GINZEL, K. H., and W. MAYER-GROSS: Nature (Lond.) 178, 210 (1956). — GREGORY, I.: J. ment. Sci. 101, 85 (1955). — HOFFER, A., H. OSMOND and J. SMYTHIES: J. ment. Sci. 100, 29 (1954). — JUNG, R.: Klin. Wschr. 36, 1154 (1957). — KRAEPELIN, E.: Die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Leipzig 1892. — LETEMENDIA, F., T. HARRIS and W. MAYER-GROSS: Comparison of abnormal behavioral states induced by drugs in animals and men, Colloquium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Rome

1958. — MAYER, GROSS, W.: Nervenarzt 28, 97 (1957). — MURPHY, H. B., E. H. JENNEY and CARL PFEIFFER: 2-Dimethylaminoethanol as a central nervous stimulant — one aspect of the pharmacology of reserpine. Meeting of Assoc. Res. Nerv. and Ment. Dis. New York, December 1957. — PFEIFFER, CARL: Persönliche Mitteilung 1958. — POLLIN, W., and S. PERLIN: Amer. J. Psychiat. 115, 129 (1958). — STOLL, W. A.: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 60, 279 (1947). — STRAUS, E.: Vom Sinn der Sinne. Berlin 1935.

DURCH ARTHROPODEN ÜBERTRAGENE VIRUSERKRANKUNGEN DES MENSCHEN

Von

MAX THEILER und TORDI CASALS

Rockefeller Foundation Virus Laboratories, New York

Das Gelbfieber ist die erste Infektionskrankheit des Menschen, von der gezeigt werden konnte, daß sie auf ein Virus zurückzuführen ist und durch Insekten übertragen wird. Diese grundlegenden Beobachtungen wurden um die Jahrhundertwende von WALTER REED u. Mitarb.¹ gemacht. Sie zeigten unter Verwendung freiwilliger Versuchspersonen, daß der gewöhnliche tropische Hausmoskito *Aedes aegypti* das Gelbfieber überträgt. Der Moskito kann vom Menschen nur während der ersten Tage der Erkrankung infiziert werden und den Erreger erst nach einer Zeit von ungefähr 12 Tagen weitergeben. Da für diese Untersuchungen menschliche Versuchspersonen verwendet werden mußten, war die Zahl der Experimente beschränkt.

DOERR, FRANZ u. TAUSSIG² zeigten 1909, daß das Phlebotomusfieber der Adriaküste durch den gewöhnlichen *Phlebotomus papatasi* übertragen wird. Auch für diese Versuche mußten wegen des Fehlens geeigneter Versuchstiere freiwillige Versuchspersonen verwendet werden. Das Dengue-Fieber war die dritte Viruserkrankung, bei der die Übertragung durch Insekten nachgewiesen werden konnte. In sorgfältig durchgeführten Untersuchungen an männlichen Freiwilligen konnten SILER, HALL u. HITCHENS³ (1926) zeigen, daß das Dengue-Fieber auf den Philippinen durch *Aedes aegypti* übertragen wird. Die Bedingungen, unter denen ein Moskito die Infektion mit Dengue übertragen kann, waren ähnlich denen beim Gelbfieber, denn der Moskito kann die Infektion nur während der ersten Tage der Erkrankung vom Menschen aufnehmen und sie erst nach einem Zeitraum von ungefähr 12 Tagen weitergeben.

Die Entdeckung, daß der Rhesusaffe (STOKES, BAUER u. HUDSON⁴) und die weiße Maus (THEILER⁵) empfindlich für das Gelbfiebertvirus sind, eröffnete eine neue Ära für die Untersuchung der durch Insekten übertragenen Viruserkrankungen. In schneller Folge wurde eine Zahl von Viren von Menschen und Tieren isoliert und als Ursache von Erkrankungen erkannt. Hierher gehören die St. Louis-Encephalitis^{6,7}, die japanische B-Encephalitis⁸⁻¹⁰, die westliche Pferdeencephalomyelitis¹¹, die östliche Pferdeencephalomyelitis^{12,13}, die russische Frühling-Sommer-Encephalitis¹⁴ und die Louping ill¹⁵. Alle diese Erreger wurden aus dem Zentralnervensystem tödlich erkrankter Menschen und Tiere gewonnen; später wurde der Beweis geliefert, daß diese Viren durch den Biß von Insekten übertragen werden. Während der Untersuchungen der Epidemiologie des Gelbfiebers in Uganda wurden 2 Erreger aus dem Blut von Menschen isoliert, die an einem Fieber unbekannter Ursache litten. Das eine von ihnen, später Bwamba-Fieber-Virus genannt, wurde mehrfach isoliert und als Ursache dieser Erkrankung festgestellt¹⁶. Das andere, das westliche Nil-Virus¹⁷, wurde nur einmal gewonnen. Durch serologische Untersuchung wurde bewiesen, daß es sich hier um den Erreger dieser Erkrankung handelt. Von beiden wurde später gezeigt, daß sie durch Moskitos übertragen werden.

Außer diesen von infizierten Wirbeltieren gewonnenen Erregern wurden mehrere Virusarten aus wild gefangenen Moskitos isoliert. Diese Erreger wurden zufällig entdeckt während epidemiologischer Studien über Gelbfieber und St. Louis-Encephalitis. Derartige in Afrika entdeckte Erreger waren Bunyamwera¹⁸, Uganda-S¹⁹, Ntaya²⁰, Semliki-Forest²¹ und Zika. In Südamerika wurden 4 Erreger isoliert, die die Namen Anopheles A und B, Wyeomia²² und Ilheus²⁴ erhielten. In Nordamerika wurde das kalifornische Encephalitis-Virus von HAMMON u. REEVES²⁵ entdeckt. Serologische Untersuchungen haben gezeigt, daß Antikörper gegen alle diese Erreger (mit 3 Ausnahmen) im Blut von Menschen gefunden werden, die

in der Gegend leben, wo die Viren isoliert wurden. Hierdurch wurde mit aller Wahrscheinlichkeit gezeigt, daß diese Erreger die Ursache menschlicher Infektionen sind. Die 3 Ausnahmen waren Anopheles A, Anopheles B und Wyeomia. Über diese 3 Erreger sind bisher jedoch wenig Untersuchungen angestellt worden.

SMITHBURN zeigte als erster eine gewisse immunologische Überlappung zwischen den durch Insekten übertragenen Viruserkrankungen. Durch Neutralisationsteste konnte er Antigenverwandtschaften zwischen dem japanischen B-, dem St. Louis- und Westnilvirus zeigen²⁶. CASALS bestätigte dies durch Komplementbindungstests²⁷. Außerdem zeigte er, daß die Viren der russischen Frühling-Sommer-Encephalitis und des Louping ill nahe verwandt sind. HAVENS u. Mitarb.²⁸ zeigten Kreuzreaktionen zwischen den Erregern der östlichen Pferdeencephalomyelitis und der westlichen Pferdeencephalomyelitis. Mittels des Komplementbindungstestes zeigten HUGHES u. Mitarb.²⁹, daß das Ilheus und St. Louis-Virus verwandt sind und SABIN zeigte Beziehungen zwischen den japanischen B-, West-Nil-, Dengue- und Gelbfiebertviren³⁰. Diese Beobachtungen zeigten deutlich, daß die durch Arthropoden übertragenen Viren nicht vollkommen verschiedene Einheiten sind, sondern daß sie immunologisch verwandt und daher wahrscheinlich auf gemeinsame Entwicklungsstufen zurückzuführen sind.

Die große Zahl der Variationen der durch Insekten übertragenen Viren, die breite geographische Verteilung und die immunologische Verwandtschaft zwischen einigen von ihnen bestimmten die Rockefeller-Foundation, eine Untersuchung der durch Insekten übertragenen Viruserkrankungen des Menschen und seiner Haustiere in der ganzen Welt zu veranstalten. Zu diesem Zweck wurde die Arbeit der Viruslaboratorien der Rockefeller-Foundation in New York mit Außenstationen in Südamerika, Afrika und Indien koordiniert. Gegenwärtig arbeiten 5 derartige Laboratorien. Zwei davon befinden sich in Südamerika, eines in Port of Spain, Trinidad, in Zusammenarbeit mit dem Health-Department der Regierung von Trinidad und Tobago und dem Colonial Research and Development Scheme; das andere in Belem in Brasilien, in Zusammenarbeit mit dem Servico Especiales de Saude Publica. In der Südafrikanischen Union wird in Johannesburg eine weitere Station gemeinsam mit dem South African Institute for Medical Research unterhalten. In Indien arbeitet eine Station in Poona eng mit dem Indian Medical Research Council zusammen. Eine weitere befindet sich in Berkeley, Kalifornien, in Verbindung mit dem State Department of Health. Seit dem vor mehreren Jahren einsetzenden Beginn dieser Untersuchungen wurde eine große Zahl von durch Insekten übertragene Viren isoliert und gegenwärtig weiter untersucht. Es ist die Aufgabe dieser Übersicht, den gegenwärtigen Stand unseres Wissens über diese Viren darzustellen. Viele der hier angeführten Untersuchungen wurden durch die Rockefeller-Foundation durchgeführt; hoffentlich sind bedeutende Beobachtungen von anderer Seite hierbei nicht übersehen worden.

Einteilung

Durch Insekten übertragene tierische Virusinfektionen umfassen eine Gruppe von Viren, die in der Natur zur Vermehrung im Körper sowohl von Vertebraten — Säugetieren und Vögeln — als auch von Nichtwirbeltieren — Arthropoden — fähig sind. Jedoch zeigen nur die Vertebraten eine Erkrankung oder andere Zeichen einer Infektion, während die Insekten keine erkennbare Schädigung oder Erkrankung aufweisen. Das Insekt ist lediglich der Überträger und wird durch die Nahrungsaufnahme infiziert zu einer Zeit, wenn

das Virus im Blut des Erkrankten vorhanden ist; der Überträger wiederum übergibt die Infektion durch seinen Biß auf einen neuen Wirt.

Die Pathogenität der verschiedenen durch Insekten übertragenen Viren für Versuchstiere ist nur von begrenztem Wert für die Einteilung dieser Viren. Für alle bisher isolierten Viren dieser Art sind junge Mäuse, und für viele auch erwachsene Mäuse bei intracerebraler Inoculation empfänglich. Arthropoden-übertragene Viren, die für junge, aber nicht für erwachsene Mäuse pathogen sind, können von der Coxsackievirusgruppe, die ähnliche Pathogenität für Mäuse aufweist, dadurch leicht unterschieden werden, daß die Arthropodenviren alle leicht durch Natriumdesoxycholat inaktiviert werden können. Coxsackie- und andere Darmviren wie die Poliomyelitis beim Menschen, Mäuseencephalomyelitis und Encephalomyokarditis sind alle gegen dieses Gallensalz resistent³¹.

Die Gruppeneinteilung, die wir verwendet haben, beruht ausschließlich auf dem Nachweis immunologischer Kreuzreaktionen³². Hierfür stehen 3 Tests zur Verfügung: Komplementbindung, Hämagglutinationshemmung und Neutralisation. Die Bildung von Hämagglutininen, die bei einer großen Anzahl von Arthropodenvirusinfektionen zustande kommt, ist für die Klassifizierung von größter Bedeutung. Die Methoden, die man für die Herstellung und Prüfung der Hämagglutinine verwendet, sind rasch fortentwickelt worden, so daß man Antigene gegen eine immer größere Anzahl von Viren herstellen konnte³³⁻³⁵. Bis zur Zeit sind Antigene, die zur Agglutination gewisser Vogel-Erythrocyten geeignet sind, von mehr als 30 verschiedenen Arthropodenviren präpariert worden. Durch Hämagglutinationshemmungstests war es möglich, drei verschiedene immunologische Gruppen zu untersuchen, die der Einfachheit halber Gruppe A, B und C genannt werden³⁷. Dank der erheblichen immunologischen Überschneidung zwischen Gliedern derselben Gruppe, wie sie bei der Anwendung von Hyperimmunseren gezeigt wurde, sind die Hämagglutinationshemmungstests von größter Wichtigkeit, wenn man ein neu isoliertes Virus in eine spezifische immunologische Gruppe einzuordnen hat. Hämagglutinations-Antigene sind von den meisten Viren präpariert worden, die in die erwähnten 3 Gruppen eingeteilt werden, und ebenso von einer Anzahl weiterer Viren, die zur Zeit noch nicht klassifiziert sind. Zwischen Viren, die zwei verschiedenen Gruppen angehören, gibt es keine immunologische Überschneidung.

Während es bisher noch nicht gelungen ist für sämtliche Arthropodenviren hämagglutinierende Antigene zu gewinnen, war es nicht schwierig, komplementbindende Antigene herzustellen. Komplementbindungsreaktionen sind von fast gleicher Bedeutung für die Klassifizierung wie die Hämagglutinationshemmungstests, da komplementbindende Antikörper ebenso wie hämagglutinationshemmende Antikörper nicht ganz spezifisch (im Sinne ausschließlicher Reaktion mit dem als Antigen wirksamen Virusstamm) reagieren. So kann eine Überschneidung zwischen verschiedenen Viren einer Gruppe oft durch Komplementbindungsteste nachgewiesen werden. Diese Überschneidungen sind jedoch im allgemeinen nicht so ausgeprägt wie bei den Hämagglutinationshemmungstests.

Der dritte für die Klassifizierung verfügbare Test ist der Neutralisationstest, der im allgemeinen der spezifischste ist. Es kommen jedoch auch hier immunologische Überschneidungen vor. So führt z. B. die Infektion eines Menschen mit dem West-Nilvirus oft auch zur Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen Ntaya- und Japan B-Viren. Ähnlich ruft eine Infektion mit Dengue zuweilen Antikörper hervor, welche Mäuse gegen Uganda S-Virus schützen können³⁸. Gelbfieberimmunserum von Affen hat eine deutliche neutralisierende Wirkung auf Uganda S-Virus. Seren von Affen, die gegen Dengue¹ immun sind, haben in der Regel auch eine Schutzwirkung gegen das St. Louis-Virus³⁸.

Gruppe A

In Tabelle I sind die Viren aufgeführt, welche zur Gruppe A gehören. In ihr und den folgenden Tabellen ist versucht worden, die wichtigsten Tatsachen zusammenzufassen, die diese Viren betreffen. Eine Prüfung der Tabellen zeigt deutlich, daß unser Wissen über einige dieser Infektionen noch recht unvollkommen ist. Obgleich z. B. Antikörperversuche mit menschlichen Seren vermuten lassen, daß Infektionen mit Sindbis-, Semliki Forest- und Middelburgviren vorkommen, sind keine Infektionen mit diesen Viren tatsächlich beobachtet worden. Wir wissen daher nichts über die Art der Er-

krankungen, die beim Menschen durch diese Viren hervorgerufen werden.

Chikungunya³⁹, Semliki Forest²¹ und Mayaro Viren⁴⁰ sind immunologisch sehr nahe verwandt⁴⁵. Daher kann man sie als eine Untergruppe von Gruppe A betrachten. Infektion des Menschen mit Mayaravirus führt zur Bildung von Antikörpern, die bei Tests mit Semlikivirus eine Schutzwirkung ausüben können⁴⁶. Jedoch ist bei diesen 3 Viren die Art der hämagglutinationshemmenden Antikörper beim Menschen und bei Versuchstieren ganz verschieden. Der Titer der hämagglutinationshemmenden Antikörper gegenüber dem homologen Virus ist stets höher als der bei den beiden anderen. Dieser Befund ist für die Immunitätsuntersuchungen von großer Wichtigkeit.

Hämagglutinationshemmungs- und Komplementbindungstests mit Hyperimmunserum von der Maus zeigen, daß Sindbis-Virus mit dem westlichen Pferde-Encephalomyelitis-Virus sehr nahe verwandt ist³⁷.

Sehr wenig weiß man über die immunologischen Beziehungen des Middelburg-Virus zu den anderen Gliedern der Gruppe.

Alle zur Gruppe A gehörenden Viren sind aus frei gefangenen Mücken isoliert worden. Außerdem gibt es recht verlässliche Hinweise dafür, daß Mücken bei der Übertragung dieser Viren in der Natur von Bedeutung sind. Das klinische Krankheitsbild beim Menschen ist sehr unterschiedlich. Das Chikungunya-Virus erzeugt eine Krankheit, die der Dengue sehr ähnelt^{47,48}. Infektionen des Menschen mit Venezuela-Pferdeencephalomyelitis- und westlichen Pferdeencephalomyelitisviren sind in der Regel milde verlaufende Allgemeinerkrankungen; eine kleine Anzahl von Infektionen mit Pferdeencephalomyelitisvirus geht in Encephalitis über. Die Häufigkeit einer Encephalitis bei Infektionen mit dem Virus der östlichen Pferdeencephalomyelitis ist dagegen groß, obgleich auch hier gelegentlich milde Infektionen vorkommen.

Gruppe B

Die Mehrzahl der wichtigsten Arthropodenviren gehören zur Gruppe B. Sie sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im ganzen gesehen ist die immunologische Überschneidung zwischen den Angehörigen dieser Gruppe größer als in Gruppe A.

In Gruppe B lassen sich verschiedene Untergruppen unterscheiden. Dengue 1 und 2 stellen eine solche dar; West-Nil-, Japan B-, St. Louis-, Ilheus- und Murray-Valley-Viren eine andere. Gelbfieber, Uganda S, SA H 336 und vielleicht Zika bilden eine dritte Untergruppe. Von besonderem Interesse sind die am Ende der Tabelle aufgeführten fünf Viren. Im Gegensatz zu den anderen zur Gruppe B gehörenden Viren, die alle wahrscheinlich durch Moskitos verbreitet werden, werden diese durch Zeckenbiß übertragen. Immunologisch sind diese fünf Viren eng miteinander verwandt. Tatsächlich ist es bis heute unmöglich, einige von ihnen zu unterscheiden. Es ist daher vermutet worden, daß sie zu der russischen Gruppe der von der Zecke übertragenen Viren gehören.

Wie in Gruppe A besteht kein einheitliches klinisches Bild. Es reicht von einer milden immunisierenden Infektion bis zu einer schweren tödlichen Hepatitis (Gelbfieber) oder Encephalitis (russische Frühling-Sommer-Encephalitis, St. Louis-, Japan B-Encephalitis). Es bestehen verlässliche Anhaltspunkte dafür, daß alle Viren der Gruppe B mit zwei Ausnahmen für den Menschen ansteckend sind. Der Beweis besteht in der Isolierung des Virus vom Menschen oder dem Nachweis neutralisierender Antikörper im Blut. Die beiden Ausnahmen sind das Bussuquara-Virus und das Virus der Speicheldrüse der Fledermaus. Das Bussuquaravirus wurde aus dem Blut eines Sentinalaffen im Amazonatal gewonnen. Serologische Studien mit diesem Virus und den Seren von Amazonasbewohnern sind bisher nicht angestellt worden. Das Speicheldrüsenvirus der Fledermaus ist verschiedene Male in Texas und Californien aus der Speicheldrüse der mexikanischen Fledermaus isoliert worden^{54,55}. Über die Übertragungsart dieses Virus ist nichts bekannt. Experimentell war es durch Mücken nicht übertragbar.

Daß menschliche Infektionen mit dem Ntaya-Virus vorkommen wurde daraus geschlossen, daß man entsprechende neutralisierende Antikörper im Blut gefunden hat. Sera mit Ntaya-Antikörpern enthalten nun aber ziemlich regelmäßig auch Antikörper gegen andere Viren der Gruppe B, z. B. West-Nil-, Japan B- oder Dengue-Virus. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß die große Mehrzahl, wenn nicht alle positiven Neutralisationsergebnisse mit dem Ntaya-Virus nur der immunologischen Verwandtschaft zuzuschreiben sind.

Tabelle 1. Gruppe A

Name	Isolierung des Virus im Tierversuch zuerst erwähnt	Isolierung aus			Antikörper beim Menschen	Klinik der Infektion beim Menschen	Überträger, ver- mutlicher Vek- tor oder isoliert von	Gegend, wo das Virus isoliert wurde
		Mensch	anderen Vertebraten	Arthro- poden				
Chikungunya	ROSS ³⁹ 1956	+		+	+	wie Dengue	Mücke	Tanganyika, Uganda, Südafrika
Mayaro	ANDERSON u. a. ⁴⁰ 1957	+		+	+	generalisiert	Mücke	Bolivien, Brasilien, Trinidad
Semliki Forest	SMITHBURN, HADDOW ²¹ 1944			+	+		Mücke	Uganda, Westafrika
Sindbis	TAYLOR ⁴¹ 1953		+	+	+		Mücke	Ägypten, Indien, Südafrika
Westliche Pferde- encephalo- myelitis	MEYER u. a. ⁴¹ 1931	+	+	+	+	Encephalitis	Mücke	Argentinien, Kanada, Mexiko, USA
Östliche Pferde- encephalo- myelitis	TENBROECK, MERRILL ¹² 1933; GILTNER, SHAHAN ¹³ 1933	+	+	+	+	Encephalitis	Mücke	Brasilien, Kanada, Kuba, Dominikani- sche Republik, Mexiko, Panama, Philippinen, USA
Middelburg	KOKERNOT u. a. ⁴⁴ 1957			+	+		Mücke	Südafrika
Venezuela- Pferde- encephalo- myelitis	BECK, WYCKOFF ⁴² 1938; KUBES, RIOS ⁴³ 1939	+	+	+	+	generalisiert, Encephalitis	Mücke	Brasilien, Kolumbien, Equador, Trinidad, Venezuela

Gruppe C

In den letzten Jahren wurde eine große Anzahl von Virusarten von Menschen, Sentinalaffen und Moskitos in den Tropenwäldern des Amazonas in der Gegend von Belem isoliert^{56,63}. Viele von ihnen sind untereinander, aber nicht mit der Gruppe A oder B immunologisch verwandt³⁷. Man hat sie als Gruppe C klassifiziert. Nach dem derzeitigen Stand der Untersuchungen ist es nicht möglich zu sagen, wie viele verschiedene Viren zu dieser Gruppe gehören. Vorläufig sind fünf festgestellt und mit Apeu, Caraparu, Marituba, Murutucu und Oriboca bezeichnet worden (Tabelle 3). Die meisten zur Gruppe C gehörenden Virusarten wurden aus dem Blut von Sentinalaffen gewonnen. Einige sind aber auch vom Menschen gewonnen worden, was darauf hinweist, daß diese Viren möglicherweise als Krankheitserreger von Bedeutung sind. Es ist nicht bekannt, wie häufig menschliche Infektionen sind, aber nach den bisherigen begrenzten Studien scheinen menschliche Infektionen durchaus im Vordergrund zu stehen.

Interessanterweise sprechen die Ergebnisse von Häm-agglutinationshemmungstests dafür, daß Infektionen mit Viren der Gruppe C in Afrika vorkommen.

Noch nicht klassifizierte Viren

Viren, die nach dem derzeitigen Wissen keine immunologische Verwandtschaft zu Viren der Gruppe A, B und C zeigen, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Der Umfang immunologischer Untersuchungen, die mit den verschiedenen Virusarten angestellt wurden, ist sehr unterschiedlich. In unserem Laboratorium haben wir mehr oder weniger alle aufgeführten Viren studiert, mit Ausnahme des hämorrhagischen Krimfiebers. Es ist nicht abgeschlossen, daß sich bei weiteren Untersuchungen zeigt, daß einige der noch nicht eingruppierten Viren doch eine gewisse immunologische Verwandtschaft zu Angehörigen der Virusgruppen A—C haben.

Außer den in Tabelle 1—4 aufgeführten Viren gibt es noch viel mehr Viren, die von Menschen, anderen Wirbeltieren und Arthropoden isoliert wurden. Ihre Untersuchung ist noch nicht abgeschlossen. Die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, daß aller Wahrscheinlichkeit nach keines von ihnen immunologisch mit Viren der Gruppen A, B oder C verwandt ist³⁷.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Viren stellen eine sehr heterogene Gruppe dar. Bei Studien mit dem Ziele, die mögliche immunologische Verwandtschaft dieser Viren untereinander und mit den Angehörigen der drei genannten Gruppen zu bestimmen, wurde der Hauptwert auf die Tests der Komplementbindungs- und Neutralisationstests gelegt. Häm-

agglutinierende Antigene konnten bisher nur aus den beiden Phlebotomusfiebertviren^{37,73}, Bunyamwera³⁵ und Rift Valley-Fieber⁷⁴ präpariert werden. Es sind jedoch Hyperimmunsereen gegen die Mehrzahl dieser Viren hergestellt und auf ihre Fähigkeit hin getestet worden, die Agglutination mit verschiedenen Antigenen der Gruppen A, B und C zu hemmen. Es ist wahrscheinlich, daß weitere Arbeiten vielleicht immunologische Verwandtschaften zwischen einigen von ihnen aufdecken und so zu weiteren Gruppen führen. Dies wird nahegelegt durch die Tatsache, daß die Pongola- und Bwambaviren eine sehr enge Verwandtschaft zeigen⁶⁶. Außerdem spricht einiges dafür, daß das Bunyamwera-, Simbu- und ein Virus Tr 9760, das in Trinidad gewonnen wurde, immunologisch verwandt sind^{37,64}. Zwei Viren, BeAn 277 und BeH 151, bei Belem gefunden, das eine vom Sentinalaffen und das andere vom Menschen, sind, wenn auch nicht identisch, so doch auf Grund von Komplementbindungstests miteinander verwandt³⁷.

Andererseits haben eingehende Arbeiten mit der Sizilianischen und Neapolitanischen Gruppe des Phlebotomusfiebers trotz der Ähnlichkeit ihrer Namen keine Anzeichen immunologischer Verwandtschaft ergeben^{73,75}. Man sollte daher diese Erreger als verschiedene Einheiten und nicht als verschiedene Stämme des gleichen Virus ansehen. Nur das Sizilianische Virus wird von *Phlebotomus papatasi* übertragen. Über Übertragungsversuche mit dem Neapelvirus liegen keine experimentellen Arbeiten vor⁷³.

Welche Rolle viele dieser Viren als mögliche Ursache einer Erkrankung des Menschen spielen, ist nicht bekannt. Immunitätsstudien an menschlichen Seren mit vielen der angeführten Viren stehen noch aus. Möglicherweise kann sich auch ergeben, daß einige dieser Viren als Ursache einer menschlichen Infektion ohne Bedeutung sind.

Klinische Befunde

Das von den Arthropodenviren hervorgerufene Krankheitsbild zeigt eine Vielfalt klinischer Anzeichen und Symptome, anfangen mit einer unscheinbaren, aber immunisierenden Ansteckung bis zu tödlichen Verläufen innerhalb weniger Tage. Immerhin zeigt sich bei der Auswertung hinreichend genauer Berichte über diese Infektionen aber doch, daß bestimmte Anzeichen und Symptome wiederholt beobachtet werden. Eine Tendenz zu einer biphasischen Fieberkurve wurde als typisch beschrieben für Infektionen mit den Viren von Gelbfieber, Dengue, West-Nil, Rift Valley-Fieber, Colorado-Zecken-Fieber, von einigen Viren aus der Gruppe der

Tabelle 2. Gruppe B

Name	Isolierung des Virus im Tierversuch zuerst erwähnt	Isolierung aus			Antikörper beim Menschen	Klinik der Infektion beim Menschen	Überträger, ver- mutlicher Vek- tor oder isoliert von	Gegend, wo das Virus isoliert wurde
		Mensch	anderen Vertebraten	Arthro- poden				
Dengue Typ 1	SABIN, SCHLESIN- GER ⁴⁹ 1945	+			+	Fieber, Aus- schlag, Lymph- drüenschwel- lung, Muskel- und Gelenk- schmerzen	Mücke	Hawai, Indien, Japan, Malaya, Neuguinea
Dengue Typ 2	FRANKEL, SCHLE- SINGER ⁵⁰ 1952; MEIKLEJOHN u. a. ⁵¹ 1952	+			+	wie bei Dengue Typ 1	Mücke	Indien, Neuguinea, Trinidad, Uganda
Iiheus	LÄMMERT, HUGHES ²⁴ 1947	+		+	+		Mücke	Brasilien, Zentral- amerika, Trinidad
Westnil	SMITHBURN u. a. ¹⁷ 1940	+	+	+	+	wie Dengue	Mücke	Ägypten, Indien, Israel, Uganda
Japan B- Encephalitis	KASAHARA u. a. ⁸ ; KAWAMURA u. a. ⁹ ; TANIGUCHI u. a. ¹⁰ 1936	+	+	+	+	Encephalitis	Mücke	Ostasiatisches Fest- land, Guam, Indien, Japan, Malaya, Ryukyus
Murray Valley- Encephalitis	FRENCH ⁵² 1952	+			+	Encephalitis	Mücke	Australien, Neu Guinea
St. Louis- Encephalitis	MUCKENFUSS u. a. ⁶ 1933; WEBSTER, FITE ⁷ 1933	+	+	+	+	Encephalitis	Mücke	USA, Trinidad
SA H 336	SMITHBURN u. a. ⁵³ 1956	+			+	generalisiert	Mücke	Südafrika
Uganda S	DICK, HADDOW ¹⁹ 1952			+	+		Mücke	Tanganyika, Uganda
Gelbfieber	STOKES, BAUER, HUDSON ⁴ 1928	+	+	+	+	Hepatitis	Mücke	Äquatorial-Afrika und Amerika
Zika	DICK u. a. ²² 1952	+	+	+	+	generalisiert	Mücke	Nigeria, Uganda
Bat Salivary Gland-Virus	BURNS, FARI- NACCI ⁵⁴ 1956; JOHNSON ⁵⁵ 1956		+					Californien Texas
Bussuquara	CAUSEY ⁵⁶ 1957		+					Brasilien (Para)
Ntaya	SMITHBURN, HADDOW ²⁰ 1951			+	+		Mücke	Uganda
Spondweni	KOKERNOT u. a. ⁵⁷ 1957			+	+		Mücke	Südafrika
Wesselsbron	WEISS u. a. ⁵⁸ 1956	+	+	+	+	wie Influenza	Mücke	Südafrika
Diphasic Meningo- encephalitis	SMORODINTSEV u. a. ⁵⁹ 1953	+	+	+	+	zweiphasisches Fieber	Zecke	USSR
Kyasanur Forest	WORK u. a. ⁶⁰ 1957	+	+	+	+	hämorrhagi- sches Fieber	Zecke	Indien
Louping ill	POOL u. a. ¹⁵ 1930	+	+	+	+	Encephalitis	Zecke	Großbritannien, Tschechoslowakei USSR
hämorrhagi- sches Omsk- fieber	CHUMAKOV u. a. ⁶¹ 1947	+		+	+	hämorrhagi- sches Fieber	Zecke	USSR
Russische Frühling- Sommer- Encephalitis	SILBER u. a. ¹⁴ 1937	+		+	+	Encephalitis	Zecke	Österreich, Tsche- choslowakei, Un- garn, Malaya, Polen, USSR, Jugoslawien

russischen, durch Zecken übertragenen Viren, von Chikungunya und östlicher Pferdeencephalomyelitis. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Typ der Fieberkurve auch bei Infektionen mit vielen anderen Arthropodenviren beobachtet wird, sowie die Untersuchungen auf diesem Gebiet fortschreiten. Infektionen mit vielen Arthropodenviren verlaufen oft sehr milde, und nur in wenigen Fällen treten ernste Symptome auf. In solchen Fällen wird gewöhnlich die erste Phase der Infektion übersehen und

nur die zweite Phase beachtet. Wahrscheinlich ist dies der Ablauf der Ereignisse bei Infektionen mit den Erregern der westlichen Pferdeencephalomyelitis, St. Louis- und Japan B-Virus. Die beiden Fieberzacken in der Temperaturkurve können auch ohne fieberfreies Intervall rasch aufeinanderfolgen. Dieser Typ der Fieberkurve wird bei vielen dieser Infektionen beobachtet und gewöhnlich als sattelförmig bezeichnet. Bei Infektionen mit Viren, die zu dem Komplex der durch Zecken

Tabelle 3. Gruppe C

Name	Isolierung des Virus im Tierversuch zuerst erwähnt	Isolierung aus			Antikörper beim Menschen	Klinik der Infektion beim Menschen	Überträger, vermutlicher Vektor oder isoliert von	Gegend, wo das Virus isoliert wurde
		Mensch	anderen Vertebraten	Arthropoden				
Apeu	CAUSEY ⁶³ 1955		+				Mücke	Brasilien, Para
Caraparu	CAUSEY ⁵⁶ 1957	+	+		+		Mücke	Brasilien, Para
Marituba	CAUSEY ⁶³ 1955	+	+	+	+	generalisiert	Mücke	Brasilien, Para
Murutucu	CAUSEY ⁵⁶ 1957		+				Mücke	Brasilien, Para
Oriboca	CAUSEY ⁶³ 1955	+	+		+	generalisiert	Mücke	Brasilien, Para

Tabelle 4. Zu keiner Gruppe gehörend

Name	Isolierung des Virus im Tierversuch zuerst erwähnt	Isolierung aus			Antikörper beim Menschen	Klinik der Infektion beim Menschen	Überträger, vermutlicher Vektor oder isoliert von	Gegend, wo das Virus isoliert wurde
		Mensch	anderen Vertebraten	Arthropoden				
Anopheles A	ROCA-GARCIA ²³ 1944			+			Mücke	Kolumbien
Anopheles B	ROCA-GARCIA ²³ 1944			+			Mücke	Kolumbien
Be An 73	CAUSEY ⁶³ 1955		+					Brasilien (Para)
Be An 277	CAUSEY ⁶³		+				Mücke	Brasilien (Para)
Be H 151	CAUSEY ⁶³	+			+		Mücke	Brasilien (Para)
Bunyamwera	SMITHBURN u. a. ¹⁸ 1946	+		+	+		Mücke	Südafrika, Uganda
Simbu	WEINBREN u. a. ⁶⁴ 1956			+	+		Mücke	Südafrika
Tr 9760	Trinidad Regional Virus Laboratory ⁶⁵ 1955	+			+			Trinidad
Bwamba	SMITHBURN u. a. ¹⁶ 1941	+			+	generalisiert	Mücke	Uganda
Pongola	KOKERNOT u. a. ⁶⁶ 1956			+	+		Mücke	Südafrika
California-Encephalitis-Virus	HAMMON, REEVES ²⁵ 1945			+	+		Mücke	West-USA
Rift Valley-Fieber	DAUBNEY u. a. ⁶⁷ 1931	+	+	+	+	generalisiert	Mücke	Ost- und Südafrika
Tr 3587	Trinidad ⁶⁵		+				Mücke	Trinidad
Tr 8900	Trinidad ⁶⁵			+			Mücke	Trinidad
Turlock	LENNETTE u. a. ⁶⁸ 1957		+	+			Mücke	West-USA
Wyeomyia	ROCA-GARCIA ²³ 1944			+			Mücke	Kolumbien
Colorado-Zeckenfieber	FLORIO u. a. ⁶⁹ 1944	+		+	+	generalisiert	Zecke	West-USA
Hämorrhagisches Krimfieber	CHUMAKOV ⁷⁰ 1945	+		+	+	hämorrhagisches Fieber	Zecke	USSR
Eg Ar 492	TAYLOR ⁷¹ 1955			+			Zecke	Ägypten
Eg Ar 1095	TAYLOR ⁷¹ 1955			+			Zecke	Ägypten
Eg Ar 1152	TAYLOR ⁷¹ 1955			+			Zecke	Ägypten
Phlebotomus-Fieber, Neapel	SABIN ⁷² 1948	+				generalisiert	Phlebotomus	Süditalien
Phlebotomus-Fieber Sizilien	SABIN ⁷² 1948	+			+	generalisiert	Phlebotomus	Ägypten, Sizilien

übertragenen russischen Viruskrankheiten gehören, kann jedoch ein fieberfreies Intervall von 6—10 Tagen dazwischenliegen. Die erste Fieberattacke ist verbunden mit der Allgemeininfektion. Das ist die Zeit der Virämie, in der das Virus aus dem Blute gewöhnlich isoliert werden kann. Die zweite Fieberattacke geht mit ernsteren klinischen Manifestationen einher, z. B. Hepatitis bei Gelbfieber, schweren Hämorrhagien bei Omskfieber und Kyasanur Forest-Infektion oder Ence-

phalitis bei östlicher Pferdeencephalomyelitis und bei St. Louis-Virusinfektionen. Je nach Dauer der Erkrankung ist es oft unmöglich, das Virus zu diesem Zeitpunkt im strömenden Blut nachzuweisen. Vielmehr ist es die Regel, daß zu dieser Zeit Antikörper im Blut vorhanden sind. Die erste Fieberkurve tritt zu der Zeit auf, wenn sich das Virus allgemein in den Organen vermehrt, und ist gewöhnlich mit einer deutlichen Leukopenie verbunden. Eine Leukocytose wird dagegen

häufig während des zweiten Fiebergipfels beobachtet, besonders bei Infektion des Nervensystems.

Es ist festzustellen, daß Viren, die biphasische Fiebertypen erzeugen, zu verschiedenen immunologischen Gruppen gehören. So gehören Chikungunya und östliche Pferdeencephalomyelitis zur Gruppe A, Viren von Gelbfieber, Dengue, Westnil und von zeckenübertragenen russischen Viruserkrankungen zur Gruppe B. Coloradozeckenfieber und Rift Valley-Fieber lassen sich einstweilen nicht einordnen. Die Viren, die Encephalitis erzeugen, gehören nicht zu irgendeiner speziellen immunologischen Gruppe. Viren der Gruppe A, die bisweilen bei Menschen und Haustieren das Zentralnervensystem befallen, sind östliche und westliche Pferdeencephalomyelitis. Viren der Gruppe B, die Encephalitis hervorrufen können, sind die Viren von St. Louis, Japan B, Murray Valley und russischer Frühling-Sommer-Encephalitis.

Hepatitis ist bei Menschen und Affen für Gelbfieber charakteristisch. Diese Affinität des Virus zu den parenchymatösen Zellen der Leber wird als Hepatotropismus bezeichnet. Es dürfte interessieren, daß ein Hepatotropismus beobachtet worden ist bei Infektionen mit so ungleichartigen Viren wie Rift Valley-Fieber bei Schafen und Mäusen, Wesselsbron bei Schafen, Kyasanur Forest-Infektionen bei Menschen und Affen und mit verschiedenen Viren der Gruppe C bei jugendlichen Mäusen. Wiederum beobachten wir offensichtlich ähnliche pathologische Veränderungen infolge Infektionen mit Viren, die zu verschiedenen immunologischen Gruppen gehören.

Typische Infektionen mit Dengue 1- und 2-Virus gehen mit sattelförmiger Temperaturkurve, Leukopenie, Lymphadenopathie und einem maculopapulösen Rash einher. Ein ähnliches Syndrom ist nach Infektion mit Westnil-⁷⁴ und Chikungunya-Virus⁴⁷ zu beobachten, obgleich bei letzterem Lymphdrüsenbeteiligungen nicht beobachtet wurde. Wiederum wird deutlich, daß Dengue-artige Infektionen durch Viren hervorgerufen werden können, die zu verschiedenen immunologischen Gruppen gehören.

Epidemien von Rift Valley-Fieber bei Schafen sind charakterisiert durch eine hohe Zahl von Aborten und eine große Sterblichkeit der Lämmer. Dieses Virus ist immunologisch völlig verschieden von anderen bekannten Arthropodenviren. Es war daher von besonderem Interesse, daß ein Virus der Gruppe B, nämlich das Wesselsbronvirus, die Ursache ähnlicher Epidemien bei Schafen mit einem hohen Prozentsatz von Aborten und hoher Sterblichkeit der Lämmer war⁶⁸. Hier ist auch zu erwähnen, daß Infektionen bei Schweinen mit dem Japan B-Virus ganz ähnlich mit Fehlgeburten und hoher Sterblichkeit bei Ferkeln einhergehen.

Von dieser kurzen Darstellung der wichtigsten klinischen Bilder bei Infektionen mit Arthropodenviren wird klar, daß die klinischen Befunde und Symptome bei der Einteilung der Viren nicht weiterhelfen. Eine neuere Arbeit hat gleichfalls aufgezeigt, daß ganz verschiedene Krankheitsbilder von verschiedenen Stämmen des gleichen Virus entstehen. Diese Beobachtung kann durch die Ergebnisse erläutert werden, die man bei der künstlichen Modifizierung des Gelbfiebers erhält⁷⁷. Der nichtmodifizierte französische Stamm des Gelbfiebers ist für Rhesusaffen hochpathogen und verursacht eine tödlich verlaufende Lebernekrose bei der Mehrzahl der inokulierten Tiere. Diese hepatotrope Affinität des Virus kann durch serienweise intracerebrale Passagen bei Mäusen herabgesetzt werden. Wenn dieses so veränderte Virus bei Rhesusaffen extraneural inokuliert wird, entsteht in der Regel eine milde verlaufende Allgemeininfektion mit Virämie und weiter mit Bildung von Antikörpern und Entwicklung einer eindeutigen Immunität. Bei einer Minderheit der geimpften Tiere kommt es jedoch nach der ersten Phase zu einer Infektion des Zentralnervensystems mit regelmäßig tödlichem Ausgang. Zur Zeit der Encephalitis ist die Phase der Virämie beendet und Antikörper sind im Blut vorhanden. Immunologisch ist das Mäusepassagevirus von dem ursprünglichen Stamm nicht zu unterscheiden. Der unveränderte französische Stamm des Gelbfiebers verursacht Tod bei Affen durch Leberschädigung, während der Tod durch den immunologisch gleichen, aber modifizierten Stamm an Encephalitis erfolgt. Ähnliche Beobachtungen sind bei menschlichen Infektionen gemacht worden. Obgleich natürlich erworbenes Gelbfieber beim Menschen im allgemeinen eine nichttödliche Erkrankung darstellt, kann die Erkrankung auch einen tödlichen Verlauf nehmen, wobei eine Leberschädigung vorliegt. Die durch Mäusepassage veränderte Art des Gelbfiebers wird

weitgehend zur Impfung beim Menschen verwendet und ihre Ergebnisse sind im allgemeinen sehr befriedigend⁷⁸; gelegentlich kommen jedoch heftige Reaktionen mit Befall des Zentralnervensystems vor⁷⁹. Die Infektion nach Gelbfieberimpfung ähnelt in ihren wesentlichen Zügen menschlichen Infektionen mit so verschiedenen Viren wie den St. Louis-, Japan B- und dem russischen Frühling-Sommer-Encephalitis-Virus. Während der oben erwähnte Unterschied im Tropismus bei den Gelbfieberarten ihrer künstlichen Modifikation zu verdanken ist, weisen neuere Untersuchungen darauf hin, daß ähnliche Unterschiede auch natürlich vorkommen. Das beste Beispiel geben die verschiedenen klinischen Bilder von Viren, die zum Komplex der durch Zecken übertragenen russischen Viruserkrankungen gehören. So verschiedene Krankheiten wie die russische Frühling-Sommer-Encephalitis in Sibirien, das hämorrhagische Omskfeber, die zweiphasische Meningoencephalitis und die Kyasanur Forest-Virusinfektion in Indien werden alle durch Viren verursacht, die sich immunologisch nicht unterscheiden lassen. Die Sibirische Krankheit ist oft dadurch charakterisiert, daß sie das Zentralnervensystem befällt. Das hämorrhagische Omskfeber verläuft nicht tödlich, befällt auch nicht das Nervensystem, tendiert aber zu einer hämorrhagischen Diathese. Das klinische Bild des erst kürzlich entdeckten Kyasanur Forest-Fiebers ähnelt dem des hämorrhagischen Omskfebers. Die indische Infektion hat jedoch eine relativ hohe Letalität. Die Todesursache ist dabei nicht genügend geklärt. Einige pathologische Studien weisen jedoch auf Leberschädigung hin. Die Epidemie im Kyasanur-Wald ging mit hoher Sterblichkeit bei den dortigen Affen einher und erinnert stark an das Dschungelgelbfieber⁶⁰.

Die Neigung zu Hämorrhagien wird bei Ansteckungen mit Gelbfieber, Rift Valley-Fieber, hämorrhagischem Omskfeber, Kyasanurfeber und dem hämorrhagischen Krimfeber beobachtet. Bei Gelbfieberansteckungen ist der Prothrombinspiegel im Blut nachweislich vermindert⁸⁰. Wahrscheinlich ist die Neigung zu Hämorrhagien, die bei so vielen Infektionen beobachtet wird, der Leberbeteiligung zuzuschreiben.

Eines der hervorstechendsten Merkmale vieler Infektionen durch Arthropodenviren ist der sehr hohe Prozentsatz von Immunität in einer Gegend ohne ungewöhnlich hohen Krankheitsbefall. So ist beispielsweise im fernen Osten die Immunität gegen das Japan B-Virus sehr häufig, während klinische Fälle von Japan B-Infektionen verhältnismäßig selten sind. In Ägypten findet sich die Immunität gegen das Westnilvirus ganz allgemein⁸¹. Die Infektion wird in der Jugend erworben und scheint in einer milden Fiebererkrankung zu bestehen. In Trinidad und dem Amazonastal ist Immunität gegenüber dem Ilheusvirus sehr häufig, woraus hervorgeht, daß Infektionen mit diesem Virus sehr verbreitet sind^{82,83}. In Trinidad ist dieses Virus trotz gründlicher Suche nur bei zwei menschlichen Infektionen isoliert worden. In einem Fall wurde es bei einem Patienten mit Anzeichen einer Beteiligung des Zentralnervensystems isoliert⁸⁴; der andere Fall ist von besonderem Interesse, da das Virus aus dem Blut eines anscheinend ganz gesunden Menschen isoliert wurde⁸⁵. In vielen Gegenden der Tropen ist die Immunität gegen Dengue sehr verbreitet, und trotzdem wird die klinische Diagnose Dengue bei den Eingeborenen dieser Gegenden sehr selten gestellt. Man kann annehmen, daß in epidemischen Dengue-Gegenden eine Infektion im wesentlichen als eine mild verlaufende Kinderkrankheit abläuft ohne die Merkmale einer klassischen Dengue-Infektion. Epidemien vom klassischen Dengue-Typ treten jedoch auf, wenn Menschen aus Dengue-freien Gebieten in die endemische Region kommen. So traten während des Spanisch-amerikanischen Krieges Dengue-Epidemien unter den amerikanischen Truppen auf den Philippinen auf. Ähnliche Epidemien kamen im zweiten Weltkrieg im pazifischen Raum vor. Die jüngsten Epidemien von Westnil-Fieber in Israel scheinen ähnlicher Natur zu sein⁷⁶. Es ist möglich, daß der hohe Befall von Phlebotomusfieber bei den alliierten Truppen in Sizilien im zweiten Weltkrieg auf ähnliche Weise zu erklären ist.

Versuche an Rhesusaffen im Verlaufe von Infektionen mit verschiedenen Stämmen von Gelbfieber haben gezeigt, daß die Infektion primär das blutbildende und lymphatische System betrifft⁷⁷. Mit einem abgeschwächten Stamm wie dem 17 D bleibt die Infektion darauf beschränkt, ohne jede Beteiligung der Leber. Nach intracutaner Inoculation vermehrt sich das Virus in den lokalen Lymphknoten. Dann folgt eine kurze Periode der Virämie, während der weitere Lymphknoten und das Knochenmark befallen werden, wo dann eine weitere Vermehrung des Virus vor sich geht. Noch einige Tage nach

der Bildung von Antikörpern kann man das Virus in den Lymphknoten und dem Knochenmark nachweisen.

Die Infektion mit virulenteren Stämmen zeigt im wesentlichen dasselbe Krankheitsbild mit der Ausnahme, daß sich das Virus auch in der Leber vermehrt. Das Ausmaß der Leberzellnekrose hängt von der Virulenz des betreffenden Stammes ab und kann groß genug sein, um den Tod des Tieres zu verursachen.

Der Infektionsverlauf bei Rhesusaffen, die mit dem französischen, durch wiederholte Mäusehirnpassage abgeschwächten Stamm geimpft werden, ist durchaus der gleiche. Es gibt Hinweise dafür, daß dieser Stamm ebenfalls die Fähigkeit hat, sich in der Leber zu vermehren, jedoch in einem geringeren Ausmaß als die nichtmodifizierten Stämme. Nach der Allgemeininfektion und der Bildung von Antikörpern kann eine tödliche Infektion des Zentralnervensystems vorkommen. Beim Tode kann man das Virus im ganzen Nervensystem finden, mit einer Verteilung wie bei tödlich verlaufenden Tollwutinfektionen.

Es ist wahrscheinlich, daß die primäre Infektion mit Arthropodenviren bei ihren natürlichen Wirten auf das blutbildende und lymphatische System beschränkt ist. Virämie ist dabei die natürliche Folge einer Infektion der Lymphknoten und des Knochenmarkes. Der Arthropodenträger kann nur infiziert werden, wenn das Virus in das strömende Blut gelangt. Bei künstlicher Infektion von Vögeln mit dem Venezuelapferdeencephalomyelitisvirus scheint der Verlauf der Infektion ähnlich jener zu sein, wie man ihn bei Gelbfieberinfektion von Affen festgestellt hat⁸⁶. Ähnliche Schlüsse kann man aus den Studien über die Verteilung des Westnilvirus im Menschen ziehen bei Patienten, die während oder kurz nach der Infektion starben⁸⁷. Diese Beobachtungen wurden an Patienten mit inoperablem Krebs gemacht, die zu therapeutischen Zwecken mit Westnilviren geimpft wurden.

Epidemiologie

Eine Prüfung der in den Tabellen aufgeführten Arthropodenviren zeigt deutlich, daß unser Wissen von der Epidemiologie einer großen Anzahl dieser Viren noch sehr begrenzt ist. Ausgedehnte epidemiologische Untersuchungen sind nur bei wenigen Infektionen angestellt worden. Hier soll der Versuch gemacht werden, einige Ergebnisse zusammenzufassen.

Alle Arthropodenvirusinfektionen des Menschen oder seiner Haustiere scheinen einem Viruskreislauf anzugehören, der in der Natur Vertebraten und Arthropoden umfaßt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß der Mensch und seine Haustiere in keinem Falle notwendige Glieder dieses Viruszyklus darstellen. Da die meisten Viren von Mücken herrühren, überrascht es nicht, daß die meisten Arthropodenviren in den Tropen vorkommen. Die Tropen mit ihrer hohen Temperatur und Feuchtigkeit sind auch die Gegenden, in denen die größte Vielzahl und Menge von Vertebraten und Arthropoden vorkommen. Als Wirtstiere in der freien Natur werden folgende Wirbeltiere angesehen: Affen für Gelbfieber und die Kyasanur Forest-Krankheit, Vögel für Westnil⁸¹, St. Louis⁸⁸, Japan B.⁸⁹, westliche Pferdeencephalomyelitis⁹⁰, östliche Pferdeencephalomyelitis⁹¹ und Sindbis-Infektion⁴¹; Nagetiere für die durch Zecken übertragene russische Virusgruppe und möglicherweise für das Rift Valley-Fieber⁹².

Viele Infektionen des Menschen oder der Haustiere enden tödlich. Das bedeutet, daß das infizierte Individuum nicht als Wirt für die Infektion von Moskitos geeignet ist. Ob ein Wirbeltier als Infektionsreservoir für Mücken in Frage kommt, hängt von der Dauer des Vorkommens und dem Titer des Virus im strömenden Blut ab. Bei manchen Infektionen von Menschen oder Haustieren ist das Ausmaß der Virämie nicht groß genug, um Mücken anzustecken. So ist es äußerst zweifelhaft, ob sich Mücken an Menschen infizieren können, die an Virusinfektionen mit Japan B., St. Louis-, westlichem Pferdeencephalomyelitis- oder Ilheus-Virus leiden. Epidemien durch diese Viren mit dem ausschließlichen Kreislauf Mensch—Mücke—Mensch sind unbekannt. Ähnliche Verhältnisse lassen daran zweifeln, ob ein Kreislauf nur zwischen Pferden und Mücken bei östlicher und westlicher Pferdeencephalitis vorkommen kann. Offenbar können in diesen tödlich verlaufenden Fällen Infektionen nur möglich sein, wenn Menschen oder ihre Haustiere in Gegenden gelangen, wo der Viruszyklus im Fortschreiten begriffen ist.

Bei einigen menschlichen Infektionen wie Gelbfieber, Dengue und Chikungunya ist der Titer des Virus im Blut offenbar hoch genug, um Mücken anzustecken. Die meist beteiligte Mückenart ist *Aedes aegypti*. Die geographische und

jahreszeitlich bedingte Ausbreitung von Epidemien durch diese Mücke ist durch deren Lebensform bestimmt. *Aedes aegypti* ist im allgemeinen eine Hausmücke, die sich nur im Wasser in oder bei Häusern vermehrt. Infolgedessen umfassen *Aedes aegypti*-übertragene Epidemien Individuen aller Altersstufen und beider Geschlechter. Im Gegensatz hierzu sind Infektionen mit Gelbfieber im tropischen Regenwald auf jene meist erwachsenen männlichen Individuen beschränkt, die in den Urwald kommen⁹³.

Aedes aegypti ist eine Mücke der Tropen, die aber auch in den gemäßigten Zonen vorkommt. Hier ist jedoch ihre Vermehrung an die wärmeren Jahreszeiten gebunden. Durch *Aedes aegypti* übertragene Epidemien in den gemäßigten Zonen sind daher auf die Sommermonate beschränkt; die Epidemien erlöschen während der Wintermonate, wenn die Vermehrung aufhört. In den Tropen können Infektionen über *Aedes aegypti* endemisch sein und das ganze Jahr hindurch vorkommen.

Es ist offensichtlich, daß in der Epidemiologie der Arthropodenviren die Ökologie der Vertebraten und Arthropoden, die an dem Kreislauf der Viren beteiligt sind, von ersterangiger Bedeutung ist. Neuere Studien in Trinidad können das illustrieren. Übersichtsstudien über die Immunität haben gezeigt, daß Infektionen mit Ilheus, Dengue und Gelbfieber allgemein sind⁸². Die Häufigkeit der Immunität gegen Dengue ist am größten in Gegenden, wo *Aedes aegypti* überwiegt. So zeigt sich in allen größeren Städten eine häufigere Immunität; in der Hauptstadt Port of Spain scheint die Infektion endemisch zu sein. Außer in diesen Städten ist die Mücke auf der Insel weit verbreitet; man findet sie sogar in den Dörfern und den tropischen Regenwäldern. Immunität gegen Gelbfieber ist weitgehend auf das Regenwaldgebiet beschränkt. Der Immunitätssatz gegen das Ilheusvirus ist nur hoch in den tiefer gelegenen Waldgebieten, dagegen viel geringer im Regenwald der Berge. Diese Befunde können mit den Lebensgewohnheiten der Überträger der drei Infektionen in Korrelation gebracht werden. Der Hauptüberträger für Dengue scheint *Aedes aegypti* zu sein; daher ist der Immunitätssatz dort höher, wo diese Mücke besonders gehäuft vorkommt. In Trinidad scheint das Gelbfieber von der Dschungelart des *Haemagogus spegazzinii*, einer Waldmücke, übertragen zu werden⁹⁴. Infolgedessen ist eine Immunität häufiger in der Gegend des tropischen Regenwaldes. Die Immunitätsrate gegen Ilheus ist bei erwachsenen Männern höher als bei Kindern und Frauen, was darauf schließen läßt, daß Infektionen in den Wäldern vorkommen. Es gibt gute Anhaltspunkte dafür, daß die Überträger dieses Agens Mücken von der *Psorophora*-Art sind⁹⁴. Diese Species vermehrt sich in den Teichen der tiefer gelegenen Gegenden der Tropen. Im Bergland von Trinidad, wo eine bessere Entwässerung die Vermehrung dieser Mücken verhindert, ist die Immunitätsrate gegen Ilheus niedrig.

In bestimmten Tropengegenden sind die Voraussetzungen für eine ganzjährige Vermehrung von Mücken günstig, so daß ein fortgesetzter Viruszyklus möglich ist. Wo aber die klimatischen Voraussetzungen für eine fortgesetzte Vermehrung von Mücken nicht gegeben sind, ist ein ständiger Kreislauf nicht möglich. Für das Studium der Epidemiologie der Arthropodenviren ist die Frage von besonderer Bedeutung, auf welche Weise die Viren von einer Jahreszeit zur anderen übertragen werden. Man hat verschiedene Wege angenommen. Vielleicht ist eine infizierte überwintende Mücke das Verbindungsglied. Dies hat man bei dem Virus der westlichen Pferdeencephalomyelitis und *Culex tarsalis* in Nordamerika angenommen. Die Tatsache, daß infizierte Exemplare von *C. tarsalis* während des ganzen Winters gefunden worden sind, unterstützt diese Hypothese⁹⁵.

In Ägypten sind Infektionen des Menschen mit dem Westnilvirus außerordentlich häufig und erfolgen in der Mitte des Sommers während der Mückensaison. Die Hauptvektoren scheinen *Culex univittatus* und *C. antennatus* zu sein. Es gibt einige Hinweise dafür, daß das Virus unter einem Prozeß von langsamer Übertragung durch *Culex pipiens* überwintert. Während der kälteren 3—4 Monate im Jahr bleibt diese Art, wenn sie auch nicht so reichlich auftritt, ansteckend⁸¹.

In der Regel führt eine Infektion mit einem Arthropodenvirus zu Dauerimmunität. Es ist daher höchst unwahrscheinlich, daß das Wirbeltier bei den meisten Infektionen mit Viren der Arthropoden als Glied zwischen den verschiedenen Saisonszeiten dienen kann. Neuerdings hat man gefunden, daß Vögel, die mit westlicher Pferdeencephalomyelitis infiziert sind, das Virus in ihren inneren Organen einige Monate lang beherbergen

können⁹⁶. Solche infizierten Vögel dürften als Virusreservoir dienen und das Virus zwischen den Jahreszeiten der aktiven Übertragung am Leben erhalten. Man hat aber bis heute noch keinen Beweis dafür, daß solche infizierten Vögel Mücken anstecken können.

Eine transovarielle Übertragung des Virus bei Mücken konnte noch nicht nachgewiesen werden. Man hat aber bei den Zeckenviren Beweise dafür, daß eine solche Übertragung gelegentlich vorkommt. Das ist offenbar ein recht wirksamer Vorgang für den Fortbestand des Virus. Ein solcher Nachweis gelang bei *Ixodes persulcatus* und der russischen Frühling-Sommer-Enzephalitis und *Dermacentor andersoni* und dem Colorado-Zeckenfieber⁹⁸. Bei der Louping ill und *Ixodes ricinus* liegen keine derartigen Beweise vor⁹⁷. Experimentell konnte man zeigen, daß die Viren der westlichen Pferdeencephalomyelitis und St. Louis-Enzephalitis von den Zeckenarten *Dermacentor andersoni* bzw. *D. variabilis* übertragen werden können¹⁰⁰. Bei beiden Zeckenarten wurde eine transovarielle Übertragung nachgewiesen. Epidemiologisch spielen aber jene Zecken wahrscheinlich keine Rolle bei der Übertragung dieser zwei Infektionen. Frühere Berichte, wonach Vogelmilben als Träger des St. Louis-Virus dienen sollen¹⁰¹, ließen sich nicht bestätigen¹⁰².

Wenn es auch klar ist, daß der Mensch und seine Haustiere in der Regel durch den Biß eines infizierten Arthropoden angesteckt werden, sind andere Ansteckungsarten gelegentlich möglich. Im Laboratorium sind viele zufällige Infektionen mit Arthropodenviren vorgekommen; der Ansteckungsweg ist wahrscheinlich der durch Berührung mit der Haut oder durch Einatmung. Ähnliche Infektionen kommen möglicherweise manchmal auch in der Natur vor. Im Verlauf von Epidemien von Rift Valley-Fieber bei Schafen wurden zahlreiche Infektionen bei Menschen unter Umständen festgestellt, die vermuten lassen, daß eine Berührung mit dem infizierten tierischen Gewebe die Quelle der Infektionen war.

Von besonderem Interesse sind Beobachtungen über die Epidemiologie des Komplexes der durch Zecken übertragenen russischen Viruserkrankungen. Viele Fälle menschlicher Infektion sind offenbar Folge eines Zeckenbisses. Es ist aber eindeutig erwiesen, daß Epidemien auch durch Trinken von infizierter Ziegenmilch entstehen können.

Immunologie

Am Menschen ist die Immunologie nur bei relativ wenigen Arthropodenvirusinfektionen untersucht worden. Infektionen beim Menschen oder Versuchstier mit Viren der Gruppe A oder B werden von der Entwicklung von Antikörpern gefolgt, die durch Hämagglutinationshemmung, Komplementbindung und Neutralisierungstests nachweisbar sind. Alle drei Tests sind von Wert, um zu einer spezifischen Diagnose zu gelangen. Jedoch ist die immunologische Überschneidung zwischen den verschiedenen Gliedern einer Gruppe ein komplizierender Faktor, da Infektionen mit einer Gruppe nicht nur zur Entstehung von Antikörpern zu dem homologen Virus, sondern in größerem oder geringerem Maße auch gegenüber serologisch verwandten Virusarten führen. Auf Grund der Analyse der natürlichen menschlichen Infektionen und der Tierexperimente ließen sich bestimmte Grundgesetze aufstellen⁸⁷: a) Beim ersten Befall durch ein Virus ist die immunologische Reaktion des neuen Wirts gekennzeichnet durch eine Periode relativ höherer Spezifität innerhalb der betreffenden Virusgruppe, worauf dann eine Phase mit größeren immunologischen Überschneidungen folgt. b) Es gibt zwei grundsätzlich verschiedene Arten der immunologischen Reaktion, je nachdem ob der Wirt zum ersten Male mit dem Virus irgendeiner Gruppe infiziert wird, oder ob er schon vorher einmal mit einem Virus derselben Gruppe infiziert worden ist.

Diese beiden Typen der Reaktion werden Einzel- oder Erstinfektion bzw. Doppel- oder Superinfektion genannt. Bei der Erstinfektion ist die immunologische Reaktion oft bemerkenswert spezifisch. Dies scheint bei Infektionen mit Viren der Gruppe A größer zu sein als mit Gruppe B. Nach einer Infektion mit einem Virus der Gruppe A entwickeln sich homologe hämagglutinationshemmende Antikörper sehr schnell; heterologe hämagglutinationshemmende Antikörper können entstehen oder auch nicht entstehen; aber wenn sie vorhanden sind, zeigen sie fast immer einen geringeren Titer als die homologen Antikörper. Dagegen entwickeln sich nach einer Infektion mit der Gruppe B gegen verwandte Virusarten gerichtete heterologe hämagglutinationshemmende Antikörper sehr schnell und in einer Titerhöhe, wie man ihn gegen das infizie-

rende Virus beobachtet. Dann kann eine Diagnose schwierig oder unmöglich sein.

Die komplementbindenden Antikörper nach isolierter Infektion mit Viren der Gruppe A und B sind gewöhnlich bemerkenswert spezifisch. Heterologe komplementbindende Antikörper können fehlen; wenn sie vorhanden sind, weisen sie aber eine viel geringere Konzentration auf als die homologen Antikörper. Es muß aber betont werden, daß nach Infektion mit Westnil-, Japan B- und St. Louis-Virus sich heterologe komplementbindende Antikörper in erheblichem Ausmaß entwickeln können.

Nach einer Primärinfektion ist die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern oft ganz spezifisch. Man bestimmt sie durch standardisierte intracerebrale Tests an erwachsenen Mäusen. Jedoch geben die Antikörper, wie oben ausgeführt, gelegentlich Kreuzreaktionen beim gewöhnlichen intracerebralen Schutzversuch. Mit der Anwendung von empfindlicheren Neutralisationstesten mit jugendlichen Mäusen und intraperitonealer Inoculation wurde eindeutig nachgewiesen, daß sich heterologe protektive Antikörper entwickeln, die man mit dem Standardtest nicht nachweisen kann³⁸. So ist z. B. gezeigt worden, daß Seren von Menschen, die mit Dengue-, Westnil-, Japan B- oder Ilheusviren infiziert waren, das Gelbfiebertvirus neutralisieren können. Daraus folgt, daß ein Individuum nach einer Infektion mit einem Virus der Gruppe B gegen ein anderes Glied der Gruppe relativ immun ist. Daß die Immunität keine vollkommene ist, ergibt sich aus der Beobachtung, daß Gelbfieberinfektionen bei Menschen vorkommen, die gleichzeitig Antikörper gegen Dengue- oder Ilheusviren im Blut besitzen.

Die Erzeugung von Antikörpern nach einer Superinfektion unterscheidet sich grundsätzlich von der Einzelinfektion. Unsere Kenntnis von Superinfektionen ist weitgehend auf die Viren der Gruppe B beschränkt. Die Entwicklung von Antikörpern erfolgt außerordentlich schnell. Beim Hämagglutinationshemmungstest sind die erreichten Titer sehr hoch und zeigen keine Spezifität wie nach einer Erstinfektion. Dasselbe gilt auch für die Komplementbindungstests. Sera von Genesenden nach Superinfektion reagieren bei der Komplementbindungsprüfung mit einer Vielzahl von Antigenen der Gruppe B. In den meisten Fällen sind die Titer gegenüber heterologen Antigenen höher als die gegen das homologe Antigen. Es läßt sich auch nachweisen, daß nach einer Superinfektion die Entstehung von heterologen protektiven Antikörpern sehr ausgesprochen sein kann. Es leuchtet ein, daß es nach einer Superinfektion recht schwierig, wenn nicht gar unmöglich ist, mit serologischen Mitteln eine spezifische Diagnose zu stellen. Wenn man Fieberkrankheiten unbekannter Ursache erforscht, kann jedoch die Diagnose auf Infektion mit Gruppe B mit Sicherheit gestellt werden, wenn die serologische Reaktion auf eine Superinfektion beobachtet wird. In solchen Fällen kann nur die Isolierung und Identifizierung des ursächlichen Agens zu einer spezifischen Diagnose führen.

Eine kleine Anzahl von Beobachtungen, besonders bei Tierversuchen, spricht dafür, daß auf Superinfektion mit Agenten der Gruppe A die Bildung von Antikörpern gegen eine Vielfalt von Viren der Gruppe A erfolgt. Das ist ein klarer Beweis dafür, daß die von uns für die Agenten der Gruppe B formulierten Grundgesetze auch auf die Infektion mit Viren der Gruppe A zutreffen.

Die theoretischen Konsequenzen der immunologischen Überschneidungen zwischen Gliedern einer Gruppe sind von großer Bedeutung. Wie oben betont, ist es wahrscheinlich, daß die Infektion mit einem Glied einer Gruppe eine relative Immunität gegenüber den weiteren Viren derselben Gruppe erzeugt. Das erklärt möglicherweise den oft beobachteten milden Verlauf von Gelbfieberinfektionen bei Bewohnern von Afrika. Schwere oder tödlich verlaufende Fälle von Gelbfieber sind bei Afrikanern selten beobachtet worden, während tödliche Fälle bei Europäern bis zur Einführung der Impfung relativ häufig waren. In dieser Beziehung ist es interessant, daß der erste für Tierversuche verwendete Gelbfiebertamm von einem Afrikaner isoliert werden konnte, dessen Erkrankung sehr milde verlief. Dieser Stamm, das Asibi-Virus, war für Rhesusaffen hochpathogen und die Ursache von wenigstens zwei tödlich verlaufenden Infektionen europäischer Wissenschaftler.

Ähnlich kann man sich viele mild verlaufende Gelbfieberinfektionen in Teilen von Südamerika erklären. Infektionen mit Agenten der Gruppe B wie Ilheus und Dengue sind dort in verschiedenen Gebieten häufig. Eine Immunität gegen diese kann einen Menschen auch gegen Gelbfieber relativ immun

machen. Von epidemiologischer Sicht kann diese immunologische Gruppenverwandtschaft von großer Bedeutung sein. Es ist denkbar, daß in einer Bevölkerung, die weitgehend gegen ein Virus einer Gruppe immun ist, eine Epidemie durch ein anderes Virus dieser Gruppe unmöglich sein kann. Vielleicht erklärt dies die eigentümliche Verteilung des Gelbfiebers in der Welt.

Gelbfieber und Dengue sind zwei Viren, die in Stadtgebieten Epidemien verursachen können. Der Viruscyclus für beide Viren umfaßt in Städten lediglich Menschen und *Aedes aegypti*. Dengue-Infektionen kommen überall in den Tropen vor, während Gelbfieber auf Teile des tropischen Afrika und Amerika beschränkt ist. Obgleich bekannt ist, daß Dengue-immune Individuen mit Gelbfieber infiziert werden können, ist es jedoch möglich, daß die Infektion ausreichend milde verläuft, so daß die Zahl der Viren im Blut soweit verringert ist, daß Mücken nicht mehr infiziert werden können. Es ist daher die Vermutung nicht zu fernliegend, daß der hohe Immunitätsgrad gegenüber verschiedenen Agentien der Gruppe B in verschiedenen Teilen der Welt das Entstehen einer Gelbfieber-epidemie durch Übertragung aus *Aedes aegypti* schwierig, wenn nicht gar unmöglich macht. Daß Ägypten in historischen Zeiten von Gelbfieber frei war, ist möglicherweise durch die Immunität gegen Westnil-Virus bedingt. In ähnlicher Weise ist es möglich, daß eine immune Bevölkerungsgruppe in Ostafrika die Ausbreitung von Gelbfieber auf das asiatische Festland verhütet hat.

Für die vorstehende Hypothese stehen experimentelle Grundlagen zur Verfügung. Tiere, die immunisiert wurden mit einem Virus von einer bestimmten Gruppe, sind oft immun gegenüber einem anderen Virus derselben Gruppe. Solche Kreuzimmunität wurde demonstriert zwischen russischer Frühling-Sommer-Encephalitis und Louping ill²⁷; zwischen Westnil-, Murray Valley-Encephalitis-, St. Louis- und Japan-Encephalitisviren¹⁰⁵ und zwischen Semliki Forest- und Chikungunyaviren³⁷. Vögel sollen die natürlichen Wirte für Westnil- und Japan B-Viren sein. Hierbei ist es interessant, daß Küken, die zuvor mit Japan B-Virus immunisiert waren, verhältnismäßig unempfindlich gegen Inoculation von Westnil-Virus waren, wobei die Virämie geringer als bei nichtimmunisierten Vögeln war. Es ist auch nachgewiesen worden¹⁰⁶, daß Mücken, die an Vögeln saugten, die nur mit Westnil-Virus geimpft waren, die Infektion leichter bekommen und weiterübertragen als Mücken, die bei Vögeln saugten, die mit Westnil-Virus infiziert, aber vorher gegen Japan B-Encephalitisvirus immunisiert worden waren.

Die immunologische Überschneidung zwischen Gliedern einer Gruppe gab die Möglichkeit, Impfmethoden gegen jene Viren zu entwickeln, denen keine genügend abgeschwächten Stämme zur Verfügung stehen. So konnte man zeigen, daß nach Inoculation des Westnil-Virus bei Individuen, die vorher gegen Gelbfieber immunisiert worden waren, Antikörper allgemein gegen Gruppe B resultierten, die man mit Neutralisierungstests nachweisen konnte¹⁰⁷.

Aus dieser kurzen Übersicht wird klar, daß wir erst am Anfang des Studiums der Infektionen durch Arthropodenviren stehen. Die Zahl dieser Viren nimmt ständig zu. Nach vorsichtiger Schätzung sind wenigstens 50 verschiedene Viren bekannt, oder wenigstens verdächtig darauf, daß sie von Arthropoden stammen. Eine vollständige Kenntnis dieser Viren und der von ihnen hervorgerufenen Infektionen erfordert die Zusammenarbeit der Wissenschaftler der ganzen Welt. Studien von Klinikern, Epidemiologen, Virologen, Statistikern, Zoologen und Botanikern sind für das völlige Verständnis dieser Viren wichtig. Das Studium der Verteilung und der Häufigkeit der Arthropodenviren ist eine ökologische Frage. Es ist das Studium der Infektionen bei Menschen und Haustieren, während sie die verschiedenen Gegenden der Welt bevölkert haben. Das Studium muß auch die vom Menschen in den verschiedenen Erdteilen vorgenommenen Veränderungen in Rechnung ziehen. Die Verbreitung der *Aedes aegypti* und die Infektionen durch sie ist besonders dem Einfluß des Menschen zuzuschreiben. In ähnlicher Weise muß das ganze Nildelta mit seinem gewaltigen Bewässerungssystem dem menschlichen Einfluß zugezählt werden. Diese durch den Menschen hervorgerufenen Veränderungen bestimmen Zahl und Arten der Fauna und Flora, die ihrerseits die Vertebraten und Arthropoden beeinflussen, die als Träger von Arthropodenviren in Betracht kommen und damit die Infektion des Menschen bestimmen. Auf ähnliche Weise haben die Bewässerungsprojekte in Californien den Nachwuchs der *Culex tarsalis*

und demzufolge die Zahl der Infektionen durch diese Moskitos sehr gefördert.

Literatur. ¹ REED, W., J. CARROLL, A. AGRAMONTE and J. W. LAZEAR: U. S. 61st. Congr., 3rd. Session. Senate Document No. 822. Washington 1911. — ² DOERR, R., K. FRANZ u. S. TAUSSIG: Das Pappataciefieber. Leipzig u. Wien: Deuticke 1909. — ³ SILER, J. F., M. W. HALL and A. P. HITCHENS: Philipp. J. Sci. **29**, 1 (1926). — ⁴ STOKES, A., J. H. BAUER and N. P. HUDSON: Amer. J. trop. Med. **8**, 103 (1928). — ⁵ THEILER, M.: Ann. trop. Med. Parasit. **24**, 249 (1930). — ⁶ MUCKENFUSS, R. S., C. ARMSTRONG and H. A. MCCORDOCK: Publ. Hlth Rep. (Wash.) **48**, 1341 (1933). — ⁷ WEBSTER, L. T., and G. L. FITE: Science **78**, 463 (1933). — ⁸ KASAHARA, S., R. UEDA, S. YOSHIDA, R. HAMANO and R. YAMADA: Kitasato Arch. exp. Med. **13**, 48 (1936). — ⁹ KAWAMURA, R., M. KODAMA, I. ITO, T. YASAKI and Y. KOBAYAKAWA: Kitasato Arch. exp. Med. **13**, 281 (1936). — ¹⁰ TANIGUCHI, T., M. HOSOKAWA and S. KUGA: Jap. J. exp. Med. **14**, 185 (1936). — ¹¹ MEYER, K. F., C. M. HARING and B. HOWITT: Science **74**, 227 (1931). — ¹² TENBROECK, C., and M. H. MERRILL: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **31**, 217 (1933). — ¹³ GILTNER, L. T., and M. S. SHAHAN: N. Amer. Vet. **14**, 25 (1933). — ¹⁴ SILBER, L. A., and V. D. SOLOVIEV: Amer. Rev. Sov. Med. Special Suppl. **1** (1946). — ¹⁵ POOL, W. A., A. BROWNLEE and D. B. WILSON: J. comp. Path. **43**, 253 (1930). — ¹⁶ SMITHBURN, K. C., A. F. MAHAFFY and J. H. PAUL: Amer. J. trop. Med. **21**, 75 (1941). — ¹⁷ SMITHBURN, K. C., T. P. HUGHES, A. W. BURKE and J. H. PAUL: Amer. J. trop. Med. **20**, 471 (1940). — ¹⁸ SMITHBURN, K. C., A. J. HADDOW and A. F. MAHAFFY: Amer. J. trop. Med. **26**, 189 (1946). — ¹⁹ DICK, G. W. A., and A. J. HADDOW: Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **46**, 600 (1952). — ²⁰ SMITHBURN, K. C., and A. J. HADDOW: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **77**, 130 (1951). — ²¹ SMITHBURN, K. C., and A. J. HADDOW: J. Immunol. **49**, 141 (1944). — ²² DICK, G. W. A., S. F. KITCHEN and A. J. HADDOW: Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **46**, 509 (1952). — ²³ ROCA-GARCIA, M.: J. infect. Dis. **75**, 160 (1944). — ²⁴ LAEMMERT, H. W., and T. P. HUGHES: J. Immunol. **55**, 61 (1947). — ²⁵ HAMMON, W. McD., and W. C. REEVES: Calif. Med. **77**, 303 (1952). — ²⁶ SMITHBURN, K. C.: J. Immunol. **44**, 25 (1942). — ²⁷ CASALS, J.: J. exp. Med. **79**, 341 (1944). — ²⁸ HAVENS jr., W. P., D. W. WATSON, R. H. GREEN, G. I. LAVIN and J. E. SMADEL: J. exp. Med. **77**, 139 (1943). — ²⁹ HUGHES, T. P., and A. PERLOWAGORA: J. Immunol. **65**, 155 (1950). — ³⁰ SABIN, A. B.: Fed. Proc. **8**, 410 (1949). — ³¹ THEILER, M.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **96**, 380 (1957). — ³² CASALS, J., and L. V. BROWN: J. exp. Med. **99**, 429 (1954). — ³³ SABIN, A. B., and E. L. BUESCHER: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **74**, 222 (1950). — ³⁴ CLARKE, D. H., and J. CASALS: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **88**, 96 (1955). — ³⁵ CLARKE, D. H., and M. THEILER: J. Immunol. **75**, 470 (1955). — ³⁶ PORTERFIELD, J. S.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **48**, 261 (1954). — ³⁷ CASALS, J.: Trans. N. Y. Acad. Sci. **19**, 219 (1957). — ³⁸ THEILER, M.: Unpublished work. — ³⁹ ROSS, R. W.: J. Hyg. (Lond.) **54**, 177 (1956). — ⁴⁰ ANDERSON, C. R., W. G. DOWNS, G. H. WATTLE, N. W. AHIN and A. A. REESE: Amer. J. trop. Med. Hyg. **6**, 1012 (1957). — ⁴¹ TAYLOR, R. M., H. S. HURLBUT, T. H. WORK, J. R. KINGSTON and T. E. FROTHINGHAM: Amer. J. trop. Med. Hyg. **4**, 844 (1955). — ⁴² BECK, C. E., and R. W. G. WYCKOFF: Science **88**, 530 (1938). — ⁴³ KUBES, V., and F. A. RIOS: Science **90**, 20 (1939). — ⁴⁴ KOKERNOT, R. H., B. DE MEILLON, H. E. PATERSON, C. S. HEYMANN and K. C. SMITHBURN: S. Afr. J. med. Sci. **22**, 145 (1957). — ⁴⁵ CASALS, J., and L. WHITMAN: Amer. J. trop. Med. Hyg. **6**, 1004 (1957). — ⁴⁶ CAUSEY, O. R., and O. MAROJA: Amer. J. trop. Med. Hyg. **6**, 1017 (1957). — ⁴⁷ ROBINSON, M. C.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **49**, 28 (1955). — ⁴⁸ LUMSDEN, W. H. R.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. **49**, 33 (1955). — ⁴⁹ SABIN, A. B., and R. W. SCHLESINGER: Science **101**, 640 (1945). — ⁵⁰ SCHLESINGER, R. W., and J. W. FRANKEL: Amer. J. trop. Med. Hyg. **1**, 66 (1952). — ⁵¹ MEIKLEJOHN, G., B. ENGLAND and E. H. LENNETTE: Amer. J. trop. Med. Hyg. **1**, 51 (1952). — ⁵² FRENCH, E. L.: Med. J. Aust. **1**, 100 (1952). — ⁵³ SMITHBURN, K. C.: Unpublished work. — ⁵⁴ BURNS, K. F., and C. J. FABINACCI: Science **123**, 227 (1956). — ⁵⁵ JOHNSON, H. N.: Unpublished work. — ⁵⁶ CAUSEY, O. R.: Unpublished work. 1957. — ⁵⁷ KOKERNOT, R. H., K. C. SMITHBURN, J. MUSPRATT and B. HODGSON: S. Afr. J. med. Sci. **22**, 103 (1957). — ⁵⁸ WEISS, K. E., D. A. HAIG and R. A. ALEXANDER: Onderstepoort J. vet. Res. **27**, 183 (1956). — ⁵⁹ SMORODINTSEV, A. A., A. I. DROBYSHEVSKAYA, V. I. ILIYENKO, B. P. ALEKSEYEV, V. P. GULAMOVA and V. F. FEDORCHUK: In: Neuro-

tropic Virus Infections. Medgiz, Leningrad, English Translation 4, 1954, pp. 7—35. — ⁶⁰ WORK, T. H., H. TRAPIDO, D. P. N. MURTHY, R. L. RAO, P. BHATT and G. KULKARNI: Indian J. med. Sci. 11, 619 (1957). — ⁶¹ CHUMAKOV, M. P. (1947) see D. C. GAJDUSEK, Med. Sci. Publ. 2, Army Medical Service Graduate School, Washington, D. C. 1953. — ⁶² WHITMAN, L.: Unpublished work. — ⁶³ CAUSEY, O. R.: Unpublished work. 1955. — ⁶⁴ WEINBREN, M. P., C. S. HEYMANN, R. H. KOKERNOT and H. E. PATERSON: S. Afr. J. Med. Sci. 22, 93 (1957). — ⁶⁵ *Trinidad regional virus laboratory*: Unpublished work. 1955. — ⁶⁶ KOKERNOT, R. H., K. C. SMITH-BURN, M. P. WEINBREN and B. DE MEILLON: S. Afr. J. med. Sci. 22, 81 (1957). — ⁶⁷ DAUBNEY, R., and J. R. HUDSON: J. Path. Bact. 34, 545 (1931). — ⁶⁸ LENNETTE, E. H., M. I. OTA, F. Y. FUJIMOTO, A. WIENER and E. C. LOOMIS: Amer. J. trop. Med. Hyg. 6, 1024 (1957). — ⁶⁹ FLORIO, L., M. O. STEWART and E. R. MUGRAGE: J. exp. Med. 80, 165 (1944). — ⁷⁰ CHUMAKOV, M. P. (1945) see D. C. GAJDUSEK, Med. Sci. Publ. 2, Army Medical Service Graduate School, Washington, D. C. 1953. — ⁷¹ TAYLOR, R. M.: Unpublished work. — ⁷² SABIN, A. B.: In: Viral and Rickettsial Infections of Man. T. M. RIVERS, editor. First edit. Philadelphia: Lippincott 1948. — ⁷³ SABIN, A. B.: Amer. J. trop. Med. Hyg. 4, 198 (1955). — ⁷⁴ MIMS, C. A., and P. J. MASON: Brit. J. exp. Path. 37, 423 (1956). — ⁷⁵ CASALS, J.: Unpublished work. — ⁷⁶ BERNKOPF, H., S. LEVINE and R. NERSON: J. infect. Dis. 93, 207 (1953). — ⁷⁷ THEILER, M.: Chapter 2, The virus. In: Yellow Fever, G. K. STRODE, editor. New York: McGraw-Hill Book Company 1951. — ⁷⁸ DURIEUX, C.: World Health Organization Monograph Ser. No. 30. Geneva 1956. — ⁷⁹ MACNAMARA, F. N.: Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 47, 199 (1953). — ⁸⁰ ELTON, N. W., A. ROMERO and A. TREJOS: Amer. J. clin. Path. 25, 135 (1955). — ⁸¹ TAYLOR, R. M., T. H. WORK, H. S. HURLBUT and F. RIZK: Amer. J. trop. Med. Hyg. 5, 579 (1956). — ⁸² DOWNS, W. G., C. R. ANDERSON and M. THEILER: Amer. J. trop. Med. Hyg. 5, 626 (1956). — ⁸³ CAUSEY, O. R., and

M. THEILER: To be published. — ⁸⁴ DOWNS, W. G., C. R. ANDERSON, T. H. G. AITKEN and K. A. DELPECHE: Caribbean med. J. 18, 74 (1956). — ⁸⁵ DOWNS, W. G.: Personal communication. 1957. — ⁸⁶ CHAMBERLAIN, R. W., R. E. KISSLING, D. D. STAMM, D. B. NELSON and R. K. SIKES: Amer. J. Hyg. 63, 261 (1956). — ⁸⁷ SOUTHAM, C. M., and A. E. MOORE: Amer. J. trop. Med. 31, 724 (1951). — ⁸⁸ HAMMON, W. McD., J. A. J. GRAY, F. C. EVANS, G. M. IZUMI and H. W. LUNDY: Science 94, 305 (1941). — ⁸⁹ BUESCHER, E. L.: Amer. J. publ. Health 46, 597 (1956). — ⁹⁰ COX, H. R., W. L. JELLISON and L. E. HUGHES: Publ. Hlth Rep. (Wash.) 56, 1905 (1941). — ⁹¹ TYZZER, E. E., A. W. SELLARDS and B. L. BENNETT: Science 88, 505 (1938). — ⁹² WEINBREN, M. P., and P. J. MASON: S. Afr. med. J. 31, 427 (1957). — ⁹³ TAYLOR, R. M.: Chapter 8, Epidemiology. In: Yellow Fever, G. K. STRODE, editor. New York: McGraw-Hill Book Company 1951. — ⁹⁴ DOWNS, W. G., T. H. G. AITKEN and C. R. ANDERSON: Amer. J. trop. Med. Hyg. 4, 837 (1955). — ⁹⁵ BLACKMORE, J. S., and J. F. WINN: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 91, 146 (1956). — ⁹⁶ REEVES, W. C., G. A. HUTSON, R. E. BELLAMY and R. P. SCRIVANT: Proc. Soc. exp. Biol. 97, 733 (1958). — ⁹⁷ MACLEOD, J., and W. S. GORDON: J. comp. Path. 45, 240 (1932). — ⁹⁸ FLORIO, L., M. S. MILLER and E. R. MUGRAGE: J. Immunol. 64, 257 (1950). — ⁹⁹ SYVERTON, J. T., and G. P. BERRY: J. exp. Med. 73, 507 (1941). — ¹⁰⁰ BLATTNER, R. J., and F. M. HEYS: J. exp. Med. 79, 439 (1944). — ¹⁰¹ SMITH, M. G., R. J. BLATTNER and F. M. HEYS: Science 100, 562 (1944). — ¹⁰² REEVES, W. C., W. McD. HAMMON, W. H. DOETSCHMAN, H. E. MCCLURE and G. SATHER: Amer. J. trop. Med. Hyg. 4, 90 (1955). — ¹⁰³ SULKIN, S. E., C. L. WISSERMAN jr., E. M. IZUMI and C. ZARAFONETIS: Amer. J. trop. Med. Hyg. 4, 119 (1955). — ¹⁰⁴ POND, W. L., S. B. RUSS, N. G. ROGERS and J. E. SMADEL: J. Immunol. 75, 78 (1955). — ¹⁰⁵ HAMMON, W. McD., and G. E. SATHER: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 91, 521 (1956). — ¹⁰⁶ PRICE, W. H.: Publ. Hlth Rep. (Wash.) 71, 125 (1956). — ¹⁰⁷ PRICE, W. H.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 43, 115 (1957).

ORIGINALIEN

SCHILDDRÜSE UND ENTZÜNDUNG

Von

LUDWIG HEILMEYER und HEINZ KRAUSE

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. L. HEILMEYER)

In den letzten Jahren ist das Interesse für die Probleme der Entzündung wieder mehr in den Vordergrund getreten, seit die verschiedensten experimentellen Untersuchungen Möglichkeiten gezeigt haben, unser Verständnis für die Vielzahl der dabei ablaufenden Vorgänge zu erweitern. Die Frage nach der Regulation entzündlichen Geschehens ist mehr und mehr in den Mittelpunkt gerückt und unser Wissen über den Einfluß nervöser und hormoneller Faktoren erweitert sich ständig. Es ist heute sicher, daß die örtliche Reizbeantwortung unter dem Einfluß von Hormonwirkungen steht und die Reaktionsfähigkeit des Gewebes durch sie mitbestimmt wird. Gewisse Hormone verstärken das reaktive Geschehen im Gewebe, andere schwächen es ab. Wir verdanken den Untersuchungen von TONUTTI die Kenntnis der Bedingungen, unter denen Entzündungsreize entzündliche Reaktionen am Erfolgssubstrat organotroper Hormone auslösen. Jedoch selbst bei diesen Modellversuchen mit gut zu übersehenden Zusammenhängen zwischen organotropem Hormon und Erfolgssubstrat zeigen Ausfall, Stimulierung und Hinzukommen eines hormonellen Gegenspielers nur die prinzipiellen Möglichkeiten einer hormonellen Einflußnahme auf die Gewebsreaktion, sie stellen keine Gesetzmäßigkeiten dar und stehen in Abhängigkeit von der Reizart. Wieviel schwieriger erscheint dagegen die Beurteilung solcher Zusammen-

hänge am Bindegewebe, dem Hauptort entzündlicher Vorgänge, dessen Reaktionen weitgehend autonom verlaufen.

Hier ist schon die physiologische Wirkung der Hormone schwer durchschaubar. Trotzdem erscheint die hemmende oder fördernde Wirkung einzelner Hormone eindeutig und die Unterscheidung in prophlogistisch und antiphlogistisch wirkende Hormone berechtigt. Es entspricht der Entwicklung der endokrinologischen Forschung, wenn dabei zunächst der Einfluß der Hormone des Hypophysen-Nebennierensystems untersucht wurde und erst in den letzten Jahren die Hormone der Schilddrüse mehr Beachtung fanden. Anstoß zu solchen Untersuchungen gab die klinische Erfahrung, daß bei Überfunktion und Unterfunktion der Schilddrüse erhebliche Unterschiede im Auftreten und Verlauf entzündlicher Vorgänge beobachtet wurden. Auch glaubte man nach therapeutischen Eingriffen, welche die Schilddrüsenfunktion dämpften, eine Besserung entzündlicher Erkrankungen gesehen zu haben, so in der Beobachtung von DEUSCH und neuerdings von JÄRVINEN, daß nach Schilddrüsenbestrahlung bei Hyperthyreosen mit gleichzeitig bestehender Arthritis die Gelenkerscheinungen sich besserten. Die logische Folgerung, die er daraus zog, Rheumatiker mit Methylothiouracil zu behandeln, zeigte ebenfalls in der Mehrzahl gute therapeutische