Polyomavirus-Infektionen (Ziervögel)

Definition
= "Nestlingskrankheit der Wellensittiche", “budgerigar fledgling disease” (BFD), “budgerigar fledgling polyomavirus” (BFPyY), "Aviäres Polyomavirus" (APV), Französische Mauser

Inhaltsverzeichnis

- Virus
- Einteilung
- Morphologie
- Replikation
- Ätiologie/Epidemiologie
- Pathogenese
- Klinik
- Diagnose
- Differentialdiagnose
- Therapie
- Prophylaxe
- Prognose
- Literatur/Weblinks

Zusammenfassung und wichtige Kennzeichen

- Allgemein:
  -zwei Gattungen: SV40-ähnliche Viren (z.B. humanpathogenes BK-& JC-Polyomavirus, Aviäres Polyomavirus); Polyomaviren (z.B. humanpathogenes Merkelzell-Polyomavirus, Polyomavirus der Maus)
  -unbehüllt, 45nm ikosaedrisches Capsid (hohe Stabilität)
  -Capsid besteht v.a. aus dem viralen Strukturprotein VP1, aber auch VP2 und VP3; Aviäres Polyomavirus hat zusätzlich ein Agnoprotein LP1
  -zirkuläres, doppelsträngiges DNA-Genom (frühere Bereich: Tumorantigene; später Bereich: Strukturproteine)
  -Proteinentstehung durch alternatives Spleißen
  -Replikation: VP1 bindet an Oberflächenrezeptoren Endozytose in Vesikel bis zum Zellkern, Freisetzung des Genoms, Replikation Transkription/Synthese der Strukturproteine im Cytoplasma Zusammenbau des Virus im Zellkern Freisetzung durch Zelllyse
- Ätiologie/Epidemiologie:
  -Mortalität bis 80%
  -weltweit verbreitet
  -bei Wellensittichen am verlustreichsten; andere Papageienarten eher subklinisch
- Pathogenese:
  -hohe Tenazität. schnelle Ausbreitung
  -horizontale Übertragung (Staub, Kot), vertikale Übertragung (Persistenz in Hoden/Ovar)
  -Inkubationszeit: 10-14 Tage
  -Adulte: subklinischer/klinisch inapparenter Verlauf
  -Nestlinge: akuter und chronischer Verlauf
  - Virämie erhöhte vaskuläre Permeabilität, Leberschädigung produziert weniger Albumin, Glomerulopathie Serumproteine verloren, Hydroperikard; Hypoproteinämie, verminderte Gerinnungsfaktor-Bildung Ödeme, Aszites
  - vergrößerte Leber und Herz, Nekrosen, gestaute Nieren
- Klinik:
  -akuter Verlauf: Nestlinge betroffen, Zittern, Inappetenz, plötzliche Todesfälle, erhöhte Blutungsneigung, Letalität bis 100%
  -chronischer Verlauf: Nestlinge (>2Wochen alt oder durch maternale AK geschützt), Störungen im Federkleid bis zur Flugunfähigkeit
  -klinisch inapparenter Verlauf: latent infizierte Vögel als Virusreservoir mit intermittierender Virusausscheidung, hoher Antikörperspiegel, Stressmanifestation, teilweise zentralnervöse Störungen, Tod oder Kropfentleerung
- Diagnose:
  - PCR
  - Blocking ELISA
  -basophile Einschlusskörperchen (Federfollikel, Niere, Leber, Milz) in HE-Färbung
- Differentialdiagnose:
  -Circoviren
- Therapie:
  -symptomatisch
  -Pausierung der Zucht
- Prophylaxe:
  -Zukauf aus Polyomavirus-freien Beständen
  -Quarantäne
  -Wellensittiche getrennt von Papageien (Reservoir) halten
- Prognose:
  -schlecht bis vorsichtig

Virus

Einteilung

Das erste Polyomavirus wurde 1953 von Ludwik Grosz, als Mauspolyomavirus entdeckt und er beschrieb zugleich seine tumorerzeugenden Eigenschaften. Durch eben dieses Charakteristikum, in verschiedenen Organen Tumore erzeugen zu können, entstammt die Bezeichnung als Polyomavirus.

Dem Virus lassen sich zwei Gattungen zuordnen: Die SV40-ähnlichen Viren, zu denen neben den humanpathogenen BK- und JC-Polyomaviren und unter Anderem auch das Polyomavirus des Wellensittichs zählt. Und die Polyomaviren, zu denen das humanpathogene Merkelzell-Polyomavirus und das Polyomavirus der Maus zählen.

Morphologie

Das Polyomavirus stellt sich als ein unbehülltes, 45nm großes Capsid mit ikosaedrischen Aufbau dar, welches eine hohe Stabilität aufweist.

Die Capside bestehen aus drei viralen Strukturproteinen (VP1/VP2/VP3), wobei die Capsomere zum Hauptteil aus VP1 bestehen. VP2 und VP3 sind nur in geringen Mengen vorhanden und werden nur für den Zusammenbau der Komponenten zu infektiösen Virionen benötigt. Im Polyomavirus des Wellensittichs konnten zudem geringe Mengen des Agnoproteins LP1 nachgewiesen werden.

Das Polyomavirus verfügt über ein zirkuläres, doppelsträngiges DNA-Genom, mit einer Genomgröße von ca. 5000 Basenpaaren. Das Genom liegt im Virion auf vier Histonen aufgewickelt als Superhelix vor und lässt sich in zwei Bereiche einteilen: Der frühe Bereich codiert für die Tumorantigene. Der späte Bereich codiert für die viralen Strukturproteine VP1 bis VP3, wovon VP1 der Hauptbestandteil des Capsids ist und die Adsorption der Viren an die Zelloberflächenrezeptoren der Wirtszelle vermittelt. Bei den SV40-ähnlichen Viren befindet sich zudem eine Sequenz, die für das LP1-/Agnoprotein codiert. Die Leserahmen für die einzelnen Proteine überlappen, so dass die verschiedenen Proteine erst durch alternative Spleißvorgänge entstehen. Zusätzlich verlaufen die RNA-Syntheserichtungen der frühen und späten Genomregionen gegenläufig, so dass es zu einer zeitlichen Verschiebung der Transkription kommt. Bei dem Polyomavirus des Wellensittichs wird zudem vermutet, dass durch alternative Spleißvorgänge verschiedene Versionen des Agnoproteins gebildet werden können, welche verschiedene Aufgaben erfüllen.

Replikation

Polyomaviren binden über VP1 an die zellulären Oberflächenrezeptoren. Es erfolgt die Aufnahme über Endozytose in clathrinreichen Vesikeln, über die das Virus entlang der Mikrotubuli zum Endoplasmatischen Retikulum und dem Zellkern gelangt. Dort kommt es zur Freisetzung des Genoms und dem Einsetzen der frühen Transkription der mRNA. Für eine erfolgreiche Replikation muss sich die Wirtszelle in der S-Phase des Teilungszyklus befinden. Dies wird durch das große Tumorantigen, welches bereits früh während der Infektion gebildet wird, durch Interaktion mit den p53- und Rb105/107-Proteinen erreicht. Dadurch wird die CDC2-Kinase aktiviert, die das Tumorantigen durch Phosphorylierung so modifiziert, dass es an den Replikationsursprung binden kann und eine Replikationsblase ausgebildet wird. Erst nach vollständiger Replikation erfolgt die Transkription und Synthese der Strukturproteine im Cytoplasma. Der Zusammenbau der viralen Bestandteile erfolgt dann wieder im Zellkern, welchen die Capside über Kernlokalisationssignale auffinden, um nach ihrer Synthese dorthin transportiert zu werden. Das VP1-Protein bildet dabei Komplexe mit dem Agnoprotein LP1. Die finale Freisetzung der Virionen findet über die Lyse der Wirtszelle statt.

Ätiologie/Epidemiologie

Als Virus der „Nestlingskrankheit der Wellensittiche" ist das Polyomavirus weit verbreitet und führt zu Mortalitäten von bis zu 80% in den betroffenen Beständen. Es wurde in den 1980ern zunächst in Wellensittichzuchten in den USA und Kanada beschrieben. Inzwischen hat es sich weltweit verbreitet und wurde zunächst unter dem Namen „Französische Mauser" bekannt. Ein anderer, auch international anerkannter Name, ist "budgerigar fledgling disease" (BFD) bzw. "budgerigar fledgling polyomavirus" (BFPyY). Allerdings wird häufiger die Abkürzung "APV" genutzt, da das Aviäre Polyomavirus ein breites Wirtsspektrum aufweist und eben nicht nur bei Wellensittichen auftritt.

Es kam zu vermehrten Nachweisen des Erregers in Papageien- und Sittichartен, wobei diese ein verändertes Krankheitsbild aufzeigten. Durch das in Wellensittichbeständen auftretende typische Krankheitsbild mit erhöhter Nestlingssterblichkeit, wurde die Erkrankung weiterhin bekannt als „Nestlingssterblichkeit der Wellensittiche".

Als besonders anfällig für das Polyomavirus zeigen sich Wellensittiche, Agaporniden, Aras und Edelpapageien, wobei der Verlauf bei Wellensittichen am verlustreichsten zu verzeichnen ist und andere Papageienarten einen eher subklinischen Verlauf aufzeigen.

Pathogenese

Anders als andere Polyomaviren, die allgemein bekannt dafür sind, Tumoren zu verursachen, führt das APV zu multisystemischen Erkrankungen.

Das Virus hat eine hohe Tenazität und ist sehr infektiös. Dementsprechend breitet es sich sehr schnell in Beständen aus.

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich horizontal über Viruspartikel im Staub oder durch Ausscheidungen von symptomlos infizierten adulten Vögeln. Eine vertikale Übertragung durch Persistenz des Virus in Hoden und Ovar ist auch möglich. Zu einem Ausbruch kommt es meist dann, wenn ein subklinisch erkranktes Trägertier in einen vorher gesunden Bestand gebracht wird.

Nach der Infektion mit APV kommt es zur Virämie und nach einer Inkubationszeit von 10-14 Tagen zum Ausbruch der Krankheit, v. a. bei Nestlingen, oder zum subklinischen Verlauf bei Adulten.

Todesursachen können ein durch das Virus verursachtes Hydroperikard, ein vergrößertes Herz und eine vergrößerte Leber, daraus resultierende Nekroseherde in anderen Organen, gestaute und geschwollene Nieren, sowie eine Aszites sein.

Bei einer Infektion mit APV werden die Leber- und Nierenzellen geschädigt. Durch deren gestörte Funktion werden weniger Gerinnungsfaktoren gebildet. Dies und eine gesteigerte vaskuläre Permeabilität führen zu einer verstärkten Blutungsneigung. Dadurch entstehen petechiale Blutungen an Niere, Darm, Myokard und Unterhaut.

Ödeme und Aszites kommen durch eine Hypoproteinämie zustande. Diese resultiert aus einer gesteigerten vaskulären Permeabilität, der Leberschädigung, der Glomerulopathie und dem Hydroperikard. Von den geschädigten Leberzellen wird weniger Albumin produziert und über die zerstörten Nierenzellen gehen Serumproteine verloren.

Im histologischen Schnitt sind charakteristische Einschlusskörperchen in den verschiedenen Organen erkennbar, welche sich basophil anfärben lassen.

Klinik

Die Symptome der Erkrankung verlaufen unterschiedlich stark, abhängig von dem Alter und der Spezies. Klinische Symptome treten oft mit einer Coinfektion mit Circoviren auf und oft führt dies zu einer Immunsuppression. Unterscheiden kann man die Infektion in einen akuten, chronischen und klinisch inapparenten Verlauf.

Akuter Verlauf

Beim akuten Verlauf sind vor allem Nestlinge betroffen, welche nach einer Inkubationszeit von ca. 1 Woche Symptome wie Schwäche in Form von Zittern und Inappetenz zeigen. Es können auch plötzliche Todesfälle auftreten.

Zudem sind äußerliche Veränderungen wie Gelbverfärbungen der Haut, Blutungen in der Unterhaut und an den Federfollikeln sichtbar. Zusätzlich tritt eine erhöhte Blutungsneigung auf. Bei Wellensittichen beträgt die Letalität bis zu 100%, bei anderen Papageienarten ist der Krankheitsverlauf abgeschwächter.

Chronischer Verlauf

Zum chronischen Verlauf kommt es bei Nestlingen, die entweder durch maternale Antikörper geschützt oder älter als 2 Wochen sind. In der Klinik kann man dann Störungen der Federbildung und Ausfallen von Schwung- und Schwanzfedern beobachten. Nachwachsende Federn weisen häufig eine Missbildung auf und wachsen verdreht. Es kommt auch zu persistierenden Federscheiden. Oft ist es ein progressiver Verlauf, allerdings können sich die Symptome auch nach Monaten verringern. Durch die Federveränderungen kommt es zur Flugunfähigkeit. Die Erkrankung ist bei Wellensittichen am ausgeprägtesten.

Klinisch inapparenter Verlauf

Als Virusreservoir dienen latent infizierte Vögel, welche intermittierend das Virus ausscheiden. Klinisch erkennt man diese an einem hohe Antikörperspiegel ohne Symptome. Durch Stress kann die Krankheit sich auch im Vogel manifestieren. Bei Nicht-Wellensitticharten kann es zu zentralnervösen Störungen und Todesfällen kommen oder zu milderen Symptomen wie einer gestörten Kropfentleerung oder Futterregurgitation.

Diagnose

Durch die klinischen Symptome lässt sich eine erste Verdachtsdiagnose aufstellen. Zur indirekten oder direkten Diagnose des Virus kann man den Blocking-ELISA, den Serumneutralisationstest, die Elektronenmikroskopie, die Immunfluoreszenz, die Virusanzucht in Zellkultur oder die PCR verwenden. Für die PCR müssen mehrere veränderte Federn verwendet werden, um die Virus-DNA nachweisen zu können. Diese Methode liefert oft die zuverlässigsten Ergebnisse, auch wenn falsch negative Ergebnisse vorkommen können, da nicht alle Federfollikel betroffen sein müssen. Weitere mögliche zu untersuchende Probenmaterialien sind Blutproben oder Kloakentupfer, da das Virus ebenfalls über den Kot ausgeschieden wird. Der Neutralisationstest (Nachweis von AK im Serum) wird nur bei Wellensittichen angewendet, zeigt aber öfter auch falsch negative Ergebnisse. Zudem ist es sehr aufwändig damit einen großen Bestand zu Testen. Der Blocking-ELISA ermöglicht die schnelle Testung von sehr vielen Proben und ist sowohl sensitiv als auch spezifisch, da der Blockingpuffer die freien Bindungsstellen neben dem Antigen blockiert und so unspezifische AK-Bindungen verhindert. Zum Beleg von virusbedingten Einschlusskörperchen in Federfollikeln, Niere, Leber und Milz dienen HE-Färbungen von Abklatschpräparaten sowie Dünnschnitte.

Differentialdiagnose

Als Differentialdiagnose sind die Circoviren zu nennen.

Therapie

Die Therapie ist nur symptomatisch möglich, da kein Arzneimittel gegen das Virus vorhanden ist.

Tritt die Erkrankung in einer Wellensittichzucht auf, sollte die Zucht für 3-4 Monate pausiert werden. In dieser Zeit soll der Bestand, durch direkten Kontakt der Vögel, durchseucht werden, um so genügend maternale Antikörper aufbauen zu können. Die Nestlinge sind dadurch vor der akuten Form weitestgehend geschützt.

Prophylaxe

In Europa ist kein Impfstoff zugelassen. Daher sollte der Zukauf von Vögeln nur aus Polyomavirus-freien Beständen erfolgen. Neue Vögel müssen zuerst in eine Quarantäne gehen und möglichst in diesem Zeitraum auf das Polyomavirus getestet werden. Des weiteren sollten Wellensittiche getrennt von anderen Papageien gehalten werden, da diese ein Reservoir für das Virus darstellen.

Prognose

Wenn die Nestlinge erkrankt sind oder bereits Veränderungen an den Federn auftreten, ist die Prognose schlecht bis vorsichtig. Jedoch können die Federn nach einiger Zeit nachwachsen, wenn die Erkrankung abgeklungen ist und die Mauser eintritt.

Literatur/Weblinks

- Klinische Labordiagnostik beim Vogel. In: Moritz A, Hrsg. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2013
- Polyomavirusinfektion. In: Pees M, Hrsg. Leitsymptome bei Papageien und Sittichen. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010
- Molekulare Virologie; 3. Auflage; Springer-Verlag; Modrow, Falke, Truyen und Schätzl
- M.Shahidur Rahman Khan, Reimar Johne, Ingrid Beck, Michael Pawlita, Erhard F. Kaleta, Hermann Müller, Development of a blocking enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of avian polyomavirus-specific antibodies, Journal of Virological Methods, 10.1016/S0166-0934(00)00197-X, 89, 1-2, (39-48), (2000).
- https://www.bosterbio.com/protocol-and-troubleshooting/picokine-elisa-optimization/blocking, Blocking Optimization, letzter Aufruf am: 06.05.2021
- Johne, R., et al. "Papillomvirus-und Polyomavirus-Infektionen bei Zier-und Wildvögeln: eine Übersicht." *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere* 31.03 (2003): 188-193.
- Köhler, Beate. "Untersuchung zum Erregernachweis der Schnabel-und Federkrankheit (psittacine beak and feather disease) und der Wellensittichnestlingserkrankung (budgerigar fledgling disease) bei Vertretern der Ordnung Psittaciformes." *Dissert ationsschrift, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München* (2009).