<b>Heft:</b>	12
<b>Artikel:</b>	Bösartiges Katarrhafieber in der Schweiz [Fortsetzung]
<b>Autor:</b>	Müller-Doblies, U.U. / Egli, J. / Hauser, B.
<b>DOI:</b>	<a href="https://doi.org/10.5169/seals-593306">https://doi.org/10.5169/seals-593306</a>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. 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. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **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. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **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. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 09.01.2026

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

## Bösartiges Katarrhafieber in der Schweiz: 2. Teil: Evaluation der Diagnostik

U. U. Müller-Dobliess<sup>1</sup>, J. Egli<sup>2</sup>, B. Hauser<sup>3</sup>, H. Li<sup>4</sup>, M. Strasser<sup>5</sup>, F. Ehrensperger<sup>3</sup>, U. Braun<sup>2</sup>, M. Ackermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Virologisches Institut, <sup>2</sup>Klinik für Wiederkäuer- und Pferdemedizin und <sup>3</sup>Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich, <sup>4</sup>Animal Disease Research Unit, USDA-ARS and Department of Veterinary Microbiology and Pathology, Washington State University, Pullman, USA, <sup>5</sup>Institut für Veterinär-Virologie der Universität Bern

### Zusammenfassung

Bösartiges Katarrhafieber (BKF) ist eine zu meist tödlich verlaufende Infektionskrankheit von Rindern. In der Schweiz wurde 1995 neu eine auf PCR basierende Labordiagnostik für den mutmasslichen Erreger, das Ovine Herpesvirus 2 (OvHV-2), eingeführt und evaluiert (Müller-Dobliess *et al.* 1998). Diese Methode wurde als Referenztest für eine Evaluation von diagnostischen Merkmalen verwendet, da ein guter Teil der Fällen auf Basis der althergebrachten Symptombeschreibungen nicht sicher erfasst wurde. Ausgehend von 83 klinisch untersuchten BKF-Verdachtsfällen und 38 bestätigten und pathologisch genauer analysierten BKF-Fällen konnte retrospektiv die klinische, die serologische sowie die pathologisch/histopathologische Diagnostik neu evaluiert werden. Die klinischen Symptome wurden, je nach errechneter Sensitivität und Spezifität, in Leit- und Begleitsymptome unterteilt. Daneben wird die Differentialdiagnostik von BKF diskutiert, der wegen der Ähnlichkeit zu Tierseuchen der Liste A wie Maul- und Klauenseuche und Rinderpest eine wichtige Rolle zukommt. Für die post mortem Diagnosestellung ergibt sich ein minimales Probenspektrum, das in die histologische Untersuchung unbedingt einbezogen werden sollte, da in einem grossen Teil der Fälle die makroskopischen Läsionen keinen Hinweis auf das Vorliegen von BKF geben und auch die histologischen Läsionen in ihrer Ausprägung und Organverteilung sehr variabel sind. Diese diagnostischen Kriterien sollten dazu beitragen, den klinischen Verdacht auf BKF besser einzengrenzen zu können und die labordiagnostischen Abklärungen gezielt erfolgen zu lassen.

### The diagnosis of sheep-associated malignant catarrhal fever

Malignant catarrhal fever (MCF) is a mostly fatal lymphoproliferative disease of cattle. In 1995 a PCR based method was introduced for the detection of the ovine herpesvirus 2 (OvHV-2), which is regarded as the causative agent of the sheep-associated form of the disease. This PCR can be regarded as a gold standard for the in vivo diagnosis of sheep-associated MCF in cattle (Müller-Dobliess *et al.*, 1998). This semi-nested PCR was now used as a reference test for the reassessment of diagnostic criteria in the clinical and post mortem diagnosis that could previously not be quantitated. Based on 83 suspected cases with a complete clinical record the clinical signs were weighted and grouped according to their sensitivity and specificity into lead signs indicative of MCF and frequently accompanying signs supportive for the diagnosis of MCF and general clinical signs that were less reliable for the diagnosis. Differential diagnoses are discussed, which are of particular significance due to their status as OIE list A diseases e.g. foot-and-mouth disease or rinderpest. 38 PCR confirmed cattle with MCF served for the quantitative analysis of organ lesions. For the post mortem diagnosis an essential set of organ samples is defined to permit a reliable histological diagnosis, as the gross pathology often did not give any indication for the diagnosis. These criteria should help to improve the diagnostic efficiency and to select the appropriate laboratory diagnostic procedures for MCF-suspected cattle.

### Einleitung

Bösartiges Katarrhafieber (BKF) ist eine sporadisch auftretende, aber weltweit verbreitete Krankheit von Rindern, Gehege-Hirschen und anderen Wiederkäuern, die zumeist tödlich verläuft. Seit

den ersten eindeutigen Beschreibungen im letzten Jahrhundert (Bugnion, 1877; Möbius, 1887) wurden als Ursache für BKF u.a. Lungenwürmer, Bakterien, Klimaeinflüsse und Viren in Betracht gezogen (Benndorf, 1968). Dabei wurde ein Zusammenhang mit Schafen bereits von Bugnion

(1877) und Möbius (1887) vermutet, konnte aber erst von Götze und Liess 1930 experimentell untermauert werden (Götze und Liess, 1930). In der Literatur wird der Erreger des BKF noch oft als das Bovine Herpesvirus 3 angesprochen (Ludwig, 1984). Hinter dieser provisorischen Bezeichnung verbergen sich aber zumindest zwei verschiedene Viren: Dasjenige der Snotsiekte, der afrikanischen Form von BKF (wildebeest associated, WA-BKF), das aus Gnus stammende Alcelaphine Herpesvirus 1 (AlHV-1) und dasjenige der zweiten, Schaf-assozierten Form (SA-BKF), das postulierte Ovine Herpesvirus 2 (OvHV-2). AlHV-1 konnte bereits 1960 isoliert und danach systematisch charakterisiert werden (Plowright et al., 1960; Bridgen, 1989; Bridgen et al., 1989). Im Gegensatz zum AlHV-1 ist es bis heute nicht gelungen, das postulierte OvHV-2 zu isolieren (Plowright, 1990; O'Toole et al., 1995). Bereits in den 80er Jahren konnte Rossiter jedoch serologische Hinweise auf die Existenz eines dem AlHV-1 verwandten Virus in Schafen und Rindern erbringen (Rossiter et al., 1980; Rossiter, 1981).

Den Anstoß zu einer Studie über BKF in der Schweiz gaben Berichte aus Graubünden, denen zufolge BKF seit Anfang der 90er Jahre vermehrt auftrat. Da keine Labormethode für die *intra vitam* Diagnostik zur Verfügung stand, konnte die Mehrzahl der Fälle nicht weiter abgeklärt werden, was wiederum Spekulationen über die korrekte Diagnosestellung und die Ätiologie den Weg bereitete. Basierend auf einem Teil der hier diskutierten schweizerischen BKF-Fälle hatten wir zunächst eine PCR zum Nachweis der Europäischen Form von BKF (Baxter et al., 1993) etabliert und die Resultate mit der Histopathologie und einem serologischen Test (Li et al., 1994) verglichen (Müller-Doblies et al., 1998). Aufgrund dieser Vergleichsuntersuchungen konnte sich die PCR-Diagnostik als Referenztest für die BKF-Diagnostik etablieren. Mit der PCR-Diagnose als Goldstandard wurden so bereits epidemiologische Aspekte von BKF in der Schweiz untersucht (Müller-Doblies et al., 2001). Im folgenden wurde die PCR als Referenztest verwendet, um rückblickend die serologische, die klinische und histopathologische Diagnostik kritisch zu evaluieren.

## Tiere, Material und Methoden

### BKF-Verdachtsfälle

Im Januar 1995 rief das Virologische Institut erstmals Praktiker zum Einsenden und Melden von BKF-Verdachtsfällen auf. Von Januar 1995 bis Dezember 1997 folgten 122 der etwa 720 schweizerischen Grosstierpraktiker unserem Aufruf, indem sie

insgesamt 283 Verdachtsfälle von BKF meldeten. Die verdächtigen Tiere wurden nach Möglichkeit zur klinischen, pathologischen und labordiagnostischen Untersuchung ans Tierspital Zürich überwiesen. Zur Untersuchung kamen 83 noch lebende Rinder und 159 Blutproben sowie 14 eingesandte Organe für Teilektionen. Nach Möglichkeit wurden mit einem Fragebogen von Tierarzt und Landwirt Angaben zum Einzeltier (Rasse, Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und -verlauf) sowie zum Betrieb (Bestandesgrösse, Schafhaltung, Vorgeschichte von BKF) erhoben.

Eine Falldefinition wurde den Tierärzten nicht vorgegeben, da das ganze Spektrum der in der Praxis als verdächtig betrachteten Tiere erfasst werden sollte. Nach der Einlieferung wurden die Verdachtsfälle klinisch untersucht, und die Tiere je nach Ergebnis und Verlauf der Krankheit euthanasiert und pathologisch-anatomisch sowie histopathologisch untersucht oder medikamentös behandelt. Vier Tiere überlebten die Krankheit und standen für längerfristige Untersuchungen zur Verfügung. Ausgehend von den ersten 44 Verdachtsfällen, die zwischen Anfang 1995 und Mitte 1996 zur pathologischen Untersuchung kamen, wurden zwei Methoden zur Labordiagnostik evaluiert (Müller-Doblies et al., 1998).

### Gesunde Rinder

Blutproben für den OvHV-2-Nachweis (n=96) und für serologische Untersuchungen (n=75) wurden in je 4 Rinderbetrieben mit und ohne Schafhaltung entnommen (Müller-Doblies et al., 1998).

### Laboruntersuchungen

Für die histopathologische Beurteilung wurden Routinepräparate von Gewebeproben der verschiedenen Organe (Tab. 4) in Hämatoxylin-Eosin-Färbung beurteilt.

Für die Untersuchung auf OvHV-2 DNA wurde eine semi-nested PCR mit DNA der Leukozytenfraktion von 10 ml frischem EDTA-Blut als Ausgangsmaterial verwendet (Müller-Doblies et al., 1998). In einzelnen Fällen wurde der Nachweis von OvHV-2 mittels PCR auch an DNA aus frischen Lymphknoten (*Ln. parotideus*, *Ln. mesenterialis*, *Ln. tracheobronchialis*) von pathologisch untersuchten Fällen durchgeführt. Die serologischen Untersuchungen erfolgten mit einem kompetitiven Inhibitions-ELISA (CI-ELISA) für den Nachweis von OvHV-2 spezifischen Antikörpern (Li et al., 1994). BVD-Virus-Antigen wurde in Buffy-Coat-Zellen aus EDTA-Blut mit einem ELISA nachgewiesen (Strasser et al., 1994)

bzw. immunhistologisch an Autopsiematerial dargestellt (Thür et al., 1996).

## Statistik

Die Häufigkeitsverteilung der klinischen Befunde von PCR positiven und PCR negativen Tieren wurde für jedes Merkmal verglichen. Jedes Tier wurde einer von drei klinischen Befundklassen zugeordnet. Für die Berechnung von  $\chi^2$  wurde entweder nur die obere Befundklasse als positiv betrachtet und den beiden niederen Befundklassen gegenübergestellt oder die mittlere und obere Befundklasse wurden als positiv betrachtet und der niederen Befundklasse gegenübergestellt. Bei zweiseitigem  $P < 0.05$  wurden folgende diagnostische Parameter berechnet (Thrusfield, 1996): Sensitivität, Spezifität und Effizienz, Kappa, der positive prädiktive Vorhersagewert (PPV) und der negative prädiktive Vorhersagewert (NPV). Die diagnostische Effizienz, Kappa, PPV und NPV wurden für die mittlere und obere Befundklasse berechnet, wobei der Wert der mittleren Klasse die Tiere der oberen Klasse wiederum einschließt. Kappa wurde als Mass für die Übereinstimmung mit der als Goldstandard verwendeten PCR verwendet und folgendermassen interpretiert: < 0.4 keine bis geringe Übereinstimmung, 0.41 bis 0.6 moderate Übereinstimmung, 0.61 bis 0.8 gute Übereinstimmung, > 0.8 nahezu vollkommene Übereinstimmung. Auf die vorliegende Stichprobe von BKF-verdächtigen Rindern angewendet beziffert der PPV die Wahrscheinlichkeit, dass ein Tier mit einem gegebenen klinischen Befund tatsächlich BKF hat, während umgekehrt der NPV die Wahrscheinlichkeit beziffert, dass ein befundfreies Tier nicht an BKF leidet.

## Ergebnisse und Diskussion

### PCR-Diagnose

Von 211 klinischen BKF-Verdachtsfällen, die im Rahmen dieser Studie mit PCR untersucht werden konnten, waren 131 im Test positiv, 4 fraglich und 76 negativ. Im Vergleich zur Histopathologie war für die PCR eine Sensitivität von 95 bis 97% (95% CI: 83%–100%) und eine Spezifität von 94–100% (95% CI: 87%–100%) errechnet worden (Müller-Doblies et al., 1998). Für die hier vorgelegten Ergebnisse wurde die PCR-Diagnose deshalb als Goldstandard verwendet. Anstelle von Blut wurde der Nachweis auch mehrfach an DNA aus Lymphknoten und Milz erfolgreich durchgeführt. Bei der Beurteilung von positiven PCR-Resultaten ist es wichtig zu wissen, dass Rinder BKF gelegentlich überleben. Im Rahmen unserer

Untersuchungen konnten wir an vier erkrankten Tieren, die sich später wieder erholt haben, mittels PCR zeigen, dass tatsächlich BKF vorlag. Diese Tiere blieben nach der Genesung dauerhaft PCR positiv. Es ist bisher nicht näher untersucht worden, wie häufig solche Virusträger vorkommen. Unklar ist ferner, ab welchem Zeitpunkt nach der Infektion der Nachweis mit PCR positiv wird.

### Serologie

Von 55 BKF-erkrankten, PCR-positiven Rindern reagierten 37 Tiere positiv im indirekten CI-ELISA (Li et al., 1994). Die übrigen 18 Tiere, ebenso wie 74 gesunde Kontrollrinder, wurden entsprechend dem Grenzwert als negativ oder grenzwertig beurteilt. Für die Diagnosestellung ergab sich eine gute Spezifität von 91–100% (95% CI: 83%–100% P), aber eine noch unbefriedigende Sensitivität von 56%–87% (95% CI: 40%–96%) (Müller-Doblies et al., 1998). Alle serologischen Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen BKF-Viren, wie der Serum-Neutralisationstest, die indirekte Immunfluoreszenz, die Komplementbindungsreaktion und der ELISA, basieren auf der Verwendung des afrikanischen AlHV-1 (Hamdy et al., 1980; Rossiter und Jessett, 1980; Mushi et al., 1981; Heuschele et al., 1985; Wan et al., 1988; Schuller und Silber, 1990; Li et al., 1994; Sentsui et al., 1996; Reid, 1997). Allerdings bestehen serologische Kreuzreaktionen nicht nur zwischen diesem Virus und dem Virus der Europäischen Form von BKF, sondern auch mit sehr weit verbreiteten Viren, die nichts mit BKF zu tun haben, z.B. dem bovinen  $\gamma$ -Herpesvirus BHV-4 (Heuschele et al., 1985; Rossiter et al., 1988; Dubuisson et al., 1989). Der von uns verwendete CI-ELISA hat den Vorteil einer sehr hohen Spezifität (Li, 1994). Die Spezifität wird durch die Verwendung eines Epitops erreicht, das den BKF-Viren gemeinsam ist, nicht aber anderen  $\gamma$ -Herpesviren, wie BHV-4. Man misst Antikörper gegen dieses Epitop, indem man das Serum mit einem spezifischen monoklonalen Antikörper (mAk) konkurriert lässt, dessen Bindung an das Epitop im Folgeschritt quantifiziert wird. Daher kann der Test bei verschiedenen Tierarten gleichermaßen angewendet werden. Allerdings werden nur Antikörper gegen ein einziges Epitop gemessen, die von einzelnen Tieren möglicherweise nicht gebildet werden. Im verwendeten Testformat (Li et al., 1994) wirkte sich dies nachteilig auf die Sensitivität des Tests aus, was insbesondere für die Einzeltierdiagnostik beim Rind ein Problem darstellte. Durch technische Verbesserungen konnte die Sensitivität in letzter Zeit auf ca. 98% (95% CI: 90%–100%) gesteigert werden (Li et al., 2001).

Tabelle 1: Diagnosen von 21 PCR-negativen BKF-Verdachtsfällen, die an das Tierspital Zürich überwiesen wurden.

Anzahl	Diagnosen
9	Mucosal Disease
4	Bronchopneumonie
3	Listeriose
1	Flotzmaulenzündung
1	Halswirbel-Abszess
3	keine Diagnose

### Klinik

Die Überweisung von 83 Rindern, die einen klinischen Verdacht auf BKF zuließen und die neue Möglichkeit, den Verdacht im Labor zu verifizieren, erlaubten eine kritische Reevaluation der klinischen Befunde, die in der Praxis zu einer Verdachtsdiagnose BKF führen. Die Rückmeldung von Tierärzten ergab für die Verdachtsdiagnose massgeblich die folgenden klinischen Befunde: erhöhte Körpertemperatur in Verbindung mit stark gestörtem Allgemeinbefinden, Schleimhautläsionen, Durchfall, Hämaturie, Augenläsionen, Nasen- ausfluss oder Hautveränderungen bzw. eine Kombination von mehreren Symptomen. Bei 62 von 83 Verdachtsfällen konnte die klinische Diagnose

mittels PCR bestätigt werden, während bei den verbleibenden 21 Rindern der Labortest negativ ausfiel. Für 18 dieser 21 Rinder wurden letztendlich andere Diagnosen gestellt, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Die klinischen Befunde, die an den 83 BKF-verdächtigen Rindern im Tierspital erhoben wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt und statistisch ausgewertet. Nach ihrer Häufigkeit und Übereinstimmung mit der Labordiagnose liessen sich die klinischen Befunde in drei Gruppen einteilen: (i) in Allgemeinbefunde, die bei fast allen Verdachtsfällen auftraten, (ii) in für BKF typische Leitsymptome, die bei über 50% der BKF-Fälle festgestellt wurden und (iii) in «zur Diagnose passende Symptome», die aber bei weniger als 50% der Fälle beobachtet wurden. Die Resultate dieser Analyse sind in Tabelle 3 dargestellt. Eine Kombination von krankhaften Veränderungen in verschiedenen Befundgruppen erhöhte die Zuverlässigkeit der klinischen Verdachtsdiagnose deutlich.

Die grösste diagnostische Zuverlässigkeit ergab eine Kombination von gestörtem Allgemeinbefinden mit Fieber und einem oder mehreren Symptomen aus der Befundgruppe «Auge». Die Affektionen der Maul-, Nasen- und Vulvaschleim-

Tabelle 2: Häufigkeit und Ausprägung von klinischen Erscheinungen und statistische Analyse der Befunde bei 83 BKF-Verdachtsfällen.

	n	klin. Befunde	Anzahl		Anteil		$\chi^2$	p	Diagnostische		Kappa	PPV	NPV
			PCR+	PCR-	PCR+	PCR-			Sensitivität	Spezifität			
Auge	Konjunktiven	migr./hgr. Konjunktivitis	10	0	16.9%	0%	4.07	*	39%	95%	39%	0.10	100%
		ggr. Konjunktivitis	13	1	22.0%	5%	8.64	**					
		o.B.	36	20	61.0%	95%							
	Tränenfluss	beidseitig	45	4	72.6%	19%	18.59	**	84%	76%	75%	0.44	92%
		einseitig	7	1	11.3%	5%	26.30	***					
		nein	10	16	16.1%	76%							
	Blepharospasmus	beidseitig	44	2	71.0%	10%	23.97	***	77%	86%	76%	0.49	96%
		einseitig	4	1	6.5%	5%	26.39	***					
		nein	14	18	22.6%	86%							
	Korneatrübung	beidseitig	35	1	56.5%	5%	17.06	***	69%	90%	66%	0.37	97%
		einseitig	8	1	12.9%	5%	22.62	***					
		nein	19	19	30.6%	90%							
	Skleralgefässe	hgr. injiziert	56	6	90.3%	28.6%	31.65	***	100%	67%	86%	0.62	90%
		mgr. injiziert	6	1	9.7%	4.8%	49.72	***					
		gering injiziert	0	14	0.0%	66.7%							
Nase	Sekret	mukopurulent	25	3	40.3%	14.3%	4.76	*	65%	57%	52%	0.17	89%
		seromukös	15	6	24.2%	28.6%	3.04	*					
		serös	22	12	35.5%	57.1%							
Maul	Schleimhaut	mit Läsionen	12	7	19.4%	33.3%	1.74	ns	74%	52%	31%	-0.08	63%
		gerötet	34	3	54.8%	14.3%	5.05	*					
		o.B.	16	11	25.8%	52.4%							
Vulva	Schleimhaut	mit Läsionen	19	6	30.6%	28.6%	0.03	ns	83%	62%	56%	0.18	89%
		gerötet	37	11	59.7%	52.4%	1.30	ns					
		o.B.	6	4	9.7%	19.0%							
Harn	Blutbeimengungen (Teststick)	+++	29	5	49.2%	23.8%	4.07	*	83%	62%	56%	0.18	85%
		+ bis ++	20	3	33.9%	14.3%	15.28	***					
		nein	10	13	16.9%	61.9%							

Fortsetzung von Tabelle 2

	n	klin. Befunde	Anzahl		Anteil		$\chi^2$	p
			PCR+	PCR-	PCR+	PCR-		
Allgemein- befinden	82	hgr. reduziert	29	7	47.5%	33.3%	1.28	ns
		mgr. reduziert	28	12	45.9%	57.1%	0.20	ns
		leicht reduziert	4	2	6.6%	9.5%		ns
Fresslust	81	aufgehoben	27	9	45.0%	42.9%	0.03	ns
		reduziert	29	11	48.3%	52.4%	0.10	ns
		o.B.	4	1	6.7%	4.8%		
Körper- innen- tempe- ratur	82	> 39.5	29	8	47.5%	38.1%	0.56	ns
		38–39.5	32	11	52.5%	52.4%		
		< 38	0	2	0.0%	9.5%		
Haut	Läsionen	generalisiert	3	1	4.8%	4.8%	0.00	ns
		lokalisiert	16	7	25.8%	33.3%	0.40	ns
		o.B.	43	13	69.4%	61.9%		
	palpierbare Lymphknoten	> 2 vergrössert	21	3	33.9%	15.0%	2.60	ns
		1-2 vergrössert	17	7	27.4%	35.0%	0.79	ns
		o.B.	24	10	38.7%	50.0%		
	Fäzes	dünnflüssig	21	7	33.9%	33.3%	0.002	ns
		eingedickt	15	5	24.2%	23.8%	0.01	ns
		o.B.	26	9	41.9%	42.9%		
	augen- scheinliche Beimengungen	Blut	8	4	12.9%	19.0%	0.48	ns
		Fibrin, Schleim	7	4	11.3%	19.0%	1.51	ns
		o.B.	47	13	75.8%	61.9%		
ZNS	Verhalten <sup>b</sup>	schwere Störungen	8	3	12.9%	14.3%	0.03	ns
		leichte Störungen	12	1	19.4%	4.8%	1.33	ns
		o.B.	42	17	67.7%	81.0%		

Anmerkungen: n verdächtige Tiere wurden untersucht und einer von drei klinischen Befundklassen zugeordnet (geringgradig [ggr.], mittelgradig [mgr.], hochgradig [hgr.], ohne klinisch auffälligen Befund [o.B.]). Der Anteil der Befundklasse ist bezogen auf alle PCR-positiven Tiere bzw. alle PCR-negativen Tiere. Bei der mittleren Befundklasse schliesst  $\chi^2$  die höhere Klasse ein.<sup>a</sup> Da die beiden Befunde «dünflüssig» und «eingedickt» gegensätzliche Abweichungen vom Normalzustand bezeichnen, wurden alle Werte separat berechnet;<sup>b</sup> Die Befunde Hypersensibilität, Ataxie und Somnolenz wurden für die Auswertung als Symptome einer zugrundeliegenden ZNS-Störung zusammengezogen. Für jedes  $\chi^2$  wurde das zweiseitige Signifikanzniveau p bestimmt (ns= nicht signifikant für  $P>0.05$ ; \* für  $P<0.05$ ; \*\* für  $P<0.01$ ; \*\*\* für  $P<0.001$ ). Sofern der Verteilungsunterschied zwischen PCR-positiven und PCR-negativen Tieren signifikant war, wurden diagnostische Sensitivität, Spezifität und Effizienz, die Kappa-Statistik, der PPV und der NPV berechnet.

häute stellten daneben die häufigsten Befunde dar, erlaubten aber nur schwer eine Abgrenzung zu Mucosal Disease. Hämaturie erwies sich als wichtiges Begleitsymptom, sie wurde bei 83% der positiven Verdachtsfälle, aber nur bei 38 % der negativen beobachtet. In der Literatur werden zumindest sieben verschiedene Formen von BKF beschrieben: eine Kopf-Augen-Form, eine perakute Form, eine zentralnervöse Form, eine Darm-Form, eine Haut-Form, eine Lungen-Form sowie eine abor-

tive Form (Benndorf, 1968; Bürki et al., 1972). In unserem Untersuchungsmaterial liessen sich diese verschiedenen Formen sowohl von klinischer als auch von pathologischer Seite her nicht oder nur in Ausnahmefällen klar voneinander abgrenzen. Daher wurde hier auf eine entsprechende Einteilung verzichtet. Viele Literaturangaben zur Häufigkeit und Ausprägung der Symptome von BKF stammen von experimentellen Infektionen, die überwiegend mit AIHV-1 an Rindern durch-

Tabelle 3: Einteilung der für BKF typischen Symptome

Häufigkeit der Befunde	Befundgruppen	Befunde
fast alle BKF-Fälle	Allgemeinzustand	<ul style="list-style-type: none"> <li>verminderte Fresslust</li> <li>Fieber</li> <li>weitere Allgemeinstörungen</li> </ul>
typisch für BKF (>50% der Fälle)	Auge	<ul style="list-style-type: none"> <li>stark injizierte Skleralgefäße</li> <li>Blepharospasmus</li> <li>Tränenfluss</li> <li>Korneatrübung</li> <li>Konjunktivitis</li> </ul>
	Schleimhäute	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperämie</li> <li>Hypersektion, Nasenausfluss</li> <li>Läsionen in Form unregelmässig abgegrenzter Ulzera mit hämorrhagischer Basis</li> </ul>
	Harn	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämaturie</li> </ul>
zur Diagnose passend (<50% der Fälle)	Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Umfangsvermehrung</li> </ul>
	ZNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensibilität</li> <li>Somnolenz</li> </ul>
	Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urtikaria</li> <li>Exantheme</li> <li>Ulzera</li> </ul>
	Fäzes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eindickung</li> <li>Diarrhoe mit Blut- und Fibrinbeimengungen</li> </ul>

geführt wurden. Dabei wurden bei SA-BKF (Selman et al., 1978) und auch bei WA-BKF (Plowright, 1964) Umfangsvermehrungen der palpierbaren Lymphknoten mehrfach als erste klinische Veränderungen beschrieben. Bei den von uns untersuchten Verdachtsfällen wiesen zwar über 50% der Tiere mindestens einen vergrösserten Lymphknoten auf, aber nur bei 34% wurden mehr als zwei Lymphknoten als vergrössert beurteilt. Bei 38% der bestätigten Verdachtsfälle fielen überhaupt keine vergrösserten Lymphknoten auf. Ein Drittel der Verdachtsfälle zeigte Durchfall, wovon bei knapp der Hälfte augenscheinliche Blut- oder Fibrin-Beimengungen im Kot festgestellt wurden. Bei etwas mehr als einem weiteren Drittel der Fälle war der Kot unauffällig, während beim Rest sogar verdickter Kot auffiel. Zentralnervöse Störungen, wie Hypersensibilität, Ataxie oder Somnolenz sowie Hautaffektionen traten je bei etwa einem Drittel der Fälle auf. Alle diese Befunde, die bei weniger als der Hälfte der bestätigten Fälle auftraten, beurteilten wir als zur Diagnose BKF passend. Da die gemeinhin typischen BKF-Befunde, wie Augen- und Schleimhautläsionen sowie Fieber zur Überweisung führten, können sie unter den hier ausgewerteten Befunden gegenüber den tatsächlichen Verhältnissen überrepräsentiert sein. Bisher wurden oft Zweifel an der klinischen Diagnosestellung geäussert, wenn Rinder die Erkrankung überlebten oder wenn bei der pathologischen Untersuchung nicht die typischen Veränderungen gefunden wurden. Da es jetzt möglich ist, die Verdachtsdiagnose im Labor zu bestätigen, kann in Zukunft das tatsächliche Spektrum noch besser charakterisiert werden.

## Differentialdiagnostik

In der Schweiz stellt Mucosal Disease (MD) die wichtigste Differentialdiagnose zu BKF dar, gefolgt von Bronchopneumonien verschiedener Genese sowie Listeriose. Dies geht aus den Diagnosen hervor, die für die 21 PCR-negativen Verdachtsfälle (Tab. 1) gestellt wurden. Die Schweiz gilt zwar als frei von Tierseuchen wie Rinderpest, MKS und IBR/IPV, bei ausgeprägten Symptomen an den Kopfschleimhäuten sollte aber neben MD unbedingt auch an diese Tierseuchen gedacht werden, insbesondere wenn gleichzeitig mehrere Tiere BKF-Symptome aufweisen. Treten zentralnervöse Störungen in den Vordergrund, wird heute wohl am ehesten an Listeriose und andere Enzephalitis-ursachen, eventuell sogar an bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) oder an die europäische Form der sporadischen bovinen Enzephalomyelitis (Theil et al., 1998) gedacht. Bei enteralen Affektionen geht heute der erste Gedanke wohl in Rich-

tung Bovine Virusdiarrhöe (BVD) und MD sowie Salmonellose, Campylobakteriose, Coronavirusinfektionen und Endoparasiten. Mit der neu etablierten Möglichkeit zur Labordiagnostik sollte BKF differentialdiagnostisch vermehrt in Betracht gezogen werden, sowohl bei zentralnervösen Krankheiten als auch bei Diarrhöen.

Die klinische Differenzierung von BKF und MD ist schwierig, wie verschiedene Quellen belegen (Benndorf, 1968; Bürki et al., 1972). Unsere Untersuchungen ergaben, dass auch der positive Nachweis von BVD-Virus (BVDV) im Blut und/oder in verschiedenen Geweben nicht für die Diagnose MD ausreichte. Wir untersuchten bei 204 BKF-Verdachtsfällen auf beide Viren. Dabei wurde in 22 Fällen eine persistente BVDV-Infektion beobachtet und bei drei von diesen Tieren wurde eine Doppelinfektion mit OvHV-2 und BVDV nachgewiesen. Da Mucosal Disease und BKF eine Reihe von klinischen Gemeinsamkeiten aufweisen, ist eine erhöhte Prävalenz von Mucosal Disease unter BKF-verdächtigen Tieren zu erwarten. Die beobachtete BVD-Virus-Prävalenz von 2.2% unter den der OvHV-2 PCR positiven Rindern liegt in der Tat deutlich über der Prävalenz von 0.5% persistent infizierter Tiere, die in der Schweiz durchschnittlich beobachtet werden. Auf dem 95%-Vertrauensniveau ist dieser Unterschied allerdings nicht signifikant, so dass über eine mögliche Interaktion beider Viren nur spekuliert werden kann. Die Isolation von BVDV gelang in zwei Fällen aus Blutproben, wobei jedesmal lediglich ein nicht-zytopathogenes BVDV festgestellt wurde. Bei MD wird typischerweise ein Viruspaar aus nichtzytopathogenem und zytopathogenem Virus isoliert (Weiss et al., 1994), wobei allerdings die Virusisolation des zytopathogenen Virus leichter aus Organproben, als aus Blutproben gelingt (Strasser, nicht publizierte Beobachtung). Auch wenn in Zukunft bei BKF-Verdacht mehr Organproben virologisch auf zytopathogene BVDV untersucht werden sollten, folgerten wir aus diesen Resultaten, dass diese Tiere wohl persistent mit BVDV infiziert, aber an BKF und nicht an MD erkrankt waren. Bei der klinischen Abgrenzung von BKF und MD hilft die Untersuchung der Augen, die bei MD keine Veränderungen aufwiesen (Braun et al., 1996) und die Untersuchung auf Hämaturie, die bei BKF infolge oben erwähnter Veränderungen der Blasenwand in 83% der untersuchten Fälle (n= 58) beobachtet werden konnte. Bei der hämorrhagischen Verlaufsform von akuter boviner Virusdiarrhöe durch Infektion mit BVD Typ 2 infolge einer hochgradigen Thrombozytopenie werden petechiale Blutungen disseminiert in allen Organen beobachtet (Ridpath et al., 2000). Differentialdiagnostisch kommen als Ursachen für

eine Hämaturie in Betracht: Traumatas je nach Region Babesiose, ulzerierende Blasenkarzinome, die sich durch Adlerfarnverzehr (*Pteridium aquilinum*) aus Blasenpapillomen entwickeln (Campo et al., 1994) oder ulzerative Cystitiden durch Pithomycotoxikose (*Pithomyces chartarum*) (Kellermann et al., 1988).

### Pathologie

Während die makroskopisch-pathologischen Befunde bei BKF in der Regel nicht zur Diagnosestellung ausreichen, galt die Histopathologie bis zur Einführung der PCR als Goldstandard für die BKF-Diagnostik (Barker et al., 1993; Müller-Dobles et al., 1998). 44 Rinder mit der klinischen Verdachtsdiagnose BKF wurden parallel histopathologisch und mit PCR untersucht. Die histologische Untersuchung ergab bei 37 von 39 PCR-bestätigten Rindern die Diagnose BKF. Ein histologisch positiver Fall reagierte in der PCR negativ. Das Spektrum der histologischen Veränderungen in unserem Untersuchungsmaterial bestätigte überwiegend die Angaben älterer Beschreibungen:

Typisch für BKF sind lymphohistiozytäre Entzündungsreaktionen in Gefäßnähe, in der Adventitia und, weniger häufig, in der Intima bzw. Media von Gefäßen. Dies bestätigt ältere Untersuchungen (Liggitt und DeMartini, 1980a; Liggitt und DeMartini, 1980b; Whiteley et al., 1985). Im Prinzip können alle Gefässkaliber in praktisch allen Organen betroffen sein, meist handelt es sich jedoch um Arteriolen. In den Infiltraten dominieren grosse granulierte Lymphozyten von einheitlicher Differenzierung. Schock und Reid (1996) zeigten, dass diese in den lymphatischen Organen und auch im Bereich der Entzündungsherde proliferieren. Von ihren Oberflächenmarkern her handelt es sich überwiegend um T-Lymphozyten (Ellis et al., 1992; Nakajima et al., 1992; Nakajima et al., 1994; Lagourette et al., 1997). Daneben werden oft fibrinoide Gefäßwanddegenerationen und Gefäßwandnekrosen ohne zelluläres Infiltrat beobachtet. Bereits makroskopisch fällt oftmals eine rotbraune Maserung der Blasenwand auf, die sich mikroskopisch als stark geweitete subepitheliale Gefäße darstellen und durch Diapedesisblutungen wahrscheinlich die klinisch oft beobachtete Haematurie erklären.

Tabelle 4: Häufigkeit histopathologischer Diagnosen mit Bezug zu BFK, die bei 39 Rindern mit klinischem BFK erhoben wurden. Die untersuchten Gewebe sind nach Häufigkeit BKF typischer Befunde gruppiert, wobei n die Anzahl der jeweils untersuchten Rinder bezeichnet und jeweils 100% entspricht.

Gewebe – Diagnosen	absolut	relativ	Gewebe – Diagnosen	absolut	relativ
<b>Gehirn</b>	<b>n=39</b>		<b>Auge</b>	<b>n=28</b>	
Vaskulitis	38	97%	lymphozytäre Conjunctivitis	18	64%
lymphozytäre Vaskulitis	38	97%	Keratitis	19	68%
fibrinoide Vaskulitis	3	8%	Iridocyclitis	14	50%
lymphozytäre Meningoenzephalitis	30	77%	Corneaedem	9	32%
lymphozytäre Meningitis	7	18%	Vaskulitis	6	21%
<b>Harnblase</b>	<b>n=30</b>		lymphozytäre Vaskulitis	6	21%
lymphozytäre Cystitis	26	87%	fibrinoide Vaskulitis	2	7%
Arteriitis	9	30%	Scleritis	3	11%
lymphozytäre Arteriitis	6	20%	lymphozytäre Chorioiditis	1	4%
fibrinoide Arteriitis	5	17%	<b>Darm</b>	<b>n=31</b>	
<b>Leber</b>	<b>n=34</b>		Vaskulitis	12	39%
interstitielle Hepatitis	29	85%	lymphozytäre Vaskulitis	8	26%
lymphozytäre Vaskulitis	3	9%	fibrinoide Arteriitis	7	23%
<b>Lunge</b>	<b>n=34</b>		nekrotisierende Entzündung	10	32%
Vaskulitis	24	71%	Depletion lymphatischen Gewebes	8	26%
lymphozytäre Vaskulitis	22	65%	<b>Lymphknoten</b>	<b>n=34</b>	
fibrinoide Arteriitis	2	6%	Vaskulitis	13	38%
interstitielle Pneumonie	14	41%	lymphozytäre Vaskulitis	10	29%
chronische Bronchitis	8	24%	fibrinoide Vaskulitis	3	9%
<b>Niere</b>	<b>n=37</b>		Depletion oder Nekrosen	10	29%
interstitielle Nephritis	27	73%	<b>Magen</b>	<b>n=20</b>	
Arteriitis	17	46%	Arteriitis	5	25%
lymphozytäre Arteriitis	13	35%	lymphozytäre Arteriitis	4	20%
fibrinoide Arteriitis	7	19%	fibrinoide Arteriitis	2	10%
<b>Herz</b>	<b>n=16</b>		nekrotisierende Entzündung	3	15%
lymphozytäre Myocarditis	12	75%	<b>Milz</b>	<b>n=33</b>	
Vaskulitis	6	38%	Arteriitis	6	18%
lymphozytäre Vaskulitis	5	31%	lymphozytäre Arteriitis	3	9%
fibrinoide Arteriitis	1	6%	fibrinoide Arteriitis	3	9%
<b>Nasenschleimhaut</b>	<b>n=13</b>		Depletion lymphatischen Gewebes	3	9%
lymphozytäre Entzündung	9	69%			
lymphozytäre Vaskulitis	7	54%			

Auch wenn dieses Spektrum von BKF-assozierten Läsionen mehr oder weniger ausführlich in den meisten Lehrbüchern aufgezeigt wird, so fehlen doch für die pathologische Routinediagnostik Angaben zur Häufigkeit dieser Läsionen in verschiedenen Organen. Eine derartige Erhebung setzt jedoch eine grössere Anzahl Fälle und eine von der histologischen Untersuchung unabhängige Diagnosestellung voraus, um auch die nicht eindeutigen Fälle berücksichtigen zu können. Eine Aufstellung der Organbefunde von 39 mit PCR bestätigten BKF-Fällen in Tabelle 4 belegt, dass die histologischen Veränderungen zwar im Einzelfall sehr typisch, aber in ihrer Ausprägung und Organverteilung hochgradig variabel waren. So fanden wir die als typisch angesehenen fibrinoiden Gefäßwanddegenerationen nur bei etwa der Hälfte aller Tiere und oftmals nur in wenigen Foci. In einzelnen Fällen fanden wir typische Läsionen nur im Zentralnervensystem. Bei der Suche nach spezifischen Läsionen wurde im Zentralnervensystem von allen Organen die höchste «Trefferquote» erzielt, wozu sicherlich auch die routinemässige Untersuchung von 5 Lokalisationen beigetragen hat. Es gab aber auch einzelne Fälle ohne Beteiligung des Zentralnervensystems, bei denen sich die wesentlichen Veränderungen auf den Darmtrakt beschränkten. Wir folgern daraus, dass für eine zuverlässige histopathologische Diagnose ein breites Spektrum von Organen untersucht werden muss.

Für die spezifische Abklärung mittels Histopathologie können folgende Organe als minimales Probenspektrum angesehen werden: Gehirn, Herzmuskel, Niere, Harnblase, Leber, Dünndarm, Dickdarm sowie Schleimhäute mit makroskopisch sichtbaren Veränderungen und Lunge.

## Schlussfolgerungen

Die diagnostische PCR und der verbesserte CI-ELISA stehen als zuverlässige *intra vitam*

Nachweisverfahren für BKF zur Verfügung. Die PCR wurde als Referenztest für die Auswertung der klinischen und pathologischen Diagnostik verwendet. Für die klinische Diagnostik ergab die Häufigkeitsanalyse der mit BKF assoziierten Befunde diagnostische Kriterien, die eine bessere Diagnosestellung im Feld und eine gezieltere Abklärung erlauben.

Im Rahmen der Untersuchungen wurden vier Rinder beobachtet, die BKF überlebten und während mehrerer Jahre in der diagnostischen PCR einheitlich positiv reagierten. Solche asymptomatischen Virusträger dürften auch bei epidemiologischen Untersuchungen an «gesunden» Rindern erwartet werden, wobei die Häufigkeit asymptomatisch infizierter Rinder und ihre mögliche Bedeutung für die Epidemiologie von OvHV-2 in Rinderbeständen bislang ungeklärt ist. Für die pathologische Diagnostik ergab sich ein minimales Probenspektrum, ohne das ein erheblicher Teil der Fälle routinemässig nicht erkannt worden wäre. Wird dies berücksichtigt, so kommt der pathologischen Diagnostik immer noch eine wichtige Rolle zu, speziell wenn der Verdacht auf BKF nicht klinisch geäussert wurde oder andere verwandte Viren beteiligt sind, die mit der molekularen Diagnostik nicht routinemässig erfasst werden.

## Dank

Wir danken den Tierärzten in der Praxis sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Tierspitals Zürich, die an der Betreuung und Abklärung der Fälle in Klinik, Labor und Pathologie beteiligt waren. Posthum möchten wir auch Pius Tuor danken, dem leider viel zu früh verstorbenen, ehemaligen Kantonstierarzt des Kantons Graubünden. Durch seine Initiative und seinen Enthusiasmus hat er wesentlichen Anstoss zur Durchführung dieser Arbeit gegeben. Das Projekt wurde vom Bundesamt für Veterinärwesen finanziert.

## Coryza gangreneux des bovins Partie 2: Evaluation du diagnostic

La fièvre catarrale maligne (FCM) est une maladie infectieuse des bovins au cours le plus souvent mortel. Une méthode de diagnostic pour l'agent pathogène suspecté, le Herpèsvirus 2 ovin (OvHV-2), se basant sur le PCR, a nouvellement été introduite et évaluée en Suisse en 1995 (Müller-Dobliés et al., 1998). Cette méthode a été employée comme test de référence pour une évaluation des indices diagnostiques puisqu'une grande partie des cas sur le terrain ne peuvent pas être identifiés au moyen des symptômes connus depuis longtemps. Sur la base de l'examen de 83 cas cliniques soupçonnés de FCM et de 38 cas confirmés et considérés en détail pathologiquement, le diagnostic clinique, sérologique ainsi que pathologique/histopathologique a pu être évalué rétrospectivement. Les symptômes cliniques ont été divisés, selon la sensibilité et la spécificité calculée, en symptômes principaux et symptômes secondaires. De plus, le diagnostic différentiel de la FCM qui a un rôle important en raison de la similitude de cette maladie avec les épizooties de la liste A telles que la fièvre aphteuse et la peste bovine, est discuté. Pour le diagnostic post mortem, un spectre minimal d'échantillons doit absolument faire partie de l'examen histologique parce que, pour une grande partie des cas, les lésions macroscopiques ne donnent aucun indice sur la présence de FCM et que les lésions histologiques sont très variées en ce qui concerne leur manifestation et leur distribution dans les organes. Les critères diagnostiques devraient permettre de pouvoir mieux restreindre le diagnostic clinique à la FCM et de clarifier le diagnostic d'une façon précise au moyen d'une méthode de laboratoire.

## Febbre catarrale maligna in Svizzera: 2. Parte: evaluazione diagnostica

La febbre catarrale maligna è una malattia infettiva dei bovini dal decorso prevalentemente mortale. Nel 1995 in Svizzera è stato introdotto ed evaluato (Müller-Dobliés et al., 1998) un nuovo metodo di diagnosi di laboratorio basato sul test PCT per individuare il presunto agente patogeno, il virus Herpes ovino (OvHV-2). Questo metodo è stato usato come referenza per l'evaluazione di caratteristiche diagnostiche, dato che una grande parte dei casi non ha potuto essere rilevata sulla base dei sintomi descritti tradizionalmente. Partendo da 83 casi clinici sospetti e 38 casi confermati ed analizzati dal punto di vista patologico di febbre catarrale maligna è stato possibile fare una nuova evaluazione diagnostica patologica/istopatologica. I sintomi clinici sono stati divisi in sintomi principali e sintomi concomitanti a seconda della sensibilità e della specificità calcolate. Inoltre, considerando la somiglianza della febbre catarrale maligna con epizoozie della lista A come la febbre epizootica e la peste bovina, viene discussa la diagnosi differenziale. Per la formulazione della diagnosi post mortem lo spettro di campioni a disposizione è minimo e dovrebbe essere assolutamente integrato nell'analisi istologica, dato che in molti casi le lesioni macroscopiche non danno indicazioni sulla presenza di febbre catarrale maligna ed inoltre l'entità delle lesioni e la loro distribuzione negli organi variano molto. Questi criteri diagnostici dovrebbero contribuire a circoscrivere meglio il sospetto clinico di febbre catarrale maligna e permettere un'indagine di laboratorio chiarificatrice mirata.

## Literatur

Barker I., Van Dreumel A., Palmer N.: The alimentary system. Malignant catarrhal fever. In: Pathology of Domestic Animals. Hrsg. K.V.F. Jubb, P.C. Kennedy and N. Palmer Academic Press, San Diego, 1993, 163–173.

Baxter S.I., Pow I., Bridgen A., Reid H.W.: PCR detection of the sheep-associated agent of malignant catarrhal fever. Arch. Virol. 1993, 132:145–159.

Benndorf E.: Das Bösartige Katarrhafieber der Rinder. In «Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren» Hrsg. H. Röhner, Gustav Fischer Verlag, Jena, 1968, Vol. III-2, 821–847.

Braun U., Thür B., Weiss M., Giger T.: Bovine Virusdiarrhoe/Mucosal Disease beim Rind – Klinische Befunde bei 103 Kälbern und Rindern. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1996, 138:465–475.

Bridgen A.: Molecular studies of alcelaphine herpesvirus 1 and the role of the virus in malignant catarrhal fever. PhD thesis. University of Edinburgh, Edinburgh, 1989

Bridgen A., Herring A.J., Inglis N.F., Reid H.W.: Preliminary characterization of the alcelaphine herpesvirus 1 genome. J. Gen. Virol. 1989, 70:1141–1150.

- Bugnion E.:** Das bösartige Katarrhafieber des Rindes (brandige Kopfkrankheit) in Luzern und Oberaargau. Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin 1877, 3:63ff.
- Bürki F., Schlerka G., Bartscher H., Sibalin M.:** Untersuchungen auf bösartiges Katarrhafieber und bovine Virusdiarrhöe in Gebirgsgegenden Österreichs. I. Versuche zum Nachweis des Virus des bovine malignant catarrh. Wien. Tierärztl. Monatsschr. 1972, 59:307–317.
- Campo M.S., O'Neil B.W., Barron R.J. & Jarrett W.F.:** Experimental reproduction of the papilloma-carcinoma complex of the alimentary canal in cattle. Carcinogenesis, 1994, 15:1597–1601.
- Dubuisson J., Thiry E., Bublot M., Sneyers M., Boulanger D., Guillaume J., Pastoret P.P.:** Production and characterization of monoclonal antibodies to bovid herpesvirus-4. Vet. Microbiol. 1989, 19:305–315.
- Ellis J.A., O'Toole D.T., Haven T.R., Davis W.C.:** Predominance of BoCD8-positive T lymphocytes in vascular lesions in a 1-year-old cow with concurrent malignant catarrhal fever and bovine viral diarrhea virus infection. Vet. Pathol. 1992, 29:545–547.
- Götze R., Liess J.:** Untersuchungen über das bösartige Katarrhafieber des Rindes. Schafe als Überträger. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 1930, 38:194–200.
- Hamdy F.M., Dardiri A.H., Ferris D.H.:** Complement fixation test for diagnosis of malignant catarrhal fever. Proceedings. Eighty-fourth Annual Meeting of the United States Animal Health Association, Louisville, Kentucky, 1980, 329–338.
- Heuschele W.P., Castro A.E., Wan S.K., Metz C., Worley M.B., Fletcher H.R., Plowright W.:** Recommended standard serologic methods for malignant catarrhal fever. Annual Proceedings American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, 1985, 331–336.
- Kellermann T.S., Coetzer J.A.W., Naudé T.W.:** Plant poisonings and mycotoxicoses of livestock in Southern Africa. Oxford University Press, Cape Town, 1988.
- Lagourette P., Delverdier M., Bourges-Abella N., Amardeilh M., Schelcher F., Cabanie P., Espinasse J.:** Immunhistochemical study of lymphoid cell reactions in four cattle affected with malignant catarrhal fever. Eur. J. Vet. Pathol. 1997, 3:73–78.
- Li H.:** Sheep-Associated Malignant Catarrhal Fever: Etiologic and Epidemiologic Studies. PhD thesis. Washington State University, College of Veterinary Medicine, Pullman, 1994.
- Li H., Shen D.T., Knowles D.P., Gorham J.R., Crawford T.B.:** Competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for antibody in sheep and other ruminants to a conserved epitope of malignant catarrhal fever virus. J. Clin. Microbiol. 1994, 32:1674–1679.
- Li H., McGuire T.C., Müller-Dobliess U.U., Crawford T.B.:** A simpler, more sensitive competitive-inhibition ELISA for detection of antibody to malignant catarrhal fever viruses. J. Vet. Diagn. Invest. 2001, 13:361–364.
- Liggitt H.D., DeMartini J.C.:** The pathomorphology of malignant catarrhal fever. I. Generalized lymphoid vasculitis. Vet. Pathol. 1980a, 17:58–72.
- Liggitt H.D., DeMartini J.C.:** The pathomorphology of malignant catarrhal fever. II. Multisystemic epithelial lesions. Vet. Pathol. 1980b, 17:73–83.
- Ludwig H.:** Herpesviruses of Bovidae: The characterization, grouping and the role of different types, including latent viruses. In: Latent Herpesvirus Infections in Veterinary Medicine. Hrsg. G. Wittmann, R.M. Gaskell, und H.J. Rziha, Martinus Nijhoff Publishers, Boston 171–189.
- Möbius. Wochenschrift für Tierheilkunde und Viehzählung, 1887, 289.**
- Müller-Dobliess U.U., Li H., Hauser B., Adler H., Ackermann M.:** Field validation of laboratory tests for the clinical diagnosis of sheep associated malignant catarrhal fever. J. Clin. Microbiol. 1998, 36:2970–2972.
- Müller-Dobliess U.U., Egli J., Li H., Braun U., Ackermann M.:** Bösartiges Katarrhafieber in der Schweiz: 1. Teil: Epidemiologie. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2001, 143:173–183.
- Mushi E.Z., Jessett D.M., Rurangirwa F.R., Rossiter P.B., Karstad L.:** Neutralising antibodies to malignant catarrhal fever herpesvirus in wildebeest nasal secretions. Trop. Anim. Health Prod. 1981, 13:55–56.
- Nakajima Y., Ishikawa Y., Kadota K., Kodama M., Honma Y.:** Surface marker analysis of the vascular and epithelial lesions in cattle with sheep-associated malignant catarrhal fever. J. Vet. Med. Sci. 1994, 56:1065–1068.
- Nakajima Y., Momotani E., Ishikawa Y., Murakami T., Shimura N., Onuma M.:** Phenotyping of lymphocyte subsets in the vascular and epithelial lesions of a cow with malignant catarrhal fever. Vet. Immunol. Immunopathol. 1992, 33:279–284.
- O'Toole D., Li H., Roberts S., Rovnak J., DeMartini J., Caverder J., Williams B., Crawford T.:** Chronic generalized obliterative arteriopathy in cattle: a sequel to sheep-associated malignant catarrhal fever. J. Vet. Diagn. Invest. 1995, 7:108–121.
- Plowright W.:** Studies on malignant catarrhal fever of cattle. D.V.Sc. thesis. University of Pretoria, Pretoria, South Africa, 1964.
- Plowright W.:** Malignant catarrhal fever virus. In: Virus Infections of Ruminants. Eds. Z Dinter and B Morein. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1990, Vol. 3:123–150.
- Plowright W., Ferris R.D., Scott G.R.:** Blue wildebeest and the aetiological agent of bovine malignant catarrhal fever. Nature 1960, 188:1167–1169.
- Reid H.:** Malignant catarrhal fever. In: OIE Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines. Hrsg. Commission OIDES. Office Internationale des Epizooties, Paris. 1997:723–732.
- Ridpath J.F., Neill J.D., Frey M., Landgraf J.G.:** Phylogenetic, antigenic and clinical characterization of type 2 BVDV from North America. Vet. Microbiol. 2000, 77:145–55.
- Rossiter P.B.:** Antibodies to malignant catarrhal fever virus in sheep sera. J. Comp. Pathol. 1981, 91:303–311.
- Rossiter P.B., Gumm I.D., Mirangi P.K.:** Immunological relationships between malignant catarrhal fever virus (alcelaphine herpesvirus 1) and bovine cytomegalovirus (bovine herpesvirus 3). Vet. Microbiol. 1988, 16:211–218.
- Rossiter P.B., Jessett D.M.:** A complement fixation test for antigens of and antibodies to malignant catarrhal fever virus. Res. Vet. Sci. 1980, 28:228–233.
- Rossiter P.B., Jessett D.M., Mushi E.Z., Karstad L.:** Antibodies to malignant catarrhal fever virus antigens in the sera of normal and naturally infected cattle in Kenya. Res. Vet. Sci. 1980, 29:235–239.
- Schock A., Reid H.W.:** Characterisation of the lymphoproliferation in rabbits experimentally affected with malignant catarrhal fever. Vet. Microbiol. 1996, 53:111–119.
- Schuller W., Silber R.:** Zum Nachweis von Antikörpern gegen den Erreger des bösartigen Katarrhafiebers in Schaf- und Ziegenseren. J. Vet. Med. B 1990, 37:539–543.
- Selman I.E., Wiseman A., Wright N.G., Murray M.:** Transmission studies with bovine malignant catarrhal fever. Vet. Rec. 1978, 102:252–257.
- Sentsui H., Nishimori T., Nagai I., Nishioka N.:** Detection of sheep-associated malignant catarrhal fever antibodies by complement fixation tests. J. Vet. Med. Sci. 1996, 58:1–5.

Strasser M., Vogt H., Pfister H., Gerber H., Peterhans E.: Detection of bovine virus diarrhea virus (BVDV) in peripheral blood, cell cultures and tissue using a monoclonal antigen-capture ELISA. 3rd Congress Europ. Soc. Vet. Virol., Interlaken, Switzerland, 1994, 311–316.

Theil D., Fatzer R., Schiller I., Caplazi P., Zurbriggen A., Vandewalle M.: Neuropathological and aetiological studies of sporadic non-suppurative meningoencephalomyelitis of cattle. Vet. Rec. 1998, 143:244–249.

Thrusfield M.: Veterinary Epidemiology. 2nd ed. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1996.

Thiir B., Zlinszky K., Ehrenspurger E.: Immunhistologie als zuverlässige und effiziente Methode für die Diagnose von BVDV-Infektionen. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1996, 138:476–482.

Wan S.K., Castro A.E., Heuschele W.P., Ramsay E.C.: Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to the alcelaphine herpesvirus of malignant catarrhal fever in exotic ruminants. Am. J. Vet. Res. 1988, 49:164–168.

Weiss M., Hertig C., Strasser M., Vogt H.R., Peterhans E.: Bovine Virusdiarrhoe/Mucosal Disease: eine Übersicht. Schweiz. Arch. Tierheilk. 1994, 136:173–185.

Whiteley H.E., Young S., Liggitt H.D., DeMartini J.C.: Ocular lesions of bovine malignant catarrhal fever. Vet. Pathol. 1985, 22:219–225.

### Korrespondenzadresse:

Dr. U. U. Müller-Doblies, Center for Microbial Pathogenesis, University of Connecticut Health Center, 263 Farmington Avenue MC 3710, Farmington, CT 06030 USA, E-Mail: mdoblies@uchc.edu

Manuskripteingang: 5. Februar 2001

In vorliegender Form angenommen: 6. Juni 2001

DIE EDV-LÖSUNG FÜR GROSS- UND KLEINTIERPRAXEN:

**Oblon Data**  
PRAXIS VET

Deutsch, Français, Italiano.  
Vielseitig, einfach, übersichtlich  
...besser.

«DER SERVICE  
ENTSCHEIDET»

**Amacker & Partner**  
INFORMATIK

Amacker & Partner • Albisriederstrasse 252a • CH-8047 Zürich  
Telefon: +41 1 491 14 44 • Fax: +41 1 491 16 72 • info@amacker.ch

## VETMIX

**Medizinalvormischungen** bestehend aus  
Wirksubstanzen mit einem indifferenten  
Excipients verdünnt. **IKS registriert**.

Vorteile: • leichte Beimischung in jedes Futter  
• günstige Preise

<b>CHLORTETRACYCLIN HCL 20%</b>	Nr. 41862
<b>CHLOR-TETRA PLUS "S"</b>	Nr. 52310
<b>COLISTIN Sulfat 300</b>	Nr. 51337
<b>GRISEOFULVIN 10%</b>	Nr. 51311
<b>NEOMYCIN Sulfat 20%</b>	Nr. 41864
<b>SULFADIMIDIN Na 20%</b>	Nr. 41866
<b>"666" (SULFA + TRIMETHOPRIM)</b>	Nr. 42466
<b>PULMOTIL 20%</b>	Nr. 54078

CASE POSTALE 1522 LUCENS Tél. 021 906 15 30

**IZOVAL** S.A.