

34. Familien der Orthomyxoviren (Influenza) und der Coronaviren

Familie der Orthomyxoviren

Der Name Myxovirus soll darauf hinweisen, daß diese Viren eine bestimmte Affinität zu Mucinen besitzen. Er wurde ursprünglich für die zuerst entdeckten Mitglieder dieser Gruppe, die Influenza-Viren, vorgeschlagen, die jetzt als Orthomyxoviridae bezeichnet werden. Diese Viren sind pleomorph und enthalten RNS in einem helicalen Nucleocapsid, das von einer Ätherempfindlichen Hülle umgeben ist. Andere Viren — wie Mumps-, Masern-, RS- und Parainfluenza-Viren — gleichen ihnen in einigen Eigenschaften; in anderen wesentlichen Eigenschaften unterscheiden sie sich jedoch deutlich von den Orthomyxoviren und wurden aus diesem Grund in einer eigenen Familie, Paramyxoviridae, zusammengefaßt. Der Durchmesser der inneren Ribonucleoprotein(RNP)-Helix beträgt bei den Orthomyxoviridae 9 nm, bei den Paramyxoviridae dagegen 18 nm (s. Kapitel 35).

Die Orthomyxoviren unterscheiden sich noch in einer weiteren Eigenschaft von den Paramyxoviren. Ihr RNS-Genom liegt in einem Einzelstrang vor und ist segmentiert, es besteht aus 6 verschiedenen und voneinander abtrennbaren Stücken mit einem Molekulargewicht von $2-4 \times 10^6$. Paramyxoviren besitzen dagegen ein Genom aus einem einzigen Molekül einer Einzelstrang-RNS mit einem Molekulargewicht von $3-5 \times 10^6$.

Alle bis jetzt bekannten Orthomyxoviren werden als Influenzaviren angesehen und können nach ihrem Ribonucleoprotein-(RNP-)Antigen als Typ A, B oder C eingeordnet werden; zwischen den Typen treten keine Kreuzreaktionen auf. Bis 1972 beruhte das System der Einteilung der Influenzaviren auf der Typenzuordnung nach dem RNP-Antigen, die Subtypen wurden nach dem Hämagglutinin-Antigen (z.B. A₂) bestimmt.

Ein weiteres Antigen, die Neuraminidase, macht von den Veränderungen des Hämagglutinins unabhängige Antigenvariationen durch. Außerdem weiß man, daß sowohl das Hämagglutinin als auch die Neuraminidase der vom Menschen isolierten Influenza A-Viren eng

verwandt oder sogar identisch sein können mit entsprechenden Antigenen einzelner Stämme von anderen Wirtsorganismen. Um eine einheitliche und adäquate Beschreibung der Influenzaviren durchzuführen, enthält die jetzige Kennzeichnung die Stammbezeichnung und eine Bezeichnung der Hämagglutinin- und Neuraminidase-Antigene. Nach diesem neuen System werden einzelne Isolierungen also z. B. wie folgt bezeichnet:

A/Hongkong/1/68(H3N2)

A/Truthahn/Wisconsin/1/66(Hav5N2)

A/Schwein/Taiwan/1/70(H3N2)

Diese Beispiele zeigen, daß das 1966 in Wisconsin von Truthähnen isolierte Influenzavirus eine Neuraminidase enthält, die der bei der Hongkong/68-Isolierung gefundenen ähnlich ist, und außerdem ein hiermit nicht verwandtes Hämagglutinin enthält. Außerdem besitzt das 1970 auf Taiwan von Schweinen isolierte Influenzavirus sowohl Hämagglutinin- als auch Neuraminidase-Antigene, die mit der beim Menschen erfolgten Isolierung Hongkong/68 verwandt sind.

Influenza

Influenza ist eine akute Erkrankung des Respirationstraktes, die im allgemeinen in epidemischer Form auftritt. Man kennt drei immunologische Typen des Influenza-Virus: A, B und C. Innerhalb der Gruppe der Influenza A-Viren treten offensichtlich fortwährende Änderungen der Antigenität auf, vielleicht auch in geringerem Umfang in der Gruppe B, während die Influenza C-Viren in ihrer Antigenität stabil sind. Außer diesen, für den Menschen pathogenen Typen kennt man Influenza A-Viren, die für Schweine, Pferde, Enten und Hühner (sog. klassische Geflügelpest) pathogen sind.

Einige der Isolierungen von Tieren besitzen Antigeneigenschaften, die mit den in der menschlichen Bevölkerung vorkommenden Viren verwandt sind.

Influenzavirus C unterscheidet sich in einigen Eigenschaften von Viren der Typen A und B. So ist das Receptor-zerstörende Enzym von Influenzavirus C offenbar keine Neuraminidase;

auch die Morphologie dieses Virus konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. In der Klassifikation, die vom International Committee on Taxonomy of Viruses 1975 gebilligt wurde, wurden die Typen A und B als Genus, Influenzavirus, innerhalb der Familie Orthomyxoviridae eingeordnet; dem Typ C wurde dagegen nur der Status eines „wahrscheinlichen Genus“ zubilligt. Die meisten Untersuchungen, auf denen die folgenden Darstellungen beruhen, wurden mit Influenzavirus Typ A durchgeführt.

Eigenschaften des Virus

A. Größe des Virus und seiner Komponenten:

Influenzavirus besteht aus pleomorphen, etwa sphärischen Partikeln mit einem Durchmesser von 110 nm und einem Elektronen-dichten Innenkörper von 70 nm Durchmesser.

Die Oberfläche des Viruspartikel ist mit 2 unterschiedlichen Arten von Vorstülpungen oder Stacheln besetzt, die entweder die Hämagglutinin- oder Neuraminidaseaktivität des Virus beherbergen. Um die Funktion und Lokalisa-

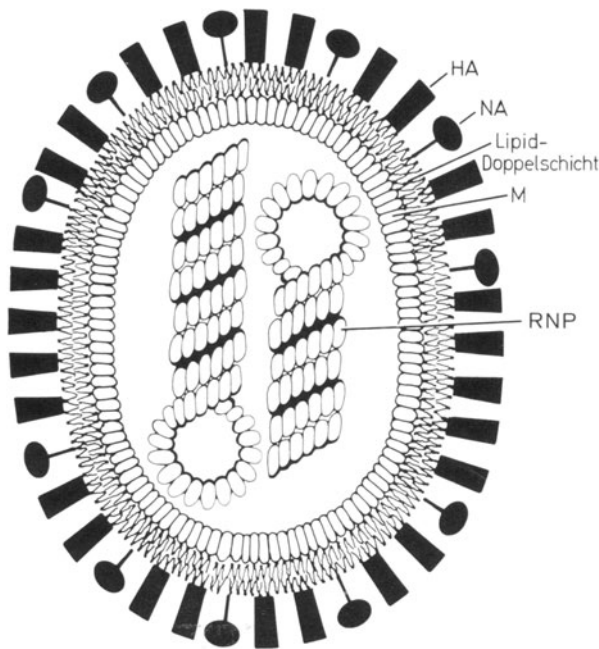


Abb. 34-1. Modell des Influenza-Virion. Am weitesten innen liegt das helicale Ribonucleoprotein (RNP), das einen Durchmesser von 9 nm aufweist. Es ist bis jetzt nicht bekannt, ob das RNP ein einziges langes Molekül ist oder ob es — wie die Virus-RNS — in Stücke unterteilt ist. Das Nucleocapsid ist außerdem durch die Wicklung des gesamten RNP-Stranges in eine Doppelhelix mit einem Durchmesser von 50–60 nm gekennzeichnet. Die Proteinkomponente dieser Struktur besitzt ein Molekulargewicht von 60 000 und ist mit dem gruppenspezifischen KBR-Antigen assoziiert. Das Nucleoprotein wird von einer Proteinhülle (M) umgeben, sie bildet den inneren Teil der Virushülle. Dieses M-Protein ist aus einem kleinen Protein (Molekulargewicht 26 000) zusammengebaut und macht etwa 40% des Virusproteins aus. Etwa 20% des Viruspartikels besteht aus Lipid, das offenbar vorwiegend von der Wirtszelle stammt. Das Lipid ist in einer Doppellage angeordnet. Der Hämagglutinin-(HA-)Stachel („spike“) ist verantwortlich für die Agglutination von Erythrocyten durch dieses Virus. Es besteht aus 2 Molekülen eines Glykoproteins (Molekulargewicht 75 000), die u. U. unter Bildung von 2, durch Disulfidbrücken verbundene Glykopeptiden (Molekulargewichte 27 000 bzw. 53 000) gespalten werden können. Das kleinere dieser Spaltprodukte befindet sich am Ende des Moleküls, das am Lipid angeheftet ist. Der Neuraminidase-(NA-)Stachel („spike“) ist für die Receptor-zerstörende Aktivität des Virus verantwortlich; diese Aktivität führt zur Elution des Virus von der Wirtszelle oder vom Erythrocyten. Die Bedeutung dieser Aktivität bei der Virusvermehrung ist unbekannt. NA besteht aus 4 Polypeptid-Molekülen mit einem Molekulargewicht von etwa 60 000. Die Anordnung dieser Moleküle ist nicht klar. Sowohl die HA- als auch die NA-spikes konnten gereinigt werden; die Untersuchung der gereinigten Proteine war bei der Erklärung der Veränderungen der Antigenität des Virus von Nutzen (nach Compans und Choppin)

tion der verschiedenen Protein-Strukturkomponenten des Virus darzustellen, wurde ein Modell des Influenzavirus vorgeschlagen (Abb. 34-1).

Die Nucleinsäure des Influenzavirus ist kein einziges Molekül, man hat 6 verschiedene und voneinander abtrennbare Komponenten nachweisen können. Das gesamte Molekulargewicht dieser RNS-Stücke beträgt $2-4 \times 10^6$ pro Virion. In der Virus-RNS ist viel Uridin vorhanden, sie ist von Stamm zu Stamm nicht sehr verschieden, unterscheidet sich jedoch von der RNS der Wirtszelle. Die meisten Polynucleotide der RNS eines Virion besitzen Uridin an ihrem 3'-Ende.

Infolge ihres segmentierten Genoms weisen die Viren dieser Gruppe eine Reihe biologischer Besonderheiten auf, z.B. eine hohe Rekombinationshäufigkeit, eine „multiplicity“-Reaktivierung und die Fähigkeit zur Synthese von Hämagglutinin und Neuraminidase nach chemischer Inaktivierung der Virusinfektiosität.

Eine Infektiosität der Virus-RNS konnte bisher nicht bewiesen werden, aber einige Befunde lassen vermuten, daß das Virus-Ribonucleoprotein infektiös ist. Diese Struktur enthält die Virion-assoziierte RNS-abhängige RNS-Polymerase und das Virusgenom. Offensichtlich ist die gesamte mRNS der Virion-RNS komplexiert. In dieser Hinsicht sind die Orthomyxoviren den Paramyxoviren, Rhabdoviren und Reoviren ähnlich.

B. Verhalten gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen: Influenzaviren sind ziemlich stabil und können bei 4°C wochenlang und bei 0°C noch längere Zeit aufbewahrt werden. Das Virus ist bei -20°C weniger stabil als bei +4°C. Am besten wird die Infektiosität entweder bei -70°C oder durch Lyophilisieren der ungereinigten Virussuspension konserviert. Die Infektiosität wird durch Erhitzen auf 56°C für die Dauer weniger Minuten zerstört. Sie kann jedoch durch den Zusatz von 1 M MgSO₄ derart stabilisiert werden, daß ein Erhitzen auf 50°C für die Dauer von 30 min kaum einen zerstörenden Effekt hat. Die Infektiosität wird ferner durch Behandlung mit Äther, Formaldehyd, Phenol und anderen Eiweiß-denaturierenden Agentien zerstört. Das hämagglutinierende und das Komplement-bindende Antigen sind gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen stabiler als das reife, infektiöse Virus. Durch UV-Bestrahlung wird die Infektiosität, Toxizität, die hämagglutinierende Fähigkeit, die

Neuraminidase-Aktivität und das KBR-Antigen — in dieser Reihenfolge — zerstört.

Die Infektiosität wird außerdem bei einem pH 3,0 zerstört und sowohl die Infektiosität als auch die hämagglutinierende Aktivität sind bei alkalischem pH stabiler als bei saurem pH.

C. Empfänglichkeit von Tieren und Vermehrung des Virus: Von Menschen isolierte Stämme des Virus können verschiedene Tiere infizieren, wobei Frettchen sich als empfänglicher als alle anderen Tierarten erwiesen haben. Fortlaufende Passagen des Virus in Mäusen führt zu einer Steigerung der Virulenz des Erregers für diese Tierart, wobei es zur Ausbildung ausgehnter pulmonaler Entzündungen und schließlich zum Tod der Tiere kommt. Das bebrütete Hühnerei gestattet ohne Schwierigkeiten die Vermehrung des Virus, aber bei den meisten Stämmen führt auch eine Infektion mit hohen Virusdosen nicht zu feststellbaren Läsionen beim Embryo.

Von dem A/WS-Stamm des Influenza-Virus konnten Mutanten isoliert werden, die sich ohne Schwierigkeit im Mäusegehirn vermehren und bei diesen Tieren zu einer tödlich verlaufenden Encephalitis führen.

Influenza-Wildviren vermehren sich nicht gut in Gewebekulturen. Meistens tritt nur ein abortiver Vermehrungszyklus ein, d.h. Virusuntereinheiten werden gebildet, jedoch keine — oder nur wenig — infektiöse Virusnachkommenschaft synthetisiert. Man kann jedoch von praktisch allen Influenza-Stämmen Mutanten selektieren, die cytopathogen wirken und Plaques (unter einem Nähragar) in Rhesusaffen-Nierengewebekulturen und in Kälbernieren-Gewebekulturen bilden. Die Isolierung dieser Mutanten gelingt bei praktisch allen Virusstämmen, jedoch sind zahlreiche Passagen zur Isolierung dieser Viren notwendig. Lediglich das Virus der klassischen Geflügelpest (KP-Virus) und die neurotrope Mutante des WS-Virus (NWS-Stamm) vermehren sich ohne Schwierigkeit in verschiedenen Gewebekulturen. Diese Eigenschaft läßt sich auch von diesen Viren auf andere Influenza-Viren durch eine genetische Rekombination übertragen.

Wegen der nur geringen Vermehrung mancher Stämme in Affennieren-Zellkulturen wird die Erstisolierung eines Virus am besten sowohl durch Verimpfung des Materials in die Amnionhöhle embryonierter Hühnereier als auch durch Beimpfung von Affennieren-Zellkulturen

vorgenommen. Der Prozeß der Infektion beginnt mit der Adsorption des Virus an empfindliche Rezeptoren (neuraminsäurehaltige Glykoproteine). An dieser Reaktion ist das HA-Protein des Virus beteiligt. Das andere Protein auf den Stacheln („spikes“) kann diesen Receptorbezirk zerstören. Die Wechselbeziehung zwischen diesen beiden Aktivitäten ist offenbar sehr komplex und kann gegenwärtig nicht vollständig erklärt werden. Das Viruspartikel wird in die Zelle aufgenommen, wo es aufgebrochen wird, so daß eine Abnahme des nachweisbaren Virus oder eine „Eklipse“ kurz nach der Infektion entsteht.

Es kommt anschließend zur intracellulären Synthese von Virus-RNS und Protein. Die Synthese der Virus-RNS im Zellkern beginnt etwa zwischen 1 und 2 Std nach der Infektion und erreicht ihr Maximum etwa nach 3 Std. Die RNS-Stücke scheinen sich unabhängig voneinander zu replizieren.

Das gesamte Virusprotein wird im Cytoplasma gebildet, obwohl der Zellkern bei der Synthese einiger Virusproteine beteiligt zu sein scheint, vor allem bei der Bildung des Nucleoproteins. Die Virus-Hüllproteine sind nach ihrer Bildung eng mit Membranstrukturen der Zelle assoziiert. Die Viruspartikel werden offensichtlich durch Verknüpfung der auf den Stacheln befindlichen Proteine (HA und NA) mit Bestandteilen der Zellmembran gebildet, worauf sich das M-Protein mit diesem Teil der Membran eng assoziiert. Die Neuraminidase ist bei der Freisetzung des kompletten Virus vielleicht von Bedeutung.

Die Kinetik ist von den verschiedenen Wirtszellsystemen und auch von dem verwendeten Virusstamm abhängig. In den effizientesten Systemen erreicht die Virusproduktion 8–12 Std nach der Infektion ein Plateau.

In den meisten Influenzavirus-Systemen werden nicht-infektiöse Partikel, die aber eine hämagglutinierende Fähigkeit besitzen, gebildet (von Magnus-Phänomen). Diese Viruspartikel bezeichnet man als „inkomplett“, ihre Anzahl nimmt mit zunehmender Passagenzahl bei Verwendung hoher Infektionsdosen zu. Die inkompletten Partikel sind kleiner und pleomorpher als das Standardvirus; außerdem interferieren sie mit der Vermehrung des Standardvirus. Sie werden auch defekte interferierende oder DI-Partikel bezeichnet. Der Defekt ist offensichtlich in der Virus-RNS zu suchen, da das größte Virus-RNS-Stück bei den DI-Partikeln fehlt.

Die Vermehrung des Influenzavirus wird durch 1-Adamantanamin (siehe Behandlung, Seite 576), Dactinomycin, p-Fluorphenylalanin und Mitomycin C gehemmt.

D. Biologische Eigenschaften

1. Hämagglutination: Alle Influenzavirus-Stämme agglutinieren Erythrocyten von Hühnern, Meerschweinchen und vom Menschen sowie — anders als die Paramyxoviren — Erythrocyten zahlreicher anderer Species. Eine Agglutination der Erythrocyten tritt ein, wenn das Hämagglutinin mit dem spezifischen Receptor auf der Erythrocytenmembran reagiert. Dieser Receptor ist ein Glykoprotein (Molekulargewicht 3×10^4), das aus Aminosäuren, Hexose, Hexosamin und Sialinsäure besteht. Dieses Glykoprotein dient sowohl als Receptor für das Hämagglutinin als auch als Substrat der Virus-Neuraminidase. Die Spaltung des Glykoproteins durch das Enzym dissoziiert das Virion vom Erythrocyten, so daß eine spontane Elution eintritt. Nach der Elution sind die Zellrezeptoren zerstört, so daß die Erythrocyten durch frisches Virus nicht wieder agglutiniert werden können; das freigesetzte Virus kann sich jedoch erneut an andere Erythrocyten anheften und sie agglutinieren.

2. Gruppenspezifisches Antigen: Alle Stämme des Influenzavirus A besitzen ein gemeinsames Antigen, das von dem der Influenzaviren B und C verschieden ist. Dieses lösliche (soluble = S) Antigen wird im Medium infizierter Zellkulturen gefunden und konnte als Tyrosin-reiche Komponente des Ribonucleoprotein des Virus identifiziert werden. In löslicher Form hat das Antigen ein Molekulargewicht von $5,3 \times 10^4$; es wird mit Hilfe der KBR nachgewiesen. Antikörper gegen dieses Nucleoprotein-Antigen führen nicht zu einer Resistenz gegen das Virus beim Menschen oder in Versuchstieren.

3. Spezifische Antigene: Das infektiöse Viruspartikel induziert in Tieren die Bildung Virusneutralisierender oder anderer Antikörper; das inoculierte Tier wird gegen eine Infektion resistent. Wird Influenzavirus in großen Mengen verabreicht, so ist es für Laboratoriumstiere toxisch. Dieser Effekt ist offenbar direkt mit dem Viruspartikel assoziiert und kann durch spezifische Antikörper verhindert werden.

Das spezifische Virus-(V-)Antigen ist die Hüllkomponente des Virus; hierzu gehören das Hämagglutinin, die Neuraminidase und ein

KBR-Antigen, das von dem S-Antigen verschieden ist.

Das Hämagglutinin ist das wesentliche spezifische Hüllantigen; Unterschiede dieses Antigens zwischen verschiedenen Stämmen werden durch den Hämagglutinationshemmungstest nachgewiesen. Antikörper gegen das Hämagglutinin neutralisieren das Virus und sind offenbar der wesentliche Schutzmechanismus.

Die spezifische Antigenität der Neuraminidase kann durch einen Enzymhemmungstest, durch Immundiffusion und durch eine Neuraminidase-spezifischen Hämagglutinationshemmungstest nachgewiesen werden.

Die Neuraminidase ist in ihrer Antigenität von dem Hämagglutinin verschieden und wird von einem unterschiedlichen Genlocus kontrolliert; Variationen treten somit unabhängig vom Hämagglutinin auf. Die Antigene des Hämagglutinins und der Neuraminidase des Virus sind die Grundlage für die Klassifizierung neuer Stämme. Antikörper gegen die Neuraminidase neutralisieren das Virus nicht, modifizieren jedoch den Infektionsablauf durch Beeinflussung der Freisetzung des Virus aus der Zelle.

Antikörper gegen die Neuraminidase sind in Seren von Menschen, die eine Infektion mit einem bestimmten Influenzavirus durchmachen, nachzuweisen. Ihr Vorhandensein führt zu einem deutlichen Schutzeffekt.

4. *Filamentäre Formen:* Außer den sphärischen Viruspartikeln kommen auch längliche Formen vor, die auf ihrer Oberfläche die gleichen Ausstülpungen wie die sphärischen Partikel besitzen. Diese filamentären Formen agglutinieren ebenfalls Erythrocyten und werden auch wieder spontan freigesetzt. Es ist möglich, daß diese Filamente ein Stadium der Virusvermehrung darstellen und man hat vermutet, daß sich zumindestens einige der sphärischen Partikel durch Segmentation der filamentären Formen bilden. In frühen Passagen im Hühnerembryo liegt das Virus im allgemeinen in der filamentären Form vor, mit zunehmender Passagezahl nimmt es jedoch überwiegend die sphärische Erscheinungsform an, wie sie oben beschrieben wurde. Ob das Virus im menschlichen Wirt in der sphärischen oder filamentären Form vorliegt, ist nicht bekannt.

5. *Genetische Rekombination:* Bei den Influenzavirus-Stämmen tritt eine genetische Rekombination häufig auf. Hierdurch wird die Möglichkeit einer Übertragung des Influenzavirus

zwischen verschiedenen Species, z. B. vom Tier auf den Menschen, eröffnet. Diese Rekombination kann auf dem Vorkommen der Virus-RNS in mehreren physikalischen Einheiten beruhen, die unabhängig voneinander repliziert und zu infektiösen Virionen zusammgebaut werden. Genetische Verschiedenheiten sind in der Virulenz, in Antigenvariationen, Empfänglichkeit für Inhibitoren, Partikelmorphologie und dem Verhältnis von Neuraminidase zu Hämagglutinin festzustellen.

Pathogenese und Pathologie

Das Virus dringt in den Respirationstrakt durch Tröpfcheninfektion ein. Bei einigen Patienten wurde angeblich eine Virämie beobachtet. Im Nasopharynx kann es von 1–2 Tagen vor bis zu 1 bis 2 Tagen nach Beginn der Symptome nachgewiesen werden. Das Virusenzym, die Neuraminidase, setzt die Viscosität des Schleimfilmes im Respirationstrakt herab, legt dadurch die Zellreceptoren frei und begünstigt eine Ausbreitung der virushaltigen Flüssigkeit auf die distalen Anteile des Respirationstraktes.

Neutralisierende Antikörper müssen gegenüber einer Infektion keinen Schutz geben; hierzu müssen sie in ausreichender Konzentration an der Stelle der Viruswirkung, d. h. auf den oberflächlichen Zellen des Respirationstraktes, vorhanden sein. Dies wird nur dann der Fall sein, wenn der Antikörpertiter im Blut hoch ist oder wenn Antikörper lokal gebildet werden.

Die Entzündung des oberen Respirationstraktes zeigt die üblichen Charakteristika einer serösen Entzündung. Eine gelegentlich auftretende Pneumonie kann zum Tode des Erkrankten führen. Hierbei zeigen die Lungen eine interstitielle Entzündung mit Nekrosen des bronchiolären und alveolären Epithels. Man vermutet, daß das Virus zu Nekrosen der mit Cilien besetzten Zellen, der Becherzellen der Trachea und der bronchialen Schleimhaut führt, daß es aber nicht die basalen Schichten des Epithels befällt. Bei einer Pneumonie kommt es häufig zu einer sekundären Infektion durch Bakterien: Staphylokokken, Pneumokokken und Streptokokken sowie Haemophilus influenzae.

Klinische Befunde

Die Inkubationszeit beträgt lediglich 1–2 Tage. Man beobachtet Schüttelfrost, ein allgemeines

Krankheitsgefühl, Fieber, Muskelschmerzen sowie eine allgemeine Erschöpfung und Symptome von seiten des Respirationstraktes; alle diese Symptome sind jedoch nicht pathognomonisch. Das Fieber hält etwa 3 Tage an.

Es kann zu einer Pneumonie und — selten — auch zu einer ZNS-Beteiligung mit Encephalomyelitis, Polyneuritis oder Guillain-Barré-Syndrom kommen; auch das Auftreten einer Myokarditis und Perikarditis wurde beschrieben. In letzter Zeit wurde über das Auftreten von Reye-Syndrom (Encephalopathie und Fettleber) nach einer Influenza B berichtet. Dieses Syndrom tritt jedoch auch im Gefolge anderer Viruserkrankungen, z. B. Windpocken, auf. Der Mechanismus, wie das Virus dieses Syndrom auslöst, ist nicht bekannt. Erkrankungen durch Influenzavirus C verlaufen sehr viel milder als durch Influenzavirus A und B; in letzter Zeit sind sie kaum aufgetreten.

Tritt Influenza in epidemischer Form auf, so sind die klinischen Befunde derartig übereinstimmend, daß die Erkrankung in den meisten Fällen allein aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostiziert werden kann. Bei einzelnen, sporadischen Erkrankungsfällen ist es im allgemeinen unmöglich, eine Diagnose lediglich aufgrund der Symptome zu stellen, da sowohl milde verlaufende als auch asymptomatische Infektionen auftreten.

Für die Schwere der Pandemie 1918–1919 hat man die Tatsache verantwortlich gemacht, daß sich häufig bakterielle Pneumonien entwickelten.

Die Pandemie 1957/58 war klinisch durch eine milde verlaufende Erkrankung charakterisiert. Überblickt man jedoch die Todesfälle in den ersten Wintermonaten 1957/58 in 100 Städten der USA, so fällt auf, daß ihre Zahl um 40000 höher lag als normalerweise erwartet werden mußte. Bei den begleitenden Pneumonien wurden am häufigsten Pneumokokken gefunden. Die höchste Zahl von Todesfällen als Folge einer Pneumonie fand sich jedoch in der relativ kleinen Gruppe (10%) der durch Staphylokokken zusätzlich infizierten Patienten. 2–3 Monate nach der ersten Infektionswelle trat eine zweite Welle mit etwa 20000 Influenza- und Pneumonietodesfällen auf. Bei den meisten tödlich verlaufenden Erkrankungen gingen typische Influenzasymptome der Pneumonie voran. Bei einer Reihe untersuchter Fälle konnte Influenzavirus aus dem Lungengewebe bei der Sektion gewonnen werden. Bei jungen Kindern

fand man Influenza A₂-Virus (Typ Asia) in Verbindung mit Croup.

Die Bedeutung der Influenza als Todesursache zeigt sich in den zusätzlichen Todesfällen, die bei kardiovaskulären und Nierenerkrankungen beobachtet werden. Ältere Menschen, die an chronischen Erkrankungen leiden und schwangere Frauen haben ein sehr viel höheres Risiko einer tödlich endenden Erkrankung als andere Menschen.

Laboratoriumsdiagnose

Influenza kann ohne Schwierigkeiten durch verschiedene Laboratoriumsmethoden diagnostiziert werden. Zur Bestimmung der Antikörpertiter soll das erste Serum nicht später als fünf Tage nach Beginn der Erkrankung und das zweite etwa 10–14 Tage danach entnommen werden.

Zum raschen Nachweis von Influenzaviren in klinischem Untersuchungsmaterial kann das Virusantigen in Ausstrichen durch eine spezifische Färbung mit Fluorescein-gekoppelten Antikörpern nachgewiesen werden.

A. Isolierung des Virus: Rachenabstriche und Gurgelwasser gewinnt man innerhalb von drei Tagen nach Beginn der Erkrankung und untersucht sie sofort oder bewahrt sie im gefrorenen Zustand auf. Penicillin und Streptomycin werden hinzugesetzt, um die bakterielle Begleitflora zu beseitigen und hiermit wird das Amnion embryonierter Hühnereier beimpft. 2–4 Tage später entnimmt man die Amnion- und die Allantoisflüssigkeit und untersucht sie auf das Vorhandensein von Hämagglutinin durch den Zusatz einer 1%igen Suspension von Hühner- oder Meerschweinchenerythrocyten. Verläuft diese Untersuchung negativ, so führt man eine Passage auf neue bebrütete Hühnereier aus. Kann man nach zwei derartigen Passagen kein Hämagglutinin nachweisen, so ist die Untersuchung als negativ anzusehen.

Konnte ein Virusstamm isoliert werden, was durch die Anwesenheit von Hämagglutinin bewiesen wird, so wird dieses Virus in Gegenwart von typenspezifischen Influenza-Antisera titriert, um seine Typenzugehörigkeit zu bestimmen. Das neue Virus gehört demjenigen Typ an, durch dessen Antiserum eine Hämagglutination verhindert wird.

Zellkulturen von Primatenzellen (Mensch oder Affe) sind für bestimmte Virusstämme ebenfalls empfänglich. Eine Schnelldiagnose

kann durch Vermehrung des Virus aus Untersuchungsmaterial in Zellkulturen vorgenommen werden, wobei 24 Std nach der Verimpfung durch Zusatz von Fluorescein-markierten Influenza-Antikörpern die infizierten Zellen erkannt werden können.

Um eine Virusvermehrung in Zellkulturen nachzuweisen, verwendet man ferner die sog. Hämadsorption. Hierzu werden Erythrocyten von Meerschweinchen oder menschliche Erythrocyten der Blutgruppe 0 24–28 Std nach der Inoculation des Untersuchungsmaterials zu den Kulturen hinzugegeben und die Reaktion wird mikroskopisch betrachtet. Im positiven Fall bilden sich charakteristische Bilder, bei denen die roten Blutkörperchen fest auf dem Zellrasen in Rosetten- oder Kettenform haften. Falls die Kulturen bei einer Untersuchung 24 Std nach der Inoculation noch negativ sind, werden sie erneut mehrere Tage lang zusammen mit der Erythrocytensuspension inkubiert und regelmäßig auf das evtl. Auftreten einer Hämadsorption untersucht. Influenzaviren führen häufig zu einem minimal ausgeprägten cytopathischen Effekt, der nur schwierig in den Gewebekulturen auszumachen ist. Die Bildung von Hämagglutinin in Gewebekulturen kann ebenfalls so geringfügig sein, daß sie in der Gewebekulturflüssigkeit nicht festzustellen ist. Die Hämadsorption stellt ein empfindlicheres Untersuchungsverfahren dar.

B. Typisierung neuer Isolierungen: Zum Typisieren neuer Isolierungen wurde ein Doppelimmunodiffusionstest (DID) beschrieben. Im Gegensatz zu der üblichen KBR zum Nachweis des inneren Nucleoprotein-Antigens der Influenzaviren werden zur Durchführung des DID keine besondere Ausrüstung oder teure Chemikalien benötigt, der Test kann mit einem Minimum an Laboratoriumsausrüstung durchgeführt werden. Für den DID-Test kann die Allantoisflüssigkeit eines einzelnen infizierten embryonierten Hühnereies verwendet werden. Außerdem benötigt man typenspezifische Antiseren gegen das Nucleoprotein oder die Matrix.

Zur Durchführung des Tests werden die zu typisierenden Isolierungen in Hühnereier verimpft, 2–3 Tage bei 35°C bebrütet und dann über Nacht bei 4°C gekühlt. Nicht-beimpfte Eier werden zur Herstellung von negativem Kontrollantigen benötigt. Das Virus aus der infizierten Allantoisflüssigkeit wird durch milde Säurebehandlung präzipitiert, zentrifugiert und

resuspendiert. Der DID-Test kann auf kommerziell verfügbaren Agarplatten durchgeführt werden. Die Referenz-Antiseren werden in die äußeren Löcher gefüllt und die Platten bei Zimmertemperatur 15–20 min stehen gelassen. Nach Spaltung des Virus durch ein Detergens wird die zu untersuchende Probe in das zentrale Loch eingefüllt. Die Platten werden anschließend über Nacht in einer feuchten Kammer inkubiert und die Präcipitationslinien am nächsten Morgen abgelesen.

Antiserum gegen das Matrixprotein ist offenbar etwas empfindlicher als Antiserum gegen das Nucleoprotein zur Typisierung der Influenzavirus-Isolierungen; wahrscheinlich sind im Virion größere Mengen des Matrixproteins enthalten.

Der DID-Test kann auch zur Identifizierung von Isolierungen in Kulturen primärer Affenienzellen verwendet werden. Die Zellkulturflüssigkeit wird in gleicher Weise wie die Allantoisflüssigkeit behandelt. Der Test ist verhältnismäßig empfindlich bei Verwendung primärer Zellkulturen; da in niedrigen Passagen des Virus in Zellkulturen häufig nur geringe Virustiter erzielt werden, ist seine Anwendungsmöglichkeit jedoch begrenzt. Gelegentlich kann eine zusätzliche Passage in embryonierten Eiern zur Identifizierung der Isolate aus Zellkulturen erforderlich sein.

C. Serologie: Durch die Untersuchung von Serumpaaren kann man einen Anstieg der hämagglutinationshemmenden, komplementbindenden oder neutralisierenden Antikörper feststellen. Am häufigsten untersucht man die hämagglutinationshemmenden Antikörper.

Normale Seren enthalten häufig unspezifische Mucoproteininhibitoren, die erst durch eine Behandlung mit RDE (*receptor destroying enzyme* von *Vibrio cholerae*), Trypsin, Kohlendioxid oder Perjodat zerstört werden müssen. Üblicherweise besitzen die meisten Menschen Antikörper gegen Influenzaviren, so daß zum Beweis einer Influenzainfektion ein mindestens vierfacher oder höherer Antikörpertiteranstieg erforderlich ist. Die höchsten Antikörpertiter sind im allgemeinen zwei Wochen nach Beginn der Erkrankung vorhanden, sie bleiben in dieser Höhe etwa vier Wochen lang bestehen und fallen dann im Verlauf eines Jahres auf die vor der Infektion vorhandene Titerhöhe wieder ab. Führt man eine stammspezifische KBR unter Verwendung von V-Antigenen durch, so können

die höchsten Antikörpertiter in der vierten Woche nachgewiesen werden.

Innerhalb eines Influenzavirustyps können sich die Stämme in ihrer Antigenität deutlich unterscheiden; am besten eignen sich deshalb Stämme, die zum Zeitpunkt der Erkrankung des Patienten isoliert worden sind.

Es gibt zwei verschiedene komplementbindende Antigene. Das eine Antigen ist eine lösliche Substanz (S-Antigen), die in ihrer Antigenität typenspezifisch ist, die Unterschiede der Antigenität zwischen den Stämmen des gleichen Typs jedoch nicht anzeigt. Das andere Antigen ist mit dem Viruspartikel selbst gekoppelt (V-Antigen) und außerordentlich spezifisch für die verschiedenen Stämme des gleichen Influenzavirustyps. Hiermit können auch Anstiege des Antikörpertiters nachgewiesen werden, wenn die erste Serumprobe nicht bereits kurz nach Beginn der klinischen Symptome entnommen wurde.

Immunität

Man kennt drei verschiedene — immunologisch nicht miteinander verwandte — Typen des Influenzavirus; sie werden als Influenza A, B und C bezeichnet. Mit dem Influenza A-Virus des Menschen sind aufgrund seiner Antigenstruktur auch die Schweine-, Pferde- und Hühner-Influenza-Viren verwandt. Von dem Influenza C-Virus kennt man lediglich einen — offenbar sehr stabilen — Antigentyp im Gegensatz zu den zahlreichen Variationen, die innerhalb der Influenza A- und B-Viren bekannt sind.

Durch quantitative Absorptionsmethoden konnte man zumindest 18 verschiedene Antigenkomponenten bei den Influenza A-Virusstämmen nachweisen; zweifellos sind noch mehr Antigenkomponenten vorhanden. Die untersuchten Influenza A-Stämme besaßen alle die gleichen Antigenkomponenten, jedoch in unterschiedlichen Anteilen. So besitzen z. B. die 1947 nachgewiesenen Stämme, die man als A'- oder A₁-Stämme bezeichnet, wesentliche Antigenkomponenten gemeinsam mit den 1946–1950 isolierten Stämmen, dagegen nur wenige gemeinsame Antigenkomponenten mit den 1934 und den 1953 gefundenen Stämmen. Ein Stamm besitzt im allgemeinen die hauptsächlichsten Antigenkomponenten gemeinsam mit den Stämmen, die innerhalb der wenigen Jahre, in denen er isoliert werden konnte, vorkommen.

Dagegen besitzt dieser Stamm nur wenige gemeinsame Antigenkomponenten mit den Stämmen, die mehrere Jahre vor seiner Isolierung vorherrschten. Der Besitz gemeinsamer Antigenkomponenten bei frisch isolierten Stämmen mit früher nachweisbaren Stämmen deutet darauf hin, daß die Antigenkomponenten der in den Jahren vorher vorhandenen Stämme nicht vollständig verschwunden sind, wenn auch die heute nachgewiesenen, hervortretenden gemeinsamen Antigene diejenigen des kurz zurückliegenden A₂-(Asia-)Typs sind.

Man hat zwei mögliche Mechanismen für die Variation der Antigenität von Influenzaviren diskutiert:

A. Alle möglichen Konfigurationen können in einem gemeinsamen Satz von Antigenen vorhanden sein, der überall auf der Welt existiert. Hieraus entstehen hochinfektiöse Stämme, die zu Epidemien führen. In der Bevölkerung vorhandene hohe Antikörpertiter gegen die kurz zuvor vorherrschenden Stämme inhibieren jene Stämme, die wesentliche Antigenkomponenten mit den kurz vorher vorhandenen Influenzaviren gemeinsam haben; dagegen werden Stämme mit unterschiedlicher Zusammensetzung der Antigenität selektioniert.

Die fortlaufende Passage eines Virus in Mäusen, die mit dem homologen Stamm vacciniert worden waren, führt zur Selektion eines Virus mit einer offensichtlichen Umgruppierung der Antigene oder mit dem Auftreten von neuen Antigenkomponenten. Dieses Passagevirus vermehrt sich in den Mäusen, die mit dem Ausgangsmaterial geimpft worden waren, leichter und führt zur Ausbildung von Antikörpern, die ohne weiteres mit dem veränderten Passagevirus, jedoch weniger gut mit dem Ausgangsvirus reagieren. Diese Veränderung im Antigencharakter eines Virus entwickelt sich während der Passage nur langsam. Veränderungen größeren Ausmaßes, die die meisten Antigenkomponenten eines Virus betreffen, treten im allgemeinen nicht plötzlich auf.

B. In ihrer Antigenstruktur veränderte Influenzastämme können durch genetische Rekombinationen selektioniert werden, die durch verschiedene Umweltfaktoren, wie z. B. Passagen in teilweise immunen Wirten, hervorgerufen werden. Injiziert man bestimmte Konzentrationen von zwei Influenzavirusstämmen gleichzeitig in Mäuse oder Eier, so kann man einen neuen Stamm erhalten, der Eigenschaften von jedem „Elternstamm“ aufweist. Dies hat man als Folge

einer genetischen Rekombination angesehen. Der Befund kann jedoch auch dadurch interpretiert werden, daß die zwei „Elternstämme“ gegenseitig miteinander interferieren können und damit die Vermehrung der typischen Viruspartikel eines jeden Stammes verhindern, so daß eine Minorität von Viruspartikeln von jedem Stamm für die Vermehrung selektioniert wird. Das kann zu Stämmen führen, deren Antigene mit einem oder mit beiden Ausgangsstämmen reagieren, jedoch darüber hinaus noch weitere, bisher unbekannte Komponenten aufweisen.

Die Antikörper spielen eine große Rolle für die Immunität gegenüber Influenzaviren, sie müssen aber am Ort der Virusinvasion vorhanden sein. Untersuchungen mit Versuchstieren zeigen, daß die Resistenz gegen das Anheften einer Infektion mit dem Antikörper gegen das Hämagglutinin des Virus zusammenhängt. Dagegen ist ein geringerer Ausmaß der Virusinvasion und eine herabgesetzte Fähigkeit, das Virus auf Kontaktpersonen zu übertragen, von dem Antikörper gegen die Neuraminidase des Virus abhängig.

Bei Personen mit hohen IgA-Konzentrationen in der Nasenspülflüssigkeit vor der Infektion treten neutralisierende Antikörper früher auf und erreichen höhere Titer als bei entsprechenden Kontrollen. Trotz der Infektion mit Influenzaviren bleiben diese Personen gesund. Im Gegensatz hierzu sind Menschen mit niedrigen IgA-Konzentrationen in der Nasenspülflüssigkeit vor der Infektion für eine entsprechende Infektion sehr empfänglich und erkranken auch häufig. Bevor Antikörper in den Sekreten des Respirationstraktes nachgewiesen werden können, sind sie in hohen Konzentrationen im Serum vorhanden.

Behandlung

Früher gab es keine spezifische Behandlung der Influenza. Adamantanaminhydrochlorid (Amantadin, s. S. 426), ein symmetrisches Amin, ist die erste antivirale Substanz, die zur systemischen Anwendung bei der Prävention der Influenza A₂ in USA freigegeben wurde. Die Verbindung wirkt durch eine Blockierung der Penetration von Influenzavirus A₂ in die Zelle, hierdurch wird eine Virusvermehrung und eine Zellerstörung verhindert. Zur Behandlung bereits bestehender Erkrankungen ist die Verbindung ebenso wenig geeignet wie zur Anwendung bei respiratorischen Erkrankungen

als Folge von Infektionen mit anderen Viren als Influenza A₂.

Wird Amantadin in höherer Dosierung als 200 mg/Tag verabreicht, können Störungen von seiten des Zentralnervensystems (Nervosität, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, verwachsene Sprache, Ataxie, Konzentrationsschwäche vor allem bei älteren Menschen auftreten).

Epidemiologie

Influenza tritt in aufeinanderfolgenden Wellen von Infektionen auf, wobei die meisten Erkrankungen im Winter auftreten. Bei Influenza A-Infektionen kann man einzelne isolierte Fälle und ausgedehnte Ausbrüche von Erkrankungen feststellen, die innerhalb weniger Wochen 10% oder mehr der gesamten Bevölkerung befallen können, wobei die Befallsrate bei Kindern im schulpflichtigen Alter 50–75% betragen kann. Der Abstand zwischen den einzelnen Epidemien von Influenza A-Infektionen beträgt 2–3 Jahre. Man nimmt an, daß nur Influenza-Typ A-Viren Pandemien verursachen können. Influenza B breitet sich nicht so schnell wie Influenza A aus.

Es sind ausgedehnte Influenzapandemien beobachtet worden. Während der Pandemie von 1918/19 starben über 20 Millionen Menschen nach einer Influenza A-Infektion, viele davon an der Pneumonie, die als Folge einer sekundären bakteriellen Infektion auftrat.

Etwa 80 Millionen Erkrankungen traten während der Pandemie in den Jahren 1957/58 durch die Infektion mit einem neuen Typ A-Stamm, der als A₂ bezeichnet wird, auf. Obwohl diese Erkrankungen im allgemeinen milde verliefen, schätzt man die als Folge einer Pneumonie aufgetretenen zusätzlichen Todesfälle in USA auf etwa 60000. Obwohl höhere Altersgruppen die niedrigste Erkrankungshäufigkeit an Influenza aufweisen, findet man bei ihnen die höchste Letalität. Dies trifft vor allem für Personen zu, die an chronischen Erkrankungen leiden.

Der Stamm Influenza A₂ (Asia) breitete sich innerhalb von drei Monaten über die ganze Welt aus, nachdem die Erkrankung von China aus nach Hongkong im Frühjahr 1957 eingeschleppt worden war. Das Eindringen des Virus nach Europa und USA in den Sommermonaten 1957 bereitete dann das epidemische Auftreten der Erkrankung im Herbst des Jahres vor. In einem Zeitraum von etwa sechs Monaten trat eine

weltweite Pandemie auf; bei früheren derartigen Pandemien war dagegen ein Jahr oder noch mehr für eine ähnliche Ausbreitung des Virus erforderlich. Hierfür ist der angestiegene Reiseverkehr verantwortlich. Im Beginn der Epidemie konnten zahlreiche lokale Ausbrüche direkt auf einzelne Passagiere und Flugzeugbesatzungen, die kürzlich aus Epidemiegebieten eingereist waren, zurückgeführt werden.

Die nächste epidemische Influenzahäufung wurde 1962 beobachtet und war durch Influenza B-Virus verursacht. Zu dieser Zeit traten über 12 000 zusätzliche Todesfälle vorwiegend bei älteren Menschen (65 Jahre und älter) auf. 1963 trat wiederum eine Epidemie von Influenza A₂ auf, bei der 34 000 zusätzliche Todesfälle auftraten; auch diese Todesfälle wurden hauptsächlich, wenn auch nicht ausschließlich, bei älteren Menschen beobachtet.

Im Sommer 1968 wurde ein erneuter Influenza-Ausbruch aus Hongkong gemeldet, der sich dann rasch über die ganze Welt ausbreitete. In USA traten schätzungsweise 30 Millionen Erkrankungen mit nahezu 20 000 Todesfällen auf. Diese Epidemie wurde durch eine neue Antigenvariante ausgelöst. Obwohl die Isolierungen weiterhin als Influenzavirus A₂ bezeichnet werden, unterscheiden sie sich deutlicher von früher isolierten A₂-Stämmen, als das nach vorausgegangenen Beobachtungen der Fall war.

Gegen Ende 1971 wurde in Bulgarien, Ungarn und in Rumänien ein Anstieg der Influenzähäufigkeit (A₂) festgestellt. Von diesen Herden breitete sich die Infektion nach Westen und Süden aus, und Mitte Januar 1972 berichteten die meisten westeuropäischen und skandinavischen Länder über große Influenza-Ausbrüche; Erkrankungshäufungen wurden auch in den europäischen und asiatischen Teilen der UdSSR beobachtet. Die Erkrankungen verliefen im allgemeinen leicht, obwohl wiederum eine vermehrte Sterblichkeit durch Todesfälle an respiratorischen Erkrankungen festgestellt werden konnte. In der südlichen Hemisphäre berichtete im Mai 1972 Südafrika über Erkrankungsausbrüche, Argentinien im Juni. Neuseeland berichtete im Juli über eine deutliche Erkrankungshäufung, Australien in den folgenden Monaten. Während dieser epidemischen Häufung wurde eine neue A₂-Variante (A/England/42/72) in England isoliert. Bis April 1972 war diese Variante — mit Ausnahme von Südindien — nur sehr selten isoliert worden,

danach breitete sie sich jedoch über die ganze Welt aus.

1975 wurde eine neue Variante, A/Victoria, in Australien isoliert. Derartige Stämme werden z. Z. weltweit vorwiegend isoliert; daneben werden weiterhin zwei, hiervon in ihrer Antigenität unterschiedliche Stämme gefunden: A/England und A/Tokio. Gelegentlich wurden diese Stämme auch in USA gefunden, doch herrschten auch im Frühjahr 1976 hier die A/Victoria-Stämme vor.

In den ersten Monaten 1976 trat in USA ein neues Typ A-Virus auf; dieses Virus wurde von 4 Patienten (1 Todesfall) in Fort Dix, New Jersey, zur gleichen Zeit isoliert, zu der auch zahlreiche Victoria-ähnliche Isolierungen bei anderen Patienten erfolgten. Alle 4 Isolierungen waren dem Schweine-Influenzavirus A ähnlich; diese Ähnlichkeit betraf sowohl das Hämagglutinin als auch die Neuraminidase (Hsw1N1). Diese Isolierungen stellen einen völlig neuen Stamm dar, und falls sie sich in der Bevölkerung ausbreiten würden, so könnten sie die Vorboten einer ausgedehnten und sehr ernststen Pandemie sein. Nur wenige Personen unter 50 Jahren besitzen Antikörper gegen das Schweine-Influenzavirus A. Das Influenzavirus, welches die weltweite Pandemie 1918–1919 verursachte, besitzt gemeinsame Antigene mit dem Schweinevirus. Nachdem der Pandemie-Stamm jedoch gegen Ende der zwanziger Jahre verschwand, gab es kaum Hinweise auf Infektionen des Menschen mit Influenzavirus-Stämmen, die Antigene des Schweinevirus besaßen (außer in Einzelfällen bei Personen, die häufigen Kontakt mit Schweinen haben).

Die wesentliche Ursache für das periodische Auftreten der epidemischen Influenza ist die Ansammlung einer ausreichenden Anzahl empfänglicher Menschen in der Bevölkerung, die das Virus in Form von einigen wenigen subklinischen oder inapparent verlaufenden Infektionen während des ganzen Jahres beherbergen. Mutiert das Virus in einen neuen Antigentyp, der die zusätzlichen Vorteile des Überlebens besitzt und gegen den in der Bevölkerung kaum Antikörper vorhanden sind, so ist der Boden für das Auftreten von Epidemien bereitet. Tatsächlich waren 1957 gegen den pandemischen Typ A₂ (Asia) kaum Antikörper vorhanden; nur Personen, die die Epidemie von 1889 bereits erlebt hatten, wiesen derartige Antikörper auf.

In den ersten Lebensjahren ist das Spektrum der Antikörper gegen Influenzaviren begrenzt,

es weitet sich jedoch in den späteren Lebensjahren zunehmend aus. Die durch frühe Infektionen in der Kindheit erworbenen Antikörper (und die Immunität) besitzen eine begrenzte Breite und spiegeln die wesentlichen Antigene der jeweils vorherrschenden Influenza-Stämme wider. Eine spätere Exposition gegenüber einem Influenzavirus mit einer verwandten, aber doch unterschiedlichen Antigenkomposition führt zur Ausweitung der Antikörper gegen die große Anzahl gemeinsamer Antigenkomponenten, die das Influenzavirus aufbauen. Eine Exposition im späteren Leben gegenüber einem Influenzavirus mit einer verwandten Antigenstruktur führt zu einer stetigen Verstärkung der primär erworbenen Antikörper. Der in einer bestimmten Altersgruppe feststellbare höchste Antikörper spiegelt deshalb die dominierenden Antigene des Influenza-Virus wider, das für die Infektionen in der Kindheit dieser betreffenden Personengruppe verantwortlich war. Mit anderen Worten, man kann eine Bestandsaufnahme vorausgegangener Influenza-Virusinfektionen mit verschiedenen Antigenbausteinen erhalten, indem man die Altersverteilung der Antikörper gegen einzelne Influenza-Virusstämme in der normalen Bevölkerung untersucht.

Aufschlußreich waren serologisch-epidemiologische Untersuchungen über die Influenza. So konnte man keine Antikörper gegen das Virus der Schweine-Influenza (vielleicht mit dem pandemischen Influenza-Virusstamm von 1918 verwandt) bei den Menschen, die nach 1923 geboren worden waren, nachweisen. Wie oben angedeutet, lassen einige Isolierungen in den ersten Monaten des Jahres 1976 an eine Wiederkehr der Pandemiestämme von 1918 denken. Die zwischen 1923 und 1933 Geborenen erwarben ihre erste Erfahrung mit einem Typ A-Influenzavirus, das mit dem 1933 isolierten WS-Stamm eng verwandt ist (das erste Influenzavirus, das überhaupt isoliert werden konnte). Dagegen besitzen die zwischen 1934 und 1943 geborenen Personen keine Antikörper gegen Schweineinfluenza oder gegen den WS-Stamm, sie weisen dagegen Antikörper gegen einen anderen Influenza A-Stamm auf (PR-8), der zu diesem Zeitpunkt vorherrschte.

Eine weitere Veränderung der Antigenität innerhalb der Influenza A-Virusstämme trat 1946 auf. Man bezeichnet die zwischen 1946 und 1957 aufgetretenen Influenza-Stämme als A₁-Stämme, da sie trotz einer Verwandtschaft mit den älteren Viren in ihrer Antigenität

deutliche Unterschiede aufweisen. Antikörper bei den zwischen 1946 und 1957 geborenen Menschen sind im wesentlichen gegen die Influenza A₁-Stämme gerichtet.

Offenbar ist der größte Teil der Lebenden mit den A₁-Stämmen immunisiert worden, da praktisch alle untersuchten Seren nachweisbare Antikörpertiter gegen Influenza A₁ aufwiesen. In den zehn Jahren des Vorherrschens dieses Influenza A₁-Typs ließen sich jedoch zahlreiche Modifikationen der Antigenstruktur auch innerhalb der A₁-Gruppe feststellen. Das Auftreten des Typs A₂ (Asia) im Jahr 1957 verdrängte die A₁-Gruppe in der gleichen Weise wie die PR-8-Gruppe im Jahr 1947 verdrängt wurde.

Dieses Influenza A₂-Virus besitzt offenbar mit früheren Influenzaviren eine gewisse Verwandtschaft, da Seren von Menschen, die im Jahre 1957 70 Jahre oder älter waren, Antikörper gegen diese frisch isolierten A₂-Virusstämme besaßen. Außerdem konnte man Antikörperanstiege gegen das A₂-Virus bei den Menschen dieser Altersgruppe nachweisen, wenn man ihnen einen Typ A-Vaccine verabreicht hatte, die nicht das Typ A₂-Virus enthielt (anamnestische Reaktion). Diese Befunde deuten darauf hin, daß die Influenzaviren der 1889 aufgetretenen Epidemie Antigene enthielten, die auch in den 1957 isolierten A₂-(Asia)-Stämmen nachzuweisen waren.

In einem Untersuchungsvorhaben wurden Seren von Einwohnern pazifischer Inseln untersucht, deren einzige Exposition gegenüber Influenzavirus während der Pandemie 1918 erfolgte. Die höchsten Titer neutralisierender Antikörper wurden gegen menschliche Influenza A-Stämme (PR-8 und BH) gefunden, die in den Jahren 1934 und 1935 isoliert worden waren; die Antikörpertiter gegen das Schweine-Influenzavirus waren deutlich niedriger, während keine Antikörper gegen Influenza A-Stämme gefunden wurden, die in den Jahren 1940 bis 1946 isoliert worden waren, d. h. gegen die später nachweisbaren Typen A₁ und A₂.

Die Untersuchungsergebnisse bei den Inselbewohnern im Pazifik beruhen auf der einmaligen Infektion mit dem Pandemie-Virus 1918, das Ergebnis bedeutet, daß die 17 Jahre später zirkulierenden Viren immer noch eine Antigenverwandtschaft mit dem die Pandemie von 1918 verursachenden Virus hatten.

Auch die Influenza-Viren des Typs B scheinen sich in ihrer Antigenstruktur zu verändern, da alle Isolierungen in den Jahren 1965/1966

dem Stamm B/Singapur/3/64 sehr ähnlich waren, der sich deutlich von den zuvor nachweisbaren Varianten (B/Maryland/1/59) unterschied. 1972 wurde in Hongkong eine neue Variante (B/Hongkong/5/72) isoliert, die sich nach Japan und Australien ausbreitete. Stämme mit einer intermediären Antigenität — mit einer Zwischenstellung zwischen den früheren B-Stämmen und den neuen asiatischen B-Stämmen — traten in Europa auf. Da nur 1% der Bevölkerung in USA Antikörper gegen diesen neuen B-Stamm besaß, wurde ein Impfstoff gegen dieses Virus hergestellt.

Kontrollmaßnahmen

Die subcutane Inoculation von Influenzavirus, das entweder durch Formalin oder UV-Bestrahlung inaktiviert wurde, führt beim Menschen zu einem relativ kurzanhaltenden Anstieg der Resistenz gegen Infektionen mit dem gleichen oder einem nahe verwandten Stamm; die Erkrankungshäufigkeit kann bis zu 75% gesenkt werden. Trotzdem wird der Influenza-Impfstoff als eine der weniger befriedigenden Vaccinen, die gegenwärtig im Gebrauch sind, angesehen. Schwierigkeiten ergeben sich einmal aus der kurzen Dauer des Impfschutzes, der Möglichkeit der Sensibilisierung oder sogar der Möglichkeit schwerer allergischer Reaktionen bei Personen mit einer Überempfindlichkeit gegen Eiereiweiß (die zur Impfstoffherstellung verwendeten Viren werden in embryonierten Hühnereiern vermehrt) und letztlich aus der Möglichkeit toxischer Reaktionen durch die hohen Konzentrationen parenteral verabreichten Virusmaterials. Die größte Schwierigkeit ergibt sich jedoch aus der Unsicherheit des Schutzes wegen der sich wandelnden Antigenität der zirkulierenden Influenzavirus-Stämme. Während die aus den gegenwärtig vorhandenen Influenzavirus-Stämmen hergestellten Impfstoffe gegen kleinere Antigenveränderungen (wie sie sich von Jahr zu Jahr abspielen, sog. „Antigendrift“) zu schützen vermögen, bleiben die vorhandenen Impfstoffe bei größeren Antigensprüngen, die etwa alle 10–15 Jahre auftreten (sog. „Antigenshift“) praktisch wirkungslos.

Es ist möglich, daß die Anzahl der Antigene begrenzt sein kann, obwohl sie in ihren Anteilen von einem Stamm zum nächsten deutliche Unterschiede aufweisen. Wenn man mehrere Stämme mit unterschiedlicher, jedoch möglichst breiter Zusammensetzung ihrer Antigene in

einer Vaccine mischt, so müßte eine wirksame Kontrolle der Influenza möglich werden. In einem derartigen Impfstoff sollte eine ausreichende Antigenmenge enthalten sein, in der alle bekannten Influenza-Antigene ausreichend vertreten sind. Wenn man andererseits jedoch annimmt, daß die möglichen Veränderungen der Antigenität der Influenzaviren praktisch unbegrenzt sind, so werden die Aussichten für eine wirksame Kontrolle der Influenza sehr zweifelhaft.

A. Frühere Kontrollmaßnahmen: Die vor etwa drei Jahrzehnten eingeführten Influenza-Vaccinen gaben erfolgversprechende Resultate, bis 1947 die A₁-Stämme auftraten, gegen die sich der damals übliche Impfstoff als unwirksam erwies. Seit dieser Zeit wurde die Herstellung von Influenza-Impfstoffen durch die wiederholte Notwendigkeit beeinträchtigt, bei jedem Auftreten deutlicher Antigenveränderungen bei Wildstämmen neue Virusstämme mit entsprechender Antigenzusammensetzung für die Impfstoffproduktion auszusuchen. In einem Wettlauf gegen die Zeit mußten die neu isolierten Wildvirus-Stämme durch Passagen in Eiern adaptiert werden, bis — durch Selektion in Massenkulturen — eine Variante gefunden wurde, die — den für die Impfstoffproduktion notwendigen — hohen Virusertrag in Eiern ergab. In den Monaten, die bis zur Verfügbarkeit des Impfstoffes vergingen, konnte der neue Stamm die Bevölkerung bereits durchseuchen.

B. Gegenwärtige Kontrollmaßnahmen: Die Durchführung einer Schutzimpfung wird gegenwärtig in USA nur bei Personen empfohlen, die keine Allergie gegen Hühnereier oder Produkte aus Eiern aufweisen und bei denen eine chronische Erkrankung besteht, von der man weiß, daß sie mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko an Influenza einhergeht (im allgemeinen gehören zu dieser Gruppe Personen in jedem Lebensalter mit chronischen kardiovaskulären oder Nierenerkrankungen, bronchopneumonischen oder Stoffwechselerkrankungen, ferner ältere Menschen über 65 Jahre). Für diese Personengruppen werden jährliche Impfungen empfohlen. Es stehen heute gereinigte Vaccinen zur Verfügung, die weniger nicht-virales Protein enthalten. Mit diesen empfehlenswerten Impfstoffen wird für die Grundimmunisierung nur eine Impfstoffgabe benötigt. Im Hinblick auf eine zu erwartende Epidemie muß ein entsprechend abgeänderter Impfstoff an alle genannten Risi-

kopersonen und ihre Familienangehörigen sobald wie möglich verabreicht werden. Eine Impfung wird in dieser Situation auch für ausgewählte Berufsgruppen, die wesentliche Funktionen im öffentlichen Dienst ausüben, empfohlen.

Außerdem stehen auch Impfstoffe, die Antigene aus Virusspaltprodukten enthalten, zur Verfügung. Bei ihrer Herstellung wird das intakte Virion durch Behandlung mit Äther oder Natriumdesoxycholat gespalten und die Nucleinsäure selektiv durch Präzipitation beseitigt, so daß nur Virusprotein übrig bleibt. Derartige gereinigte, nicht-infektiöse Antigene verursachen kein Fieber und keine anderen Symptome — auch nicht bei den besonders empfindlichen Kindern im vorschulpflichtigen Alter. Ein anderer Vorteil dieses Impfstofftyps liegt in der möglichen Freilegung von Antigenkomponenten durch die Virusspaltung, die sonst im intakten Virion verborgen sind, so daß die Antikörperbildung breiter sein kann als nach Verabreichung eines Impfstoffes, der aus dem intakten Virion hergestellt wurde.

Die Impfungen sollten sobald wie möglich nach dem 1. September begonnen und bis Mitte November beendet sein. Da bis zur Bildung von Antikörpern etwa 2 Wochen verstreichen, müssen die Impfungen durchgeführt werden, bevor Epidemien in dem betreffenden Gebiet auftreten.

In USA überprüft das Bureau of Biologics, Food and Drug Administration (FDA) regelmäßig die Zusammensetzung der Influenza-Vaccine und gibt — falls erforderlich — Empfehlungen für eine neue Zusammensetzung des Impfstoffs. Die bivalente Vaccine für das Jahr 1975/76 soll hiernach zumindest 1200 „chick cell agglutinating units“ (CCA) der Antigene in folgenden Proportionen enthalten: 350 CCA units eines Typ A-Stammes, der dem Prototyp A/Port Chalmers/1/73 (H3N2) vergleichbar ist; 350 CCA units eines Typ A-Stammes, der dem Prototyp A/Scotland/840/74 (H3N2) vergleichbar ist; 500 CCA units des Typ B-Stammes B/Hongkong/5/72.

C. Zukünftige Kontrollmaßnahmen: Die Bemühungen um eine Verbesserung der Influenza-Impfstoffe werden in verschiedenen Richtungen fortgesetzt; Ergebnisse dieser Arbeit sieht man bereits in der verminderten Toxicität der jetzt verwendeten Impfstoffe, in dem Angebot hochgereinigter Impfstoffe und solcher Impfstoffe,

die aus Virusspaltprodukten hergestellt wurden. Die experimentelle Anwendung von Vaccinen, die in Mineralöl-haltigen Adjuvanzen emulgiert und intramuskulär verabreicht werden, führt zu stärkeren und länger anhaltenden Antikörperreaktionen. Die intranasale Applikation von Tot- oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen hat widersprechende Resultate ergeben.

Die gegenwärtige Forschung auf dem Gebiet der Influenza-Impfstoffe geht in drei Richtungen: 1. Schutz vor einer klinischen Erkrankung; 2. Verhütung von Epidemien; 3. Ausbildung einer langanhaltenden Immunität, so daß jährliche Immunisierungen überflüssig werden. Um diese Ziele zu erreichen, wurden verschiedene neue Arten von Influenza-Impfstoffen erprobt. Ein neuer Ansatz ist der Neuraminidase-spezifische Impfstoff, der ausschließlich Antikörper gegen das Neuraminidase-Antigen des Virus induziert. Dieser Antikörper reduziert einmal die Virusmenge, die sich im Respirationstrakt vermehrt, zum anderen auch die Möglichkeit, das Virus auf Kontaktpersonen zu übertragen. Hierdurch werden die klinischen Symptome eines Impflings bei Exposition gegenüber vermehrungsfähigem Influenzavirus eindeutig reduziert, eine subklinische Infektion ist jedoch möglich, wie durch die Bildung hämagglutinationshemmender Antikörper bewiesen werden kann. Man hat postuliert, daß die hierdurch resultierende Immunität länger anhalten würde als nach Verabreichung der gegenwärtig lizenzierten Impfstoffe. Entsprechende Untersuchungen zum Beweis dieser Annahme sind jedoch noch nicht abgeschlossen.

Ein aus abgeschwächten Viren bestehender Lebendimpfstoff wurde in UdSSR entwickelt und wird dort angewendet. Die abgeschwächten Stämme wurden durch fortlaufende Passage der Influenzavirus-Stämme in embryonierten Hühnereiern entwickelt. Diese Viren sind mit den virulenten in ihrer Antigenität identisch; werden sie jedoch intranasal in hoher Konzentration appliziert, verursachen sie weder lokale noch allgemeine Reaktionen bei Erwachsenen und nur geringe Symptome bei Kindern. Die Viren vermehren sich im oberen Respirationstrakt und führen zu einer Immunität. Die Schwierigkeit bei diesen und bei anderen Influenza-Lebendimpfstoffen liegt in einer ausreichenden Abschwächung des gewünschten Stammes, ohne daß die immunogene Fähigkeit verloren geht; selbstverständlich stellen sich außerdem die gleichen Fragen der Veränderung der Antigen-

struktur wie bei den parenteral verabreichten Totimpfstoffen.

Zwei, im folgenden zu besprechende experimentelle Ansätze zur Impfstoffgewinnung sind erwähnenswert.

1. Impfstoffe aus Rekombinanten: Influenzaviren können genetische Rekombinanten bilden, diese stabilen „Hybride“ besitzen die Eigenschaften beider Elternstämme. Im Experiment wurden durch Co-Kultivierung Vaccinen mit den gewünschten Eigenschaften (Antigene der neuen Wildvariante, kombiniert mit der Fähigkeit zu hoher Vermehrungsrate in Eiern) und durch anschließende Selektion der Nachkommenschaft der Rekombinanten gewonnen, die die gewünschte Eigenschaft aufwiesen. Die erste „man-made“ Virushybride für die Immunisierung von Menschen — Rekombinante X-31 — wurde zur Impfstoffherstellung in Dänemark, Rumänien, Großbritannien und — in begrenztem Umfang — in USA verwendet. Diese Rekombinante wurde durch Co-Kultivierung des Stammes Aichi/68 des neuen Hongkong-Subtyp des A₂-Virus mit dem Standard-Laboratoriumsstamm A₀/PR 8/34, der einen hohen Virusertrag ergibt, gewonnen. In der Nachkommenschaft fand man Viren sowohl mit A₀- als auch mit A₂-Antigenität und mit hohem und mit niedrigem Ertrag. Die Nachkommenschaft wurde dann in Gegenwart von Antiserum gegen den A₀-Stamm vermehrt, um die Viren mit A₀-Antigenität zu entfernen. Hierdurch wurden Virusstämme gewonnen, die lediglich die Hongkong-(A₂-)Antigenität besaßen und die anschließend in hohen Verdünnungen passiert wurden, um den Viren, die einen hohen Virusertrag lieferten, einen Vorteil bei der Vermehrung gegenüber den Viren mit niedrigem Ertrag zu verschaffen. Das erhaltene Virus — die Rekombinante X-31 — ließ sich in verschiedenen serologischen Tests in seinen Hämagglutinin- und seinen Neuraminidase-Antigenen nicht von dem Hongkong-Ausgangsvirus unterscheiden, lieferte aber sehr viel höhere Viruserträge, als mit Hongkong-Virus (in seinen ersten Passagen) zu erhalten war.

Diese experimentell gewonnene X-31-Vaccine wurde bei einer kleinen Gruppe von Freiwilligen zusammen mit der üblichen A₂-Vaccine getestet, wobei nach vorausgegangener Impfung eine Belastungsinfektion mit vermehrungsfähigem Virus des vorherrschenden Wildstammes durchgeführt wurde; bei Rekruten konnte die

Schutzwirkung anlässlich einer natürlichen Exposition gegen ein Wildvirus beobachtet werden. Hierbei erwies sich der Impfstoff aus der Rekombinante gleich wirksam wie der Standardimpfstoff, wenn die Antikörper-induzierende Wirkung und der Schutzeffekt der Impfstoffe gemessen wurde.

Nach dem Auftreten einer neuen Wildvirus-Variante kann im Laboratorium umgehend ein „maßgeschneidertes“ Virus gewonnen werden, wodurch die Zeit zur Herstellung abgeänderter Vaccinen verkürzt wird, die einen Schutz gegen dieses neue Wildvirus verleihen sollen. Eine weitere Möglichkeit liegt in der Bereitstellung eines Vorrates von Rekombinanten aller bekannten Antigenszusammensetzungen, die beim Auftreten zukünftiger Antigenveränderungen bei Wildviren sofort zur Hand wären. Falls die Entwicklung Temperatur-empfindlicher Mutanten als Lebendimpfstoffe erfolgreich sein sollte (siehe unten), könnte die Technik der Rekombinantenbildung zur Stammauswahl für die Adaptierung an die Temperaturempfindlichkeit verwendet werden.

2. Impfstoffe aus Temperatur-empfindlichen Mutanten: Um den Schwierigkeiten zu entgehen, die bisher bei der Verwendung von Lebendimpfstoffen auftraten, wurden Temperatur-empfindliche (ts) Mutanten untersucht. Durch Selektion von ts-Mutanten, die sich bei der Temperatur des Lungenparenchyms (37°C) nicht vermehren können, wohl aber bei den niedrigeren Temperaturen der nasopharyngealen Mucosa (32–34°C), sollte man eine zur Immunisierung ausreichende Vermehrung des Impfvirus erzielen können, ohne daß schwere Begleitsymptome oder eine pulmonale Beteiligung auftreten.

Die ts-Eigenschaft kann bei Influenzaviren mit einem Virulenzverlust assoziiert werden. Nachdem ein derartiger ts-Defekt einmal vorliegt, könnte diese Eigenschaft durch Rekombination mit der gewünschten Antigenität verknüpft werden, um gegenüber einem neuen Wildvirus einen Schutz zu verleihen.

Familie der Coronaviren

Die Coronaviridae ähneln zwar den Orthomyxoviren in einigen Eigenschaften, bilden jedoch eine eigene Familie, zu der die „IBV-like“-Viren des Menschen, das Virus der infektiösen

Bronchitis der Hühner (IBV), das Mäuse-Hepatitisvirus (MHV), das Virus der übertragbaren Gastroenteritis der Schweine und andere Viren gehören. Die vom Menschen isolierten Stämme zeigten einen Zusammenhang mit akuten respiratorischen Infekten bei Erwachsenen.

Eigenschaften der Viren

Die Coronaviren unterscheiden sich von den Orthomyxoviren vor allem durch ihre 20 nm langen, keulen- oder blattförmigen Fortsätze, die in weitem Abstand auf der Virusoberfläche angeordnet sind; der Rand dieser Fortsätze erinnert an Sonnenstrahlen. Der Durchmesser des mit einer Hülle versehenen Partikels beträgt im allgemeinen 80–160 nm; die Partikel enthalten ein helicales Nucleiocapsid mit einem Durchmesser von 7–9 nm. Das Virusgenom besteht aus einem einzigen RNS-Stück mit einem Molekulargewicht von 9×10^6 , was 60–70 S entspricht. Dieses große RNS-Molekül liegt in der gleichen Größenordnung wie die RNS der Oncornaviren. Nach Erhitzen dissoziiert die RNS in 35 S- und 4 S-Stücke; ein ähnliches Verhalten findet sich bei dem Genom der Oncornaviren.

Das Nucleocapsid der Coronaviren bildet sich im Cytoplasma und macht eine Reifungsprozeß durch Sprossung in cytoplasmatische Vesikel durch. Das Virusantigen läßt sich mit Hilfe fluoreszierender Antikörper ausschließlich im Cytoplasma infizierter Zellen nachweisen. Die Partikel besitzen eine Dichte von etwa $1,16 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Coronaviren enthalten essentielle Lipide (empfindlich gegen Äther und Chloroform) und sind Säure-labil.

Vermehrung des Virus

Die Coronaviren des Menschen sind äußerst anspruchsvoll in ihren Wachstumserfordernissen, so daß eine routinemäßige Isolierung nur schwierig durchzuführen ist. Einige Stämme vermehren sich in Organkulturen aus menschlichem Tracheal- und Nasalgewebe, während andere sich in Zellkulturen aus menschlichem embryonalem Intestinal- oder Nierengewebe vermehren. Einzelne Stämme konnten an das Gehirn saugender Mäuse adaptiert werden. Der optimale Temperaturbereich für die Virusvermehrung ist 33°C – 35°C ; der Virusertrag ist bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C deutlich vermindert.

Antigenität

Der Prototypstamm der beim Menschen vorkommenden Coronaviren ist der Stamm 229 E. Andere, vom Menschen isolierte Stämme wiesen nach ihrer Vermehrung in Zellkulturen eine deutliche serologische Verwandtschaft mit diesem Stamm auf, während nur eine geringe Kreuzreaktion mit den Stämmen beobachtet wurde, die in Organkulturen isoliert wurden oder mit MHV. Andererseits zeigen zahlreiche, in Organkulturen vermehrte Stämme überlappende Reaktionen, die auf eine enge serologische Verwandtschaft mit einzelnen MHV-Stämmen hinweisen.

IBV der Hühner besitzt offenbar keine serologische Verwandtschaft mit den bei Mensch und Nagern vorkommenden Coronaviren.

Mit Hilfe der Agargel-Diffusionstechnik wurden zumindest drei verschiedene Antigene bei IBV gefunden. Außerdem ist ein Komplement-bindendes Antigen vorhanden, ein Hämagglutinin konnte lediglich bei IBV und verschiedenen Isolierungen von Menschen (OC 38–43) nachgewiesen werden.

Klinische und Laboratoriumsbefunde

Die beim Menschen nachweisbaren Coronaviren rufen bei Erwachsenen eine akute, meist ohne Fieber einhergehende Erkältung hervor. Die Diagnose stützt sich auf die Isolierung des Virus und wird durch den Nachweis eines signifikanten Anstiegs der neutralisierenden und Komplement-bindenden Antikörpertiter bestätigt.

War die Virusisolierung nicht möglich, so kann die Diagnose durch einen signifikanten Anstieg der Antikörpertiter gestellt werden. Die KBR ist ein empfindlicherer Hinweis für eine Infektion des Menschen mit Coronavirus als die Virusisolierung in den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Zell- oder Organkulturen. Zum Nachweis von Infektionen mit dem Stamm 229 E, der nicht hämagglutiniert, ist noch eine andere Technik angegeben worden. Hierbei wird die Agglutination von Erythrocyten, die mit Coronavirus-Antigen beladen wurden, durch Rekonvaleszenten-Seren verwendet. Dieser Test ist typenspezifisch und besitzt die Empfindlichkeit des Neutralisationstests; er hat den Vorteil der raschen und einfachen Durchführbarkeit.

Epidemiologie

Coronaviren scheinen keine wesentliche Bedeutung als Ursache akuter respiratorischer Erkrankungen bei Kindern zu besitzen.

Nach den vorliegenden Befunden muß man jedoch annehmen, daß Coronaviren eine wesentliche Ursache respiratorischer Erkrankungen Erwachsener in den Wintermonaten sind, wenn häufig Erkältungskrankheiten auftreten, ohne daß Rhinoviren oder andere respiratorische Viren in nennenswertem Umfang isoliert werden können. Diese Viren scheinen außerdem eine übliche Ursache der Virus-induzierten Exacerbation der chronischen Bronchitis zu sein.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Seltenheit von Coronavirus-Infektionen im Kindesalter durch das zur Feststellung verwendete Testverfahren vorgetäuscht wird. Die Erstinfektion mit dem Stamm 229 E führt nur zu einem vorübergehenden, mit der KBR feststellbaren Anstieg des Antikörpertiters, während bei Reinfektionen (die häufiger bei Erwachsenen auftreten) diese Antikörperreaktion deutlicher ist, wobei der Titer neutralisierender Antikörper zurückgeht. Hiernach wäre der Neutralisationstest der Test der Wahl bei Kindern, während die KBR zum Nachweis der Infektion bei älteren Kindern und Erwachsenen geeigneter wäre.

Literatur

- Bradburne, A. F., Tyrrell, D. A. J.: Coronaviruses of man. *Progr. med. Virol.* **13**, 373 (1971).
- Compans, R. W., Choppin, P. W.: Reproduction of myxoviruses. In: *Comprehensive Virology*, Vol 4 (Fraenkel-Conrat, H., Wagner, R. R., Eds.), p. 179–252. New York: Plenum Press 1975.
- Couch, R. B., et al.: Induction of partial immunity to influenza by a neuraminidase-specific vaccine. *J. infect. Dis.* **129**, 411 (1974).
- Dourmashkin, R. R., Tyrrell, D. A. J.: Electron microscopic observations on the entry of influenza virus into susceptible cells. *J. gen. Virol.* **24**, 129 (1974).
- Dowdle, W. R., et al.: Natural history of influenza type A in the United States, 1957–1972. *Progr. med. Virol.* **17**, 91 (1974).
- Dowdle, W. R., et al.: A simple double immunodiffusion test for typing influenza viruses. *Bull. WHO* **51**, 213 (1974).
- Hamre, D., Beem, M.: Virologic studies of acute respiratory disease in young adults. 5. Coronavirus 229E infections during six years of surveillance. *Amer. J. Epidemiol.* **96**, 94 (1972).
- Influenza in animals. *Bull. WHO* **47**, 439 (1972).
- International conference on Hong Kong influenza. *Bull. WHO* **41**, 335 (1969).
- Jackson, G. G., Muldoon, R. L.: Viruses causing common respiratory infections in man. 5. Influenza A (Asian). *J. infect. Dis.* **131**, 308 (1975).
- Kilbourne, E. D., et al.: Correlated studies of a recombinant influenza virus vaccine. 1. Derivation and characterization of virus and vaccine. Schulman, J. L., et al. 2. Definition of antigenicity in experimental animals. Couch, R. B., et al. 3. Protection against experimental influenza in man. Leibovitz, A., et al. 4. Protection against naturally occurring influenza in military trainees. *J. infect. Dis.* **124**, 449 (1971).
- Kingsbury, D. W.: Replication and functions of myxovirus ribonucleic acids. *Progr. med. Virol.* **12**, 49 (1970).
- Laver, W. G., Downie, J. C., Webster, R. G.: Studies on antigenic variation in influenza virus: Evidence for multiple antigenic determinants on hemagglutinin subunits of A/Hong Kong/68 (H3N2) virus and the A/England/72 strains. *Virology* **59**, 230 (1974).
- Rossen, R. D., et al.: The secretory immune system: Its relation to respiratory viral infection. *Progr. med. Virol.* **13**, 194 (1971).
- Schulman, J. L.: Effects of immunity on transmission of influenza: Experimental studies. *Progr. med. Virol.* **12**, 128 (1970).
- Tyrrell, D. A. J., et al.: Coronaviridae. *Intervirology* **5**, 76 (1975).
- Webster, R. G., Laver, W. G.: Antigenic variation in influenza virus: Biology and chemistry. *Progr. med. Virol.* **13**, 271 (1971).