

## 30. Durch Arthropoden übertragene (Arbo)-Viruskrankheiten

Die Arboviren (durch Arthropoden übertragene Viren = *arthropode — borne viruses*) sind eine, nach ihrer Funktion zusammengefaßte Gruppe von Infektionserregern, die zwischen empfänglichen Wirbeltieren durch den Biß blutsaugender Arthropoden übertragen werden. Diese Viren können sich in den Organen des empfänglichen Arthropoden vermehren, ohne in diesem Wirt offensichtliche Krankheitssymptome oder Gewebeschäden hervorzurufen. Der Cyclus Wirbeltier → Arthropode → Wirbeltier wird in der Natur durch diesen Vektor aufrechterhalten, der durch die Aufnahme von Blut eines Wirbeltiers während der virämischen Phase lebenslänglich infektiös wird.

Die Bezeichnungen der einzelnen Viren wurden ursprünglich von den durch sie hervorgerufenen Erkrankungen abgeleitet, da die Erkennung des Krankheitsbildes meist vor der Isolierung des Infektionserregers erfolgte (Gelbfieber, Dengue, Pferdeencephalitiden). Später bevorzugte man zur Bezeichnung der Viren eine Kombination aus der geographischen Region, in der die Virusisolierung gelang, mit dem Krankheitsbild (St. Louis-Encephalitis, Colorado-Zeckenfieber, „west Nile fever“, russische Frühsommer-Meningoencephalitis). In letzter Zeit einigte man sich auf Bezeichnungen neu isolierter Viren nach dem geographischen Gebiet, in dem die Virusisolierung erfolgte (Hart Park, Kern Canyon, Cache Valley).

Obwohl man Arboviren in allen tropischen und subtropischen Gebieten des Festlandes und auch auf einigen Inseln findet, sind sie vor allem in den tropischen Regenwäldern der Erde verbreitet. Diese Verbreitung ist im Hinblick auf die günstigen klimatischen Bedingungen, die Vielzahl der dort lebenden Tiere der verschiedensten Arten und der Insekten verständlich. Da die Arboviren durch einen Lebenscyclus erhalten werden, bei dem

sowohl Arthropoden als auch Wirbeltiere beteiligt sind, zeigen die Tropen die günstigsten Bedingungen für die Aufrechterhaltung dieses biologischen Cyclus.

In letzter Zeit wurde es möglich, Arboviren entsprechend ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften zu klassifizieren. Die meisten Arboviren der Gruppen A und B gehören zu der neu vorgeschlagenen Gruppe der Togaviren, zu der auch das Rötelnvirus und das Lactatdehydrogenase-(LDH)-Virus der Maus gehört. Ferner hat man eine Zusammenfassung der Tacaribe-LCM-Viren vorgeschlagen; in diese Gruppe könnte man die Tacaribe-Gruppe der Arboviren (Junin- und Machupo-Viren der südamerikanischen hämorrhagischen Fieber u. a.) und das Virus der lymphocytären Choriomeningitis (LCM) einordnen.

Alle bisher untersuchten Arboviren enthalten RNS. Außer 5 Virusarten wurden alle 154 untersuchten Arbovirusarten durch Äther und Desoxycholat inaktiviert (die Ausnahmen waren das Nodamura-Virus, das Virus der afrikanischen Pferdekrankheit, das „blue tongue“-Virus, Tribec-Virus und das Virus der hämorrhagischen Erkrankung des Rotwildes).

Kürzlich gewonnene Versuchsergebnisse lassen an eine Zusammenfassung des Virus der afrikanischen Pferdekrankheit und des „blue tongue“-Virus zur Gruppe der Diplornaviren (enthalten eine doppelsträngige RNS) denken; hierzu würden außerdem die Reoviren und wahrscheinlich auch das Virus des Colorado-Zeckenfiebers zu rechnen sein.

Versuche zur Größenbestimmung ergaben Werte zwischen 20 nm und über 150 nm, die meisten Größenangaben lagen jedoch zwischen 20 und 60 nm.

Die Arbovirusgruppe besteht aus zumindest 250 verschiedenen Viren, die gegenwärtig entsprechend ihrer Antigenverwandtschaft

in mehrere Untergruppen eingeteilt werden, deren Mitglieder in einem unterschiedlichen Ausmaß gemeinsame, durch die Komplexbindungsreaktion (KBR), den Hämagglutinationshemmungstest (HHT) und — weniger häufig — durch den Neutralisationstest (NT) nachweisbare Antigene besitzen. Diese Viren können in sieben Hauptgruppen unterteilt werden (jeweils 10 oder mehr Virusarten pro Gruppe), weitere 17 % werden in 16 kleinen Gruppen zusammengefaßt (2 bis 7 Virusarten pro Gruppe) und 24 % können keiner dieser Gruppen zugeteilt werden.

Nachdem mehr Informationen über die verschiedenen Arboviren verfügbar wurden, konnte man eine Einteilung dieser Viren nach ihren biochemischen und biophysikalischen Eigenschaften vornehmen. Hiernach sind die Arboviren jetzt den Gruppen der Togaviren, Arenaviren, Picornaviren, Diplornaviren und Rhabdoviren zugeordnet worden; die meisten Arboviren der Gruppen A und B gehören zu den, kürzlich vom International Committee on Nomenclature of Viruses (ICNV) geschaffenen Genera, entweder den Alphaviren oder den Flavoviren. Diese beiden Genera werden zu der vorgeschlagenen Familie der Togaviren zusammengefaßt. Die serologische Verwandtschaft, die ja die Grundlage der bisherigen Einteilung der Arboviren war, wird durch Übereinstimmungen in der Morphologie und der Morphogenese ergänzt, die als Grundlage der vom ICNV vorgeschlagenen Gruppierung dient. Nach kürzlich veröffentlichten Untersuchungsergebnissen weisen auch die Viren einer dritten Arbovirusgruppe — der Bunyamvera-Gruppe, zu der fast 100 serologisch miteinander verwandte Viren gehören — gemeinsame biochemische und biophysikalische Eigenschaften auf, durch die sie sich eindeutig von den Togaviren und anderen Virusgruppen unterscheiden.

Als weiteres Genus hat das ICNV kürzlich die Arenaviren vorgeschlagen mit dem Virus der lymphocytären Choriomeningitis (LCM) als Prototyp. Ferner gehören zu diesen Arenaviren, die als Arboviren angesehen werden,

Junin- und Machupo-Viren als Erreger des südamerikanischen hämorrhagischen Fiebers, das Lassafieber-Virus, das Pichinde-Virus und weitere verwandte Arboviren. Zu den Arboviren in dem kürzlich vorgeschlagenen Genus der Rhabdoviren (hierzu gehört auch das Rabiesvirus; siehe Kapitel 33) gehören das Virus der vesiculären Stomatitis (VSV), ferner Cocal-, Kern Canyon-, Hart Park-Virus.

Alle entsprechend untersuchten Viren besitzen RNS als Genom, die meisten Arboviren werden durch Lipidlösungsmittel (Äther oder Natriumdesoxycholat) inaktiviert. Eine Ausnahme hiervon machen Nodamura-Virus (als Picornavirus eingruppiert) und verwandte Viren, die ebenfalls gegen Lipidlösungsmittel resistent sind und deren Eingruppierung in die Untergruppe der Orbiviren innerhalb der Diplornaviren (diese Viren besitzen eine doppelsträngige RNS) vorgeschlagen wurde. Zu diesen, durch Arthropoden übertragenen Diplornaviren gehören ferner das „bluetongue“-Virus, das Virus der afrikanischen Pferdekrankheit, das Virus des Colorado-Zeckenfiebers, der Erreger der hämorrhagischen Erkrankung des Rotwildes sowie die Chenuda-, Tribec-, und noch weitere Viren.

Obwohl eine Einteilung einzelner Arboviren nach ihren biochemischen und biophysikalischen Eigenschaften jetzt möglich ist, werden diese Erreger meist nach ihrer serologischen Verwandtschaft gruppiert:

**1. Gruppe A (Genus Alphavirus) und Gruppe B (Genus Flavovirus)** gehören zu der vorgeschlagenen Familie der Togaviren, deren Genom als Einzelstrang-RNS mit einem Molekulargewicht von  $3 \times 10^6$  vorliegt. Die Viruspartikel sind sphärisch und besitzen eine Lipid-haltige, Äther-empfindliche Hüllmembran. Die Viren vermehren sich im Cytoplasma, ihre Reifung erfolgt durch Sprossung an der Zellwand. Die Viren der Gruppe A sind deutlich größer (25—70 nm) als die der Gruppe B (20—50 nm), sie werden durch Sulphydrylreagenzien nicht inaktiviert und sind auch gegen Proteasen (Trypsin) resistent, während die Viren der Grup-

pe B gegen Proteasen empfindlich sind. Alle Viren der Gruppe A vermehren sich in den als Vektor dienenden Arthropoden; diese Fähigkeit konnte dagegen nicht für alle Viren der Gruppe B, die jedoch serologisch miteinander verwandt sind, bewiesen werden. Am eingehendsten untersucht wurden die Pferdeencephalitis-Viren (westliche, östliche und Venezuela-Pferdeencephalitis), ferner Sindbis- und Semliki-Forest-Virus. Das in Afrika und Indien vorkommende Sindbisvirus (Alphavirus sindbis) wurde vom ICNV als Prototyp dieser Gruppe gewählt. Außerdem rechnet man zu den Arboviren der Gruppe A: Mayaro-Virus (Trinidad, Brasilien, Bolivien), Semliki-Virus (Afrika), Chikungunya-Virus (Afrika, Südostasien), Sindbis-Virus (Afrika, Indien), Aura- und Una-Viren (Brasilien), Getah-Virus (Malaysia), Ross river-Virus (Australien), Whataroa-Virus (Neuseeland), Middelburg-Virus (Südafrika) und das O'nyong-nyong-Virus (Uganda). Diese Viren sind vor allem als Ursache uncharakteristischer fieberhafter („Dengue-ähnlicher“) Erkrankungen und als Ursache von Encephalitiden von Belang.

**2. Gruppe B (Genus Flavivirus):** Das ICNV hat als Prototyp dieser Gruppe das Gelbfiebervirus (*Falvovirus febricus*) gewählt. Zahlreiche Viren dieser Gruppe können entsprechend der Antigenstruktur in vier Untergruppen eng verwandter Erreger unterteilt werden: a) Virus der japanischen B-Encephalitis, Virus der St. Louis-Encephalitis, Virus der Murray Valley-Encephalitis, West Nile-Fieber, Ilheus-Virus, Kunjin-Virus; b) Dengue-Viren; c) Gelbfieber-Viren, Uganda-S-Virus, Zika-Virus; d) Gruppe der Zeckenbißfieber. In dieser zuletzt genannten Untergruppe sind Viren zusammengefaßt, die hämorrhagische Fieber (hämorrhagisches Fieber von Omsk, Kyasanur-Waldkrankheit) oder Encephalitiden (russische Frühsommer-Meningoencephalitis, biphasische Meningoencephalitis, Powassan) hervorrufen können. Außerdem werden folgende Viren zur Gruppe B gerechnet: Modoc-Virus, Sponweni-Virus, Virus der Truthahn-Meningoencephalitis (Israel), Wesselsbron-Virus,

„louping ill“-Virus, Bussuquara-Virus, Rio Bravo-Virus (amerikanisches Fledermaus-Speicheldrüsenvirus), Ntaya-Virus und Langkat-Virus.

**3. Gruppe C:** In dieser Gruppe werden eine Reihe von Viren zusammengefaßt, die von Menschen, von Affen — die als „Posten“ („sentinel“) ausgesetzt worden waren — und von Stechmücken in Trinidad, Panama, Florida und im Amazonasgebiet in der Nähe von Belem isoliert worden waren. Diese Viren können die Ursache uncharakteristischer, fieberhafter, mit Kopfschmerzen einhergehender Erkrankungen sein. Entsprechend ihrer, im HHT und NT nachweisbaren Antigenverwandtschaft können die Viren in drei Untergruppen unterteilt werden: a) Marituba-, Murutucu-, Restan-, Nepuyo- und Gumbo Limbo-Viren; b) Carapar-, Ossa-, Apeu- und Madrid-Viren; c) Oriboca- und Itaqui-Viren.

**4. Bunyamwera-Gruppe:** In dieser Gruppe werden Arboviren zusammengefaßt, die aus Stechmücken in verschiedenen Teilen der Welt isoliert wurden: Bunyamwera-Virus aus *Aedes* in Afrika; *Wyeomyia*-Virus aus *Wyeomyia melanocephala* in Kolumbien; Kairi-Virus aus *Aedes scapularis* in Trinidad; Cache Valley-Virus aus *Culiseta inornata* in Utah und aus *Aedes scapularis* in Belem (Brasilien) und in Trinidad. Außerdem werden folgende Viren in diese Gruppe eingeordnet: Batai-Virus (Indien, Malaysia), Germiston-Virus (Südafrika), Guaroa-Virus (Kolumbien, Brasilien) und Ilesha-Virus (Westafrika).

**5. Phlebotomus-(Pappataci)-fieber-Gruppe:** In dieser Gruppe werden 10 Virusarten zusammengefaßt, von denen vier als Ursache eines uncharakteristischen fieberhaften Krankheitsbildes angesehen werden können. Die Viren des sizilianischen und neapolitanischen Pappataciefiebers (Italien, Ägypten, Iran, Pakistan) werden durch die Weibchen von *Phlebotomus papatasi* übertragen, während für die Candiru- (Brasilien) und Chagres- (Panama) Viren des Pappataciefiebers bisher kein Vektor nachgewiesen werden konnte.

**6. California-Gruppe:** Von den 11 Virusarten in dieser Gruppe wurden 8 in USA isoliert (siehe California-Encephalitis).

**7. Verschiedene Arbovirus-Gruppen:** Unter den hier vorhandenen 16 kleinen Gruppen sind als Ursache von Erkrankungen des Menschen oder von Tieren am bedeutendsten: a) Arenavirus-Gruppe: argentinisches hämorrhagisches Fieber (Junin-Virus) und bolivianisches hämorrhagisches Fieber (Machupo-Virus); b) Dipornaviren: „blue-tongue“-Virus und Virus der afrikanischen Pferdekrankheit. Die letztere Erkrankung hat sich von dem Endemiegebiet in Afrika über das östliche Mittelmeer nach Pakistan und Indien ausgebreitet, wo sie im Jahre 1960 über 50 000 Todesfälle bei Pferden verursachte, hinzu kommt eine unbekannte Zahl von Erkrankungen. Über die Pathogenität dieses Virus für den Menschen ist bisher nichts bekannt.

8. Weitere 50 Arboviren sind nicht miteinander und auch nicht mit anderen Viren, mit denen sie verglichen wurden, verwandt. Hierzu gehören die Viren des Colorado-Zeckenfiebers, des hämorrhagischen Fiebers der Krim, des Rift Valley-Fiebers und der Nairobi-Schafkrankheit. Von dem Virus des Colorado-Zeckenfiebers und den Chenuda-Viren konnte kürzlich nachgewiesen werden, daß sie die gleiche Größe und Morphologie wie die Orbiviren innerhalb der Diplornavirus-Gruppe (siehe Kapitel 39) besitzen.

Obwohl die meisten Gruppen in ihrer Antigenität unterschiedlich sind, lassen sich gewisse Verwandtschaften zwischen den Gruppen durch Kreuzreaktionen bei dem Hämagglutinationshemmungstest, der Komplementbindungsreaktion oder dem Neutralisationstest mit einzelnen Viren der jeweiligen Gruppen feststellen. So reagiert z.B. das Guaroa-Virus mit den Viren der Bunyamwera-Gruppe in der KBR und außerdem mit den Viren der California-Gruppe im HHT und im NT; das Tahyna-Virus (California-Gruppe) wird durch Antiseren gegen Viren der Bunyamwera-Gruppe neutralisiert und schließlich läßt sich eine geringe Hämagglutinationshemmung zwischen den Viren der

Bunyamwera - California - Bwamba - Simbu-Gruppen einerseits und den Arboviren der Gruppe C sowie den nicht-gruppiereten Guama-Capim-Viren andererseits beobachten. Diese Beobachtung war die Grundlage für die obengenannte Bildung der Bunyamwera-Obergruppe, in der diese erwähnten Untergruppen zusammengefaßt werden. Außer der serologischen Verwandtschaft besitzen diese Mitglieder der Bunyamwera-Obergruppe eine Reihe gemeinsamer Eigenschaften, die sie von den übrigen Togaviren unterscheiden. Hierzu gehört die Bildung der Virionen in der Golgi-Region der infizierten Zelle und die Partikelgröße von 90—100 nm. Bei einigen Viren dieser Gruppe konnte eine Helixsymmetrie des Ribonucleoproteins nachgewiesen werden, das aus gereinigten Viruspartikeln isoliert wurde. Diese Helixstränge haben einen Durchmesser von 7—10 nm in den dicht geknäulten Gebieten und von 2—3 nm in den Abschnitten, die länger gestreckt sind. Die Arboviren, die Rift Valley-Fieber und die Nairobi-Schafkrankheit verursachen, und vielleicht auch das Virus des hämorrhagischen Krimfiebers sind zwar in ihrer Antigenität mit den anderen Viren nicht verwandt, ihre Struktur gleicht jedoch den Viren der Bunyamwera-Obergruppe. Aus diesem Grund wurde ein neues Genus, Bunyavirus, vorgeschlagen, in dem diese verschiedenen Erreger zusammengefaßt werden können.

Etwa 75 verschiedene Arboviren können den Menschen infizieren, doch sind nur etwa 60 % hiervon in der Lage, ein manifestes Krankheitsbild beim Menschen auszulösen. Alle, den Menschen infizierenden Arboviren sind die Ursache von Zoonosen und der Mensch ist nur ein zufälliger Wirt des Virus, der zum Aufrechterhalten des Infektionscyclus keine Bedeutung hat; als Ausnahmen von dieser Verallgemeinerung können nur das Städt-Gelbfieber und das Denguefieber angesehen werden. Einige Infektionscyclen sind sehr einfach und werden durch ein Wirbeltier (Säuger oder Vogel) und eine Stechmückenart oder eine Zecke aufrechterhalten (Dschungel-Gelbfieber, Pferdeencephalitis-

viren, Virus der japanischen B-Encephalitis und der St. Louis-Encephalitis, Colorado-Zeckenfieber). Dagegen können andere Infektionscyclen sehr komplex sein. So treten z. B. viele Fälle der zentraleuropäischen biphasischen Meningoencephalitis nach dem Genuß roher Milch von infizierten Ziegen und Kühen auf. Diese Tiere werden beim Gras auf Zecken-befallenen Weiden infiziert, auf denen ein Zecken-Nagetier-Infektionscyclus abläuft.

Die durch Arboviren hervorgerufenen Erkrankungen können in drei klinische Syndrome unterteilt werden: 1. uncharakteristische fieberhafte Erkrankung, die häufig als „Dengue-ähnlich“ bezeichnet wird und die mit oder ohne ein Exanthem ablaufen kann und deren Verlauf meist gutartig ist; 2. Encephalitis, die häufig mit hoher Letalität einhergeht; 3. hämorrhagische Fieber, die ebenfalls häufig schwer verlaufen und mit hoher Letalität einhergehen. Diese Unterteilung ist etwas willkürlich.

Das Ausmaß der Virusvermehrung im Organismus und der bevorzugte Befall von Geweben oder Organen bestimmt die klinische Symptomatik. So können einzelne Arbovirusarten eine gutartige fieberhafte Erkrankung bei einigen Erkrankten hervorgerufen, in anderen dagegen eine Encephalitis oder eine hämorrhagische Diathese. Bei epidemischen Häufungen einzelner Infektionen wird jedoch eines der angegebenen Syndrome vorherrschen, so daß eine vorläufige Diagnose gestellt werden kann. Die endgültige Diagnose beruht jedoch auf weiteren epidemiologischen Erhebungen und serologischen Befunden.

Das Initialstadium einer Arbovirusinfektion verläuft asymptomatisch und entspricht der „inneren“ Inkubationszeit der Virusvermehrung. Danach treten — in Zusammenhang mit der Virusausbreitung — die klinischen Manifestationen abrupt auf. Als übliche klinische Symptome können Kopfschmerzen, ein allgemeines Krankheitsgefühl, Schwindelgefühl, Erbrechen, Muskelschmerzen und vor allem Fieber gelten, das stets — und häufig als einziges Symptom — vorhanden ist. Das

klinische Syndrom kann in diesem Stadium abbrechen, mit oder ohne Exanthem wieder auftreten oder auch anschließend hämorrhagische Manifestationen aufweisen, die als Folge von Gefäßschäden beobachtet werden. Nicht selten verläuft die Periode der Virämie asymptomatisch und nach einem Virusbefall des Zentralnervensystems kommt es zum akuten Beginn der Encephalitis.

Die angegebenen klinischen Kategorien werden in den folgenden Abschnitten verwendet, in denen einige wesentliche Arbovirus-Erkrankungen besprochen werden.

## Encephalitiden durch Arboviren

Encephalitiden können durch eine Vielzahl neurotroper Viren hervorgerufen werden. Diese Erreger führen zu einer Infektion, häufig in Epidemien, bei denen die klinischen Symptome Ausdruck des Befalls von Gehirn und Rückenmark sind. Derartige Erkrankungen mit gleichartiger Epidemiologie hat man als „durch Arthropoden übertragene Encephalitiden“ zusammengefaßt. Obwohl diese Erkrankungen viele Gemeinsamkeiten aufweisen, ist ihre geographische Verbreitung häufig äußerst unterschiedlich. So tritt die westliche Pferdeencephalitis (WEE) vor allem in den westlichen Teilen der USA und in Kanada auf, die östliche Pferdeencephalitis (EEE) findet sich dagegen in den östlichen und südlichen Teilen der USA. Die Venezuela-Pferdeencephalitis (VEE) beobachtet man in Süd- und Mittelamerika und in den Südstaaten der USA, die St. Louis-Encephalitis (SLE) in den mittleren und westlichen Teilen der USA (ihre Ausbreitung schwankt jedoch von Jahr zu Jahr), die japanische B-Encephalitis (Encephalitis japonica B) im Fernen Osten (Japan, Korea, China, Malaysia, Indien) und die Murray Valley-Encephalitis in Australien. Eine kürzlich festgestellte Gruppe von Arboviren als Ursache von Encephalitiden, die California-Gruppe, wird später in einem besonderen Abschnitt besprochen.

Einer der Gründe für das auffällige Fehlen von Epidemien virusbedingter Encephalitiden im Mittleren Osten kann das Vorherrschen des West Nile-Virus in diesen Gebieten sein. Dieses Virus zeigt gemeinsame Antigenkomponenten und andere Gemeinsamkeiten mit dem Virus der japanischen B-Encephalitis, der St. Louis- und Murray Valley-Encephalitis. Das Virus des West Nile-Fiebers ist die Ursache einer milden, rasch abklingenden fieberhaften Erkrankung des Menschen. Die weite Verbreitung von West Nile-Fieber im Mittleren Osten hat vielleicht zu einer Steigerung der Resistenz in der Bevölkerung gegen jene Encephalitis geführt, die durch das verwandte Virus der japanischen B-Encephalitis hervorgerufen wird. Mit anderen Worten, in einer Bevölkerung, die gegen das West Nile-Fieber immun ist, kann sich offenbar eine Epidemie, die durch eine verwandte Virusart — wie z.B. das Virus der japanischen B-Encephalitis — hervorgerufen wird, nicht ausbreiten.

Bei Personen, die früher einmal mit Dengue-Virus infiziert worden waren, besteht ein partieller Schutz gegen Infektionen mit SLE-Virus. Bei einer retrospektiven Untersuchung der 1962 in Tampa Bay (Florida) abgelaufenen SLE-Epidemie zeigte sich die geringste Häufigkeit klinischer Erkrankungen bei den Personen, die bereits seit 1934 in diesem Gebiet lebten; im Jahr 1934 fand hier eine ausgedehnte Dengue-Epidemie statt. Bei dieser geschützten Personengruppe fand man ebenfalls in größerer Häufigkeit Antikörper gegen Dengue-Virus.

Eine Encephalitis (oder Meningoencephalitis) kann ebenfalls als Komplikation bei einer Reihe anderer Erkrankungen (Masern, Mumps, infektiöse Hepatitis, Pocken, Windpocken, Zoster u.a.) auftreten. Häufig tritt in diesen Fällen eine Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ auf; aus diesem Grunde werden die Erkrankungen häufig als „postinfektiöse“ Encephalitiden bezeichnet.

### **Eigenschaften der Viren**

#### **A. Nucleinsäure; RNS**

#### **B. Größe:** Die Arboviren als Ursache von

Encephalitisserkrankungen gehören zu den kleinen Viren, ihre Größe liegt zwischen 20—60 nm. Einige dieser Viren hat man gereinigt und fand, daß sie Phospholipide, Fettsäuren und Cholesterin außer dem Nucleoprotein enthielten.

**C. Verhalten gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen:** Neu isolierte Viren sind bei Zimmertemperatur instabil. Sie können durch Einfrieren bei  $-70^{\circ}\text{C}$ , vor allem nach Zusatz von 25 % Kaninchenserum oder 4 % Rinderserumalbumin, aufbewahrt werden. Arboviren werden durch Äther, Galle oder durch Natriumdesoxycholat (1:1000) inaktiviert. Hierdurch können neu isolierte Viren ohne Schwierigkeit von den Enteroviren unterschieden werden, die gegenüber Desoxycholat resistent sind.

**D. Empfänglichkeit verschiedener Tierarten und Vermehrung der Viren:** Diese Viren sind für eine Vielzahl von Tieren infektiös; die Viren der östlichen, westlichen und Venezuela-Pferdeencephalitis sind für eine große Zahl jährlich auftretender Erkrankungen und Todesfälle bei Pferden und Eseln verantwortlich. Das meist verwendete Laboratoriumstier ist die Maus, die am einfachsten durch eine intracerebrale Inoculation infiziert werden kann. Vor allem sind junge Mäuse für eine Infektion durch diese Viren empfänglich. Im empfänglichen Wirbeltier tritt die primäre Virusvermehrung entweder im Knochenmark oder im lymphatischen Gewebe sowie im Gefäßendothel auf. Eine Virusvermehrung im Zentralnervensystem scheint von der Fähigkeit des Virus, die Blut-Hirnschranke zu passieren und Nervenzellen zu infizieren, abzuhängen. Bei Hühnern, Tauben, Enten, Fledermäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Affen kann man durch parenterale Verimpfung kleiner Virusmenge eine inapparent ablaufende Infektion erzeugen, während der das Virus mehrere Tage lang im Blut kreist. In der Natur ist diese Art der Infektion als Quelle des Virus für die Insekten, die als Vektor der Erkrankung dienen, anzusehen.

Nach Inoculation in den Dottersack oder die Chorioallantois vermehren sich diese Viren

auch in embryonierten Hühnereiern. Ferner können sie ohne Schwierigkeiten in Gewebekulturen aus Mäuse-, Enten- oder Hühnerembryonen oder in Zelllinien aus Säugetierzellen vermehrt werden. Außerdem haben Zellstämme aus Zellen von *Aedes albopictus* und *A. aegypti* eine selektive Empfänglichkeit für Viren, die durch Stechmücken übertragen werden, vor allem Arboviren der Gruppe B.

Bei allen bisher untersuchten Arboviren konnte eine Vermehrung im Cytoplasma nachgewiesen werden; sie erwerben eine Hüllmembran durch Sprossung an der Zellwand (Abb. 27-5). Hierbei kann man die Virusvermehrung durch die direkte Beobachtung der cytopathischen Veränderungen und durch Anwendung der virusspezifischen Immunfluoreszenz, ferner durch die Bildung von Virushämagglutinin, das direkt in der Gewebekultur durch den Hämadsorptionstest nachgewiesen wird, verfolgen. Durch Verwendung der Plaquetchnik hat man besser reproduzierbare und empfindlichere Tests mit den Viren der Gruppe A, B und C in Gewebekulturen von Hühnerembryonen bzw. Entennierenzellen, BHK-Zellen oder Vero-Zellen entwickelt. Bei einigen Arboviren wurde eine homotype und heterotype Interferenz sowie eine Beeinflussbarkeit durch Interferon nachgewiesen.

**E. Antigeneigenschaften:** Es lassen sich komplementbindende Antigene und Hämagglutinine präparieren, wobei als Ausgangsmaterial im allgemeinen das Hirn infizierter saugender Mäuse wegen seines geringen Fettgehaltes verwendet wird. Die Hämagglutinine dieser Viren sind Teil des infektiösen Viruspartikels. Die Bindung zwischen Hämagglutinin und Erythrocyt ist irreversibel. Der Erythrocyt-Virus-Komplex ist noch infektiös, kann aber durch den Zusatz von Antiseren neutralisiert werden, was zur Ausbildung von großen Gitterstrukturen führt. Dieses Phänomen, zusammen mit dem Verlust der Infektiosität im alkalischen pH-Bereich, während die hämagglutinierende Fähigkeit bei saurem pH zerstört wird, zeigt, daß die für die Infektiosität und für die Häm-

agglutination verantwortlichen Stellen auf dem Virus unterscheidbar sind.

Einige dieser Viren weisen eine überlappende Antigenität auf, die am einfachsten durch eine Kreuzreaktion mit dem Hämagglutinationshemmungstest aufgezeigt werden kann. Diese Überlappung beruht auf der Gegenwart von einem oder auch von mehreren kreuzreagierenden Antigenen, die außer den stamm-spezifischen Antigenen vorhanden sind. Aus diesem Grunde besitzen Immunsereen, die gegen einen Stamm gerichtet sind, sowohl stamm- als auch gruppenspezifische Antikörper.

Durch Absorption der Immunsereen mit heterologen Viren der gleichen Gruppe kann man weitgehend spezifische Seren erhalten. Diese Antiseren reagieren im Hämagglutinationshemmungstest nur noch mit dem homologen, dagegen nicht mehr mit dem heterologen Stamm. Durch Verwendung derartiger absorbierter Seren wurde die Analyse der komplexen Antigenstruktur einiger Arboviren innerhalb der großen Gruppen sowie die Identifizierung neu isolierter Stämme möglich.

### Pathogenese und Pathologie

Die Pathogenese der menschlichen Erkrankung ist nur unzureichend untersucht, aber in einigen Fällen kann die Erkrankung des experimentell infizierten Tieres als Modell für die menschliche Erkrankung herangezogen werden. So zeigt sich, daß z. B. die Pferdeencephaliden beim Pferd biphasisch verlaufen. In der ersten Krankheitsphase („minor illness“) vermehrt sich das Virus in den nicht-neuralen Geweben und ist drei Tage vor den ersten Anzeichen einer ZNS-Beteiligung im Blut nachweisbar. In der zweiten Phase („major illness“) vermehrt sich das Virus im Gehirn, hierbei werden Zellen geschädigt, zerstört und die Encephalitis wird klinisch apparent. Diese zwei Phasen können streng unterschieden sein oder sich gegenseitig überlappen. Es konnte bisher nicht geklärt werden, ob beim Menschen eine primäre Virusvermehrung im nicht-neuralen

Gewebe stattfindet mit einer sekundären Freisetzung des Virus in den Blutstrom, bevor es das ZNS erreicht. Bei experimentell infizierten Affen konnte dagegen eine Virusvermehrung in nicht-neuralem Gewebe nachgewiesen werden.

Bevor die klinische Erkrankung manifest wird, müssen bestimmte Viruskonzentrationen im Gehirngewebe erreicht werden. Das Ausmaß, in dem sich das Virus im Gehirn vermehrt, wird bei Mäusen sowohl durch genetische (im Sinne der Mendelschen Gesetze) als auch durch andere Faktoren beeinflusst.

Die primären Encephalitiden sind durch Läsionen in allen Teilen des ZNS charakterisiert, die stärksten Veränderungen finden sich in den nasalen Strukturen des Gehirns und in der Großhirnrinde, im geringeren Umfang auch im Rückenmark. Stets erkennt man kleine Hämorrhagien mit perivasculären und meningealen Infiltrationen, die vorwiegend aus Lymphocyten bestehen. Im cerebralen Cortex, in der Kleinhirnrinde, in den Basalganglien, der Pons, der Medulla und in den oberen Rückenmarksabschnitten treten Nervenzelldegenerationen mit Neuronophagien auf; die Purkinje-Zellen des Kleinhirns können zerstört sein. Außerdem können encephalomalacische Herde auftreten; zellfreie Plaques mit einer schwammartigen Struktur, in denen die markhaltigen Fasern, die Dendriten und Axone zerstört sind, lassen sich ebenfalls feststellen. Auch beobachtet man fokale Mikroglia proliferationen. Es sind also nicht nur die Neurone, sondern auch die Zellen des Stützgewebes des ZNS in Mitleidenchaft gezogen.

Obwohl man ausgedehnte Degenerationen der Nervenzellen bei allen Encephalitiden als Folge von Arbovirusinfektionen sieht, kann man doch gewisse Charakteristika einzelner Virusinfektionen feststellen. So sind Läsionen als Folge einer Infektion mit EEE-Virus vor allem im Cortex zu finden, während nach Infektionen mit WEE die basalen Nuclei in erster Linie befallen sind. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei SLE-Virusinfektionen treten vor allem im Hirn-

stamm und Mittelhirn — bevorzugt in der Substantia nigra — auf. Die Bildung schwerer diffuser Läsionen mit herdförmigen Nekrosen nach WEE-, EEE- und SLE-Virusinfektionen können die Ursache für die schweren Dauerschäden nach diesen Infektionen sein. Viele Infektionen durch Zeckenencephalitis-Viren führen zu Veränderungen in den Vorderhornzellen des Rückenmarks, die von bei der Poliomyelitis beobachteten nicht zu unterscheiden sind.

### Klinische Symptome

Die Inkubationszeit der Encephalitiden wird auf 4—21 Tage geschätzt. Die Erkrankungen sind durch einen plötzlichen Beginn mit starken Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Schwindelgefühl und Erbrechen gekennzeichnet, außerdem bestehen allgemeine Schmerzen und ein deutliches Krankheitsgefühl. Innerhalb von 24—48 Std nach Beginn kann sich eine deutliche Schläfrigkeit entwickeln, die bis zur Bewußtlosigkeit fortschreiten kann. Meistens findet sich eine Nackensteife. In schweren Fällen entwickeln sich Verwirrheitssymptome, Dysarthrie, Tremor, Krämpfe und ein Koma. Das Fieber hält etwa 4—10 Tage an. Die Sterblichkeitsrate schwankt bei den meisten Encephalitiden; sie beträgt 2—3 % bei WEE-Infektionen und 50—70 % bei EEE-Infektionen. Bei der japanischen Encephalitis B hat man eine Letalität bei älteren Menschen von 80 % beobachtet. Dauerschäden können auftreten, wobei Verwirrheitssymptome, Persönlichkeitsveränderungen, Paresen, Aphasie und cerebellare Symptome beobachtet werden.

Abortive Infektionen ähneln einer abakteriellen Meningitis und sind schwierig von einer nicht-paralytischen Poliomyelitis zu unterscheiden. In einigen Gegenden scheinen inapparente Infektionen häufig aufzutreten. In Kalifornien, wo sowohl die westliche Pferdeencephalitis (WEE) als auch die St. Louis-Encephalitis (SLE) vorkommen, zeigt die WEE eine Prädilektion für das Kleinkindes- und Kindesalter. In dem gleichen Gebiet tritt die SLE nur selten bei Kleinkindern auf,

obwohl beide Viren durch den gleichen Zwischenwirt (*Culex tarsalis*) übertragen werden.

### Laboratoriumsdiagnose

**A. Isolierung des Virus:** Das Virus tritt nur früh im Infektionsablauf und im allgemeinen vor Einsetzen der Symptome im Blut auf. Am häufigsten kann es aus dem Gehirn bei tödlich verlaufenen Erkrankungen isoliert werden. Derartige Untersuchungsproben sollten unter sterilen Kautelen sobald wie möglich nach dem Exitus entnommen werden. Sie werden zu einer 20 %igen Suspension in 0,75 % Rinderserumalbuminlösung in einer gepufferten Kochsalzlösung verarbeitet, und 0,02 ml werden intracerebral in neugeborene Mäuse verimpft. Man kann auch bebrütete Hühnereier für die Virusisolierung verwenden.

Konnte ein vermehrungsfähiges Agens — frei von Bakterien — aus den Gehirnen der geimpften Mäuse erhalten werden (oder in Hühnerembryonen), so muß dieses Agens durch entsprechende Neutralisation oder Komplementbindung oder Hämagglutinationshemmung mit bekannten Antiseren identifiziert werden. Um das Hämagglutinin von Arboviren nachzuweisen, muß man Erythrocyten von 1 Tag alten Küken oder — wie man kürzlich festgestellt hat — Erythrocyten von Gänsen benutzen. Ein modifizierter Ouchterlony-Agargeldiffusionstest, bei dem das Prinzip der Doppeldiffusion (Hirnextrakt gegen bekannte Antikörper) angewendet wird, wurde zur raschen Identifizierung einiger Encephalitisviren — vor allem der B-Gruppe und der California-Gruppe — angegeben.

**B. Serologie:** Innerhalb weniger Tage nach Krankheitsbeginn sind sowohl neutralisierende als hämagglutinationshemmende Antikörper nachweisbar; die komplementbindenden Antikörper bilden sich dagegen später. Die im Neutralisationstest und — wahrscheinlich — auch die im Hämagglutinationshemmungstest nachweisbaren Antikörper bleiben jahrelang, wenn nicht lebens-

länglich bestehen, während die in der KBR gefundenen Antikörper innerhalb von zwei bis fünf Jahren nicht mehr nachgewiesen werden können.

Der einfachste serodiagnostische Test bei derartigen Erkrankungen ist der Hämagglutinationshemmungstest, aber hierdurch wird im wesentlichen die Gruppe und weniger das einzelne ätiologisch verantwortliche Virus identifiziert. Verwendet man Erythrocyten von erwachsenen Gänsen und nicht von frisch geschlüpften Küken, so muß das zu untersuchende Serum zuerst mit Gänseerythrocyten gemischt werden, um das in menschlichen und anderen Seren vorhandene unspezifische Hämagglutinin zu absorbieren. In gleicher Weise wie bei anderen Infektionen ist es auch hier erforderlich, während der Infektion einen Anstieg der spezifischen Antikörper festzustellen, um eine Diagnose zu ermöglichen. Aus diesem Grund muß die erste Serumentnahme sobald wie möglich nach Beginn der Erkrankung und die zweite Entnahme etwa 2—3 Wochen später erfolgen. Beide Serumentnahmen müssen in dem gleichen serologischen Test untersucht werden. Die innerhalb der Gruppen A und B vorhandenen serologischen Kreuzreaktionen müssen bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden. So können nach einmaliger Infektion mit einem Virus dieser Gruppe auch Antikörper gegen andere Viren auftreten. Diese gruppenspezifischen Antikörper weisen im allgemeinen einen niedrigeren Titer als die typenspezifischen auf und sind damit meist leicht als solche zu erkennen. Die serologische Diagnose kann schwierig werden, wenn Epidemien in Endemiegebieten auftreten oder wenn eine Erkrankung bei einem Menschen auftritt, der früher durch ein nahe verwandtes Arbovirus infiziert wurde. Unter diesen Umständen kann eine endgültige ätiologische Diagnose unmöglich werden. Die Spezifität der Antikörper im Hinblick auf das ätiologisch verantwortliche Virus nimmt in der Reihenfolge neutralisierender Antikörper, komplementbindender Antikörper und hämagglutinationshemmender Antikörper ab.

### **Immunität**

Man nimmt an, daß die Immunität nach einer einzigen Infektion dauerhaft ist. In Endemiegebieten kann man eine Immunität als Folge inapparenter Infektionen erwerben. Die Häufigkeit von Menschen mit Antikörpern gegen die lokal verbreiteten Arboviren nimmt mit zunehmendem Alter zu.

Versuche zu einer Immunisierung mit Totvaccinen aus Mäusehirn oder Hühnerembryonen haben beim Menschen noch nicht zu eindeutigen Resultaten geführt. Zum Schutz von Pferden ist eine wirksame Vaccine gegen das Virus der östlichen und westlichen Pferdeencephalitis entwickelt worden. Wirksame Impfstoffe zur Verhütung dieser Erkrankungen beim Menschen stehen gegenwärtig nicht zur Verfügung.

Gegen Infektionen mit dem Virus der Venezuela-Pferdeencephalitis (VEE) steht ein sehr guter, aus abgeschwächten Viren bestehender Impfstoff zur Verfügung, der zur Unterbrechung der Epidemien bei Pferden und auch zum Schutz von Laboratoriumspersonal bei der Arbeit mit diesem Virus eingesetzt werden kann. Die Morbidität der Pferde ist nach Verabreichung dieses Impfstoffes vernachlässigenswert, während sie bei der Anwendung beim Menschen etwa 30 % beträgt (Fieber, Influenza-ähnliche Symptome). Serologisch-epidemiologische Untersuchungen mit einer Lebend-Vaccine gegen die japanische B-Encephalitis verlaufen zur Zeit offenbar recht erfolgversprechend.

Da verschiedene Virusarten einer Arbovirusgruppe gemeinsame Antigene besitzen, kann die Antikörperbildung bei einer Immunisierung (oder Infektion) durch ein Virus dieser Gruppe durch frühere Exposition gegenüber anderen Viren dieser Gruppe modifiziert werden. Im allgemeinen ist die homologe Reaktion stärker als die kreuzreagierenden Reaktionen. Inoculiert man Tieren wiederholt ein Virus der Gruppe A oder B, so verleiht man den Tieren auch einen Schutz gegen andere Viren der gleichen Gruppe. Das ist vor allem dann nachweisbar, wenn die spätere Belastungsinoculation durch eine periphere Injektion erfolgt.

### **Behandlung**

Es gibt keine allgemein anerkannte spezifische Behandlung. In Tierexperimenten erwies sich ein Hyperimmunserum dann als unwirksam, wenn es nach Einsetzen der Symptome verabreicht wurde. Verabreichte man es dagegen 1—2 Tage nach Eindringen des Virus, bevor sich jedoch Encephalitisymptome bemerkbar machten, so konnte der tödliche Ausgang der Infektion hierdurch verhindert werden.

### **Epidemiologie**

Bei schwer verlaufenden, durch Encephalitisviren hervorgerufenen Epidemien kann die Erkrankungsrate etwa 1—3 pro 1 000 betragen. Während der großen, 1966 in Dallas (Bevölkerung 1,0 Million) abgelaufenen Epidemie der St. Louis-Encephalitis wurden 545 Erkrankungsfälle gemeldet (darunter befanden sich 145 — 27 % — durch entsprechende Laboratoriumsuntersuchungen bestätigte Erkrankungen, ferner 15 Todesfälle). Die Befallsrate der Gesamtbevölkerung betrug 15 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner, die Letalität 10 %. Todesfälle wurden ausschließlich bei über 45jährigen Menschen registriert.

Die meisten Arbovirusinfektionen treten ausschließlich bei Säugetieren oder Vögeln auf, der Mensch ist hier nur als zufälliger Wirt anzusehen. Man kann die Viren aus Mücken und Zecken isolieren, die als Reservoir der Infektion dienen.

Die Epidemiologie der durch Arthropoden übertragenen Encephalitiden muß die Verbreitung und Erhaltung dieser Virusarten in der Natur auch in Abwesenheit des Menschen erklären. Das Virus wird von den infizierten Tieren durch den Biß eines als Vektor dienenden Arthropoden auf andere Tiere übertragen. Bei Zecken kann das Virus von der einen Generation auf die nächste transovariell weitergegeben werden, und in diesen Fällen dienen die Zecken sowohl als echtes Reservoir der Viren und auch als ihre Überträger. In den Tropen, wo die Stechmückenpopulationen während des ganzen

Jahres vorhanden sind, läuft der *Cyclus* zwischen den als Reservoir dienenden Tieren und den Stekmücken kontinuierlich ab.

Bisher konnte nicht geklärt werden, warum Arboviren nur in bestimmten geographischen Gebieten stets vorhanden sind. Es ist z. B. unklar, ob ein bestimmtes Virus in jedem Jahr neu von außen eingeschleppt wird, z. B. durch Vögel, die aus tropischen oder subtropischen Gebieten einwandern, oder ob das Virus in dem jeweiligen Gebiet irgendwie überwintert. Man könnte sich einen verhältnismäßig einfachen Mechanismus der Überwinterung in Form der den Winter überlebenden Mücken vorstellen, die die Vögel bei ihrem Erscheinen im Frühjahr dann erneut infizieren und dadurch jedes Jahr zu einem einfachen Vogel-Mücken-Cyclus führen können. Es ist auch denkbar, daß das Virus während dieser Jahreszeit in Säugetieren oder Arthropoden latent bleibt. Mehrere Monate nach der Infektion von Vögeln und Fledermäusen mit verschiedenen Arboviren konnte Virus isoliert werden, auch wenn sie bereits Serumantikörper gebildet hatten. Die tatsächliche Bedeutung von Kaltblütern (Schlangen, Schildkröten, Eidechsen, Alligatoren, Frösche) für die Ökologie bestimmter Arboviren konnte jedoch nicht hinreichend geklärt werden. Wildlebende Nagetiere sind offenbar das Reservoir von VEE. Wenn dieses Virus in einem Gebiet einmal vorhanden ist, ist seine Beseitigung aus diesem Grund sehr schwierig (siehe unten).

Bei Schlangen, denen WEE inoculiert worden war, konnte im folgenden Frühjahr im Blut zirkulierendes Virus in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden. Normale Mücken konnten durch Füttern an diesen Schlangen nach der Überwinterung infiziert werden und dann das Virus wiederum auf Hühner übertragen. Diese Angaben zeigen einen möglichen Mechanismus der Überwinterung von Arboviren, vor allem da kürzlich Viren von wildlebenden Schlangen isoliert werden konnten.

**A. Serologische Epidemiologie:** Untersuchungen über die Verbreitung von Antikörpern in der normalen Bevölkerung haben ge-

zeigt, daß in Endemiegebieten fast die gesamte Bevölkerung infiziert worden war und daß der größte Teil dieser Infektionen asymptomatisch verlief. Diese Angaben treffen für die japanische B-Encephalitis in Japan, Korea und auf Okinawa zu. Größere Epidemien traten unter der eingeborenen Bevölkerung in Korea nicht auf, obwohl gelegentliche Erkrankungen bei den dort stationierten Amerikanern beobachtet wurden. Auch bei Haustieren (Schweine, Kühe und Pferde) verläuft ein großer Teil der Infektionen inapparent. Ähnliche Relationen zwischen Infektionen und Erkrankungszahlen wurden auch bei anderen Arbovirusinfektionen beobachtet.

Bei der 1964 in Houston abgelaufenen Epidemie von St. Louis-Encephalitis (712 Erkrankungen wurden gemeldet) beobachtete man bei entsprechenden Untersuchungen willkürlich ausgewählter Bewohner der Stadt eine Rate inapparenter Infektionen von 8 %. Untersuchte man dagegen Bewohner jener Stadtviertel, wo die meisten Erkrankungsfälle auftraten, so betrug dieser Anteil 34 %. Die relative Anzahl Erkrankter, gemessen an der Gesamtzahl Infizierter, war jedoch in beiden Fällen gleich. Natürlich müssen infizierte Stechmücken vorhanden sein, bevor Infektionen bei Menschen auftreten können, wobei allerdings sozio-ökonomische Faktoren (Aufenthalt außerhalb des Hauses, Fliegengitter, Belüftungsanlagen) das Ausmaß der Exposition einzelner Bevölkerungsgruppen gegenüber diesen Virusträgern bestimmen. In jenen Stadtteilen, in denen man von Beginn des Frühjahrs bis zum Herbst des Jahres zur Kontrolle der Pest eine intensive Untersuchung der Mücken durchgeführt hatte, fand man keinen Anhalt für eine Infektion dieser Tiere, obwohl diese Stadtteile inmitten des Epidemiegebietes der St. Louis-Encephalitis lagen. Antikörper konnten bei vielen Hühnern und auch bei wildlebenden Vögeln — vor allem bei Spatzen — in der Umgebung von Houston nachgewiesen werden.

In Endemiegebieten, wie z. B. Kalifornien, werden 11 % der Kinder mit diaplacental übertragenen Antikörpern gegen WEE ge-

boren, und 27 % besitzen Antikörper gegen SLE. Zwischen der Länge des Aufenthaltes der Mutter in diesem Endemiegebiet und dem Erwerb von Antikörpern gegen die Erreger besteht eine direkte Beziehung.

**B. Durch Mücken übertragene Encephalitiden:** Es kommt zu einer Infektion des Menschen, wenn Mücken wie *Culex tarsalis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens* oder *Culex triaeniorhynchus* (Japan) oder auch andere Arthropoden zuerst ein infiziertes Tier und danach einen Menschen stechen.

Die Erreger der Pferdeencephalitiden, WEE, VEE und EEE, werden durch Stechmücken der Gattung *Culex* auf Pferde oder Menschen übertragen; Ausgang ist ein Stechmücke-Wildvogel-Stechmücke-Cyclus. Pferde — und auch der Mensch — werden hierbei nur am Rande berührt und sind für die Aufrechterhaltung des Virus in der Natur ohne Bedeutung. Wenn Encephalitiden bei Menschen in Zusammenhang mit einer Krankheitshäufung bei Pferden auftreten, so sollten Ärzte und der öffentliche Gesundheitsdienst stets an eine beginnende Arbovirus-Epidemie denken. Erkrankungsfälle bei Pferden treten häufig bis zu zwei Wochen vor den ersten Erkrankungen bei Menschen auf. VEE und EEE verlaufen bei Pferden im allgemeinen schwer, bis zu 90 % der Tiere sterben innerhalb der ersten zwei Tage. WEE ist im Gegensatz hierzu meist nicht mit einer so hohen Todesrate begleitet. Außer bei Pferden kann EEE auch bei Ziervögeln, wie z. B. Fasanen, Pekingenten, Rebhühnern, epidemische Krankheitshäufungen verursachen. Auch bei Infektionen mit SLE und JBE-Viren beobachtet man den Stechmücke-Wildvogel-Stechmücke-Cyclus, obwohl — vor allem bei dem letzteren Virus — auch Schweine als Viruswirt in Betracht kommen. Die Stechmücken bleiben lebenslänglich (mehrere Wochen bis Monate) infektiös. Lediglich das Weibchen saugt Blut, nimmt dabei das Virus auf und überträgt es auf andere Wirte.

Bei zahlreichen Arboviren wurde der Vermehrungszyclus in der Mücke untersucht. Die Zellen des mittleren Darmabschnittes

sind als Stelle der primären Virusvermehrung anzusehen. Hiernach kommt es zu einer Virämie und schließlich zum Eindringen des Virus in verschiedene Organe, vor allem die Speicheldrüsen und das Nervensystem, wo eine sekundäre Virusvermehrung auftritt. Der Arthropode zeigt während der ganzen Virusvermehrung keine Krankheitssymptome.

Eine Arbovirusinfektion bei insektenfressenden Fledermäusen verursacht eine Virämie, die etwa 6—12 Tage dauert, ohne daß die Tiere irgendwelche Krankheitssymptome oder pathologische Veränderungen zeigen. Bei diesen Fledermäusen entwickelt sich dann eine Virämie und sobald die Viruskonzentration hoch genug ist, kann die infizierte Fledermaus wiederum als Infektionsquelle für andere Mücken dienen, die die Infektion auf Hühner sowie auf weitere Fledermäuse übertragen können.

In der Natur leben die Mücken mit den Fledermäusen in einer engen Gemeinschaft, nicht nur im Sommer tagsüber auf den Rastplätzen, sondern auch bei der Überwinterung. In einem Experiment, das die Bedingungen einer Hibernation von Fledermäusen in Höhlen imitierte, waren die Mücken unter bestimmten Voraussetzungen in der Lage, das Virus auf die Fledermäuse zu übertragen. Hierzu mußten sie eine entsprechende externe Inkubationszeit bei 27° C vor der Senkung der Temperatur durchmachen. Die hierbei infizierten Fledermäuse zeigten ohne Auftreten einer Virämie eine latente Infektion, die drei Monate lang bei 10° C unter diesen imitierten Überwinterungsbedingungen nachweisbar war. Unmittelbar nachdem man die Fledermäuse in eine normale Raumtemperatur zurückgebracht hatte, konnte kein Virus nachgewiesen werden; aber drei Tage später fand sich bei diesen Tieren eine Virämie. Die nach der Hibernation bei den Tieren festgestellten Virustiter lagen über dem zur Infektion von Mücken erforderlichen Minimalwert. Dieser Mücke-Fledermaus-Mücke-Cyclus kann somit vielleicht auch als ein Mechanismus für die Überwinterung einiger Arboviren angesehen werden.

### C. Durch Zecken übertragene Encephalitiden:

1. Russische Frühjahrs-Sommer-Encephalitis: Diese Erkrankung tritt hauptsächlich im Frühsommer, vor allem bei erwachsenen Männern auf, die mit der Zecke *Ixodes persulcatus* oder *Ixodus ricinus* in verwilderten Wäldern in Berührung gekommen sind. Zecken können in jedem Stadium ihrer Metamorphose infiziert werden und das Virus anschließend transovariell übertragen. Man nimmt an, daß das Virus in der Zecke oder in Wirbeltieren (Igel, Haselmäuse, Fledermäuse) überwintert. Das Virus wird mit der Milch infizierter Ziegen über einen langen Zeitraum ausgeschieden und die Infektion kann durch den Genuß unpasteurisierter Ziegenmilch auf den Menschen übertragen werden. Charakteristisch für diese Erkrankung ist eine Beteiligung der bulbären oder cervicalen Abschnitte des Rückenmarks und die Ausbildung von ascendierenden Lähmungen oder Hemiparesen; das Auftreten von Restlähmungen nach einer Infektion ist nicht selten.

2. Louping ill: Diese Erkrankung der Schafe in Schottland und im nördlichen England wird durch die Zecke *Ixodes ricinus* übertragen. Gelegentlich kann auch der Mensch infiziert werden.

3. Zeckenencephalitis (zentraleuropäische oder biphasische Meningoencephalitis, Frühsummer-Meningoencephalitis): Dieses Virus (oder eng miteinander verwandte Virusstämme) sind mit dem RSSE- und dem „louping ill“-Virus verwandt. Typische Erkrankungsfälle zeigen einen biphasischen Verlauf, wobei die erste Phase einem uncharakteristischen fieberhaften Infekt und die zweite Phase einer Meningoencephalitis mit oder ohne Paresen gleicht.

4. Kyasanur-Waldkrankheit: Diese in Indien auftretende hämorrhagische Erkrankung zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit dem hämorrhagischen Fieber von Omsk; beide Erkrankungen werden durch Viren der Gruppe der russischen Frühjahrs-Sommer-Encephalitis verursacht. In den südlichen Teilen Indiens können gelegentlich verschie-

dene Affenarten (*Presbytis entellus*, *Macaca radiata*) durch diese Erreger natürlich infiziert werden. Bei experimentell infizierten Affen, die sich in der Lactationsperiode befanden, konnte eine Virusausscheidung mit der Milch während der Virämie nachgewiesen werden. Die Infektion wird durch die Milch auf die saugende Nachkommenschaft übertragen.

5. Powassan-Encephalitis: Dieses durch Zecken übertragene Virus gehört ebenfalls zur Gruppe der russischen Frühjahrs-Sommer-Encephalitis. Das erste Virus dieser Gruppe, das in Nordamerika gefunden wurde, konnte 1958 in Kanada isoliert werden; doch sind weitere Erkrankungsfälle nicht berichtet worden. Entsprechende serologisch-epidemiologische Untersuchungen bei Menschen blieben ohne eindeutige Befunde.

Jedes Virus ist auf ein bestimmtes Gebiet begrenzt. Man hat angenommen, daß diese Viren auf eine gemeinsame Vorstufe zurückgehen und dann an verschiedene Gegenden der Welt adaptiert wurden, wobei jedes Virus seinen speziellen Arthropoden als Überträger und sein eigenes tierisches Reservoir besitzt. Auf der anderen Seite ist es möglich, ein Virus aus einem bestimmten Gebiet herauszuhalten, da das hier verbreitete lokale Virus eine Immunität in der Bevölkerung aufgebaut hat, die wegen der überlappenden serologischen Reaktionen auch gegen andere Viren schützt. Hierdurch wird vielleicht der Mittlere Osten, wo West Nile-Fieber vorherrscht, aus dem Verbreitungsgebiet der japanischen B-Encephalitis ausgespart.

Ähnliche Verhältnisse kann man auch im Gebiet der Karibischen See antreffen, wo die Dengue eine allgemein verbreitete Infektion ist und wo die Antikörper gegen die Dengueviren einen Schutz gegen das Gelbfieber- oder SLE-Virus bieten. Dies mag die Ursache dafür sein, daß das Gelbfieber-Virus in Indien niemals Fuß fassen konnte.

Ein gemeinsames Auftreten von Gelbfieber und Dengue wurde jedoch auch in einzelnen Gebieten beobachtet. Da bei der Übertragung dieser Erkrankungen häufig die gleichen Stechmückenarten beteiligt sind, kann

vielleicht auch eine Interferenz die Insekten an der gleichzeitigen Übertragung beider Erkrankungen hindern.

### Kontrolle

Eine biologische Kontrolle der als natürliche Wirte dieser Viren dienenden Wirbeltiere — vor allem der Vögel — ist praktisch unmöglich. Die wirksamste Kontrolle besteht deshalb in einer Bekämpfung der als Überträger dienenden Insekten. Da die Virämie in dem Wirbeltier meist nur recht kurzdauernd ist (3 bis 6 Tage bei SLE-Infektionen der Vögel), kann jede Bekämpfung der Vektoren zu dieser Zeit zu einer Unterbrechung des Infektionscyclus führen. Während der 1966 in Dallas ablaufenden SLE-Epidemie wurden kleine Mengen hochkonzentrierter Insecticide vom Flugzeug aus in der gesamten Umgebung aberegnet. Hierdurch wurde eine deutliche Senkung der Anzahl infizierter Insekten erzielt.

Die Anwendung von Impfstoffen aus inaktivierten Viren brachte bisher keinen deutlichen Erfolg, wenn man auch anfänglich recht ermutigende Ergebnisse bei ihrer Anwendung bei japanischen Kindern gesehen hatte. Zur Zeit werden ausgedehnte Feldversuche mit einem neuen Lebendimpfstoff gegen die japanische B-Encephalitis durchgeführt. Die Entwicklung anderer Impfstoffe aus abgeschwächten Viren durch fortlaufende Passagen in verschiedenartigen Zellkulturen befindet sich noch im Entwicklungsstadium und gegenwärtig steht — mit Ausnahme der Venezuela-Pferdeencephalitis — kein Impfstoff aus abgeschwächten Viren zur Anwendung beim Menschen zur Verfügung. Eine abgeschwächte Variante des WEE-Virus hat bei Pferden zur Ausbildung hoher Antikörpertiter geführt und kann wohl als sicher angesehen werden. Diese abgeschwächten Virusstämme haben jedoch bei weiteren Passagen in Tieren zur Ausbildung virulenter Mutanten geführt.

## Venezuela-Pferdeencephalitis

Die Venezuela-Pferdeencephalitis (VEE) ist eine durch Stechmücken übertragene Virus-erkrankung, die sich bei Pferden vor allem als Encephalitis äußert, beim Menschen dagegen als uncharakteristische fieberhafte Erkrankung.

### Eigenschaften des Virus

VEE, ein RNS-haltiges Virus, gehört zur Gruppe der Arboviren und wird durch Äther und durch Desoxycholat rasch inaktiviert. Die Virionen haben einen Durchmesser von 60—75 nm und sind aus einer Lipoproteidhaltigen Hüllmembran und einem sphärischen Innenkörper (Nucleoid) mit einem Durchmesser von 30—40 nm zusammengesetzt. Das Virus ist relativ Hitze-labil und muß zur Konservierung in einem Medium, das zumindest 0,75 % Protein enthält, aufbewahrt werden. VEE ist mit den Mucambo- und Pixuna- und dem EEE-Virus nahe verwandt. Die gegen VEE immunen Tiere besitzen eine erhöhte Resistenz gegen EEE-Infektion, umgekehrt trifft das dagegen nicht im gleichen Umfang zu. Nach experimenteller Infektion tötet VEE Mäuse, Meerschweinchen, Hamster und Eintagsküken; das Virus wird in den Faeces, Urin und in den Nasensekreten dieser Tiere ausgeschieden. VEE-Virus ist cytopathogen für Babyhamster-Nierenzellen (BHK-Zellen), HeLa-, Entenembryo-, Vero- und Hühnerembryonalzellkulturen.

### Klinische Befunde

Nach einer Inkubationszeit von 24 bis 72 Std zeigen etwa die Hälfte der infizierten Pferde Symptome von seiten des Zentralnervensystems, während bei den restlichen Tieren nur ein uncharakteristisches Fieber besteht. Zu den Symptomen gehören hohes Fieber, Abgeschlagenheit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. In den nicht tödlich endenden Fällen geht das Fieber zurück und die Erholung setzt verzögert ein. In den tödlich endenden Erkrankungsfällen bleibt das Fieber dagegen bestehen, eine all-

gemeine Müdigkeit setzt ein, das Pferd zeigt Gleichgewichtsstörungen; der Tod tritt in 2 bis 4 Tagen ein.

Die Erkrankung des Menschen ist dagegen bei etwa 97 % der Patienten Influenza-ähnlich; man beobachtet hohes Fieber, Kopfschmerzen und schwere Myalgien, die Erholung ist häufig verzögert. Bei etwa 3 % der Infizierten besteht ein encephalitisches Bild. Die Letalität wird mit etwa 0,5 % angegeben, die vor allem junge Menschen mit neurologischen Symptomen betrifft. Sowohl beim Mensch als auch beim Pferd beobachtet man im übrigen eine Leukopenie.

### Laboratoriumsdiagnose

Das Virus kann aus Blut, Serum, Nasopharyngealflüssigkeit und gelegentlich aus dem, in der akuten Krankheitsphase entnommenen Liquor isoliert werden. Aus anderem Untersuchungsmaterial kann das Virus auch während eines längeren Zeitraums isoliert werden (Knochenmark, Leber, Milz, Lymphknoten). Die Isolierung erfolgt im allgemeinen durch intracerebrale Inoculation saugender Mäuse. Zur raschen Isolierung und Identifizierung hat sich auch die Verimpfung des Untersuchungsmaterials in Zellkulturen bewährt. Die Antikörperbildung gleicht den Beobachtungen bei anderen Arbovirus-Infektionen. Frühzeitig treten neutralisierende und hämagglutinationshemmende Antikörper auf, die auch persistieren, während die in der KBR nachweisbaren Antikörper erst 2 bis 3 Wochen nach Beginn der Erkrankung auftreten und in den folgenden 2 bis 5 Jahren wieder verschwinden. Die Spezifität der serologischen Tests nimmt in der Reihenfolge Neutralisationstest, Komplementbindungsreaktion, Hämagglutinationshemmungstest ab. Bei der zuletzt genannten Reaktion finden sich deutliche Kreuzreaktionen mit anderen Viren der Gruppe A, die homologen Antikörpertiter sind jedoch höher als die heterologen.

### Epidemiologie

Am natürlichen Cyclus von VEE sind wahrscheinlich Säuger und Stechmücken betei-

ligt, obwohl eine Übertragung durch engen Kontakt offenbar auch möglich ist. Vögel und Fledermäuse sind für dieses Virus auch empfänglich; zur Beurteilung der relativen Bedeutung dieser Tiere für die Aufrechterhaltung des Viruscyclus in der Natur liegen jedoch keine ausreichenden Befunde vor. Der Mensch wird nur gelegentlich in diesen Cyclus einbezogen.

Nach den ersten Berichten über VEE aus Venezuela im Jahr 1936, trat die Erkrankung anschließend auch in Panama und Mexiko auf. 1971 trat eine schwere Epidemie entlang der Grenze zwischen Texas und Mexiko auf, bei der mehrere Tausend Todesfälle bei Pferden und mehrere Hundert menschliche Erkrankungen auftraten. VEE tritt auch herdförmig in Florida auf, wo das Virus in Nagetieren endemisch verbreitet ist.

### Kontrolle

Eine Immunisierung der Pferde mit einem aus abgeschwächten Viren bestehenden Impfstoff zusammen mit einer Moskitobekämpfung (siehe S. 529) kann die Ausbreitung der Erkrankung verhindern. Außerdem sind strenge Quarantänemaßnahmen beim Transport von Pferden in VEE-freie Gebiete erforderlich. Trotz der recht hohen Morbiditätsrate (30—40 %) dieses Impfvirus beim Menschen (Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen), wird die Schutzimpfung des Laboratoriumspersonals, das mit der Isolierung des Virus beschäftigt ist, empfohlen.

### California-Encephalitis

In der California-Gruppe faßt man 11 eng miteinander verwandte, in ihrer Antigenität jedoch verschiedene Virusarten zusammen. 8 dieser 11 Viren wurden in den USA gefunden: California-Encephalitis-Virus, La Crosse-Virus, Trivittatus-Virus, Jamestown-Canyon-Virus, Keyston-Virus, Snowshoe-Hare-Virus, Jerry-Slough-Virus und San Angelo-Virus. In anderen Gebieten der Erde

wurden folgende Viren isoliert: Melao-Virus (Trinidad und Brasilien), Tahyna-Virus (Tschechoslowakei, Jugoslawien) und Lumbo-Virus (Mozambique). Kürzlich wurde festgestellt, daß die California-Gruppe Teil eines größeren Komplexes von Viren, der Bunyamwera-Gruppe, ist; die Verwandtschaft wurde durch Kreuzreaktionen bei Neutralisations- und Hämagglutinationstests sowie bei Komplementbindungsreaktionen festgestellt.

### **Eigenschaften der California-Gruppe**

Die Virionen sind rundlich gestaltet und besitzen einen Durchmesser von 80—100 nm, sie werden durch Natriumdesoxycholat und Äther inaktiviert. Hämagglutinine sind bei diesen Viren nur mit Schwierigkeiten nachweisbar. Am erfolgreichsten war bei den meisten Viren dieser Gruppe die Verwendung einer „spinner“-Gewebekultur oder die Ultraschall- oder Trypsinbehandlung (allein oder gemeinsam) von Antigenen aus Mäusehirn. Alle Viren der California-Gruppe sind pathogen für saugende Mäuse und Hamster sowie für eine Vielzahl von Zellkulturen.

### **Klinische Befunde und Diagnose**

Der Beginn einer Encephalitis nach Infektion mit dem California-Encephalitis-Virus ist meist abrupt; im typischen Fall bestehen starke Stirnkopfschmerzen, denen ein Fieberanstieg auf 38,3° C bis 40,6° C vorangeht. Außerdem können Erbrechen, Lethargie und fokale oder generalisierte hirnorganische Anfälle auftreten. Weniger häufig findet man ausschließlich eine abakterielle Meningitis mit Nackensteife.

Häufig läßt sich eine Leukocytose aus polymorphkernigen Leukocyten nachweisen, wobei im peripheren Blutbild Leukocytenzahlen bis 29 000/mm<sup>3</sup> gefunden werden können. Im Liquor besteht eine Pleocytose, die vorwiegend lymphocytär ist (30—1000 Zellen/mm<sup>3</sup>, meist etwa 250 Zellen/mm<sup>3</sup>). Der Serumproteinspiegel ist leicht erhöht, während der Glucosegehalt des Serums im Bereich der Norm liegt. Im EEG findet man

das Bild einer allgemeinen Dysfunktion mit langsamen Wellen hoher Amplitude.

Bei histopathologischer Untersuchung lassen sich Nervenzelldegenerationen und herdförmige Entzündungsherde mit einigen perivaskulären Infiltraten und Ödemen im cerebralen Cortex und in den Meningen nachweisen. Deutliche neurologische Dauerschäden wurden bisher nicht beobachtet, doch bleiben EEG-Veränderungen bei schweren Krankheitsfällen mindestens 1—2 Jahre bestehen.

Eine serologische Bestätigung der Diagnose durch HHT, NT oder KBR ist bei allen Verdachtsfällen erforderlich.

### **Epidemiologie**

Das erste Virus dieser Gruppe, das California-Encephalitis-Virus, wurde 1943 aus Stechmücken in Kalifornien isoliert. Größere Ausbrüche wurden jedoch erstmals 1964 beobachtet und näher untersucht. Den Anlaß hierzu gab eine erneute Isolierung des Virus aus dem Gehirn eines vierjährigen Kindes, das in La Crosse/Wisconsin nach einer Meningoencephalitis gestorben war. Laboratoriumsuntersuchungen unter Verwendung dieses La-Crosse-Antigens sind offensichtlich empfindlicher zum Nachweis von Antikörpern bei Infektionen des Menschen als die Antigene anderer Stämme. Die Beobachtung kann auf einer größeren Avidität dieses Antigens für humorale Antikörper beruhen oder man muß annehmen, daß dieser Stamm der wesentliche Infektionserreger dieser Virusarten für den Menschen ist.

Erkrankungen treten vor allem von Ende Juli bis Anfang September in ländlichen Gegenden vor allem am oberen Mississippi und Ohio (Indiana, Wisconsin, Ohio) auf; vereinzelte Fälle wurden auch aus North Carolina, Minnesota, Iowa, New York, Florida und aus Louisiana berichtet. Klinisch manifeste Erkrankungen traten ausschließlich bei Personen unter 21 Jahren auf, die Mehrzahl der Fälle war zwischen 4 und 14 Jahren alt. Nach den zur Verfügung stehenden ökologischen Befunden scheint die Infektion zwi-

schen verschiedenen, vorwiegend in Wäldern vorkommenden Stechmücken und kleinen Säugern (Eichhörnchen, Kaninchen) übertragen zu werden. Die Infektion des Menschen ist nur ein Nebenweg, sie tritt vor allem in ländlichen Gebieten bei Kontakt mit dem natürlichen Infektionscyclus auf.

## West Nile-Fieber

West Nile-Fieber ist eine akute, milde, fieberhafte Erkrankung, die mit einer Lymphadenopathie und einem Exanthem einhergeht und die im Vorderen Orient, in tropischen und subtropischen Gebieten Afrikas und im südwestlichen Asien auftritt.

### Eigenschaften des Virus

Das Virus besitzt die Eigenschaften der übrigen Arboviren der Gruppe B. Es vermehrt sich im Hühnerembryo und in Gewebekulturen, wobei es Plaques auf einschichtigen Zellkulturen unter Agar bildet.

### Klinische Befunde

Das Virus wird durch den Stich einer Mücke der Gattung *Culex* übertragen. Der Erreger führt zu einer Virämie und einer generalisierten Infektion, die durch eine Lymphadenopathie gekennzeichnet ist und gelegentlich von einem maculo-papulösen Exanthem begleitet wird. Selten kann es auch einmal zu einer vorübergehenden meningealen Reizung während des akuten Krankheitsstadiums kommen. Bei alten Menschen, die eine verlangsamte und erniedrigte Antikörperbildung zeigen, kann dieser Erreger auch einmal zu einer tödlich endenden Encephalitis führen.

### Laboratoriumsdiagnose

Zur Isolierung des Virus wird Blut im akuten Stadium der Infektion entnommen. Zur Durchführung serologischer Teste muß die erste Blutprobe so früh wie möglich im

Krankheitsablauf entnommen werden, während die zweite etwa 2—3 Wochen später gesammelt wird. Sowohl der Neutralisationstest, der Hämagglutinationshemmungstest als auch die Komplementbindungsreaktion können zum Nachweis der Antikörper verwendet werden. In den während der Rekonvaleszenz entnommenen Blutproben findet man in der Komplementbindungsreaktion im allgemeinen Titer von 1:32 bis 1:128. Die Antikörper bleiben in dieser Titerhöhe etwa drei Monate lang nachweisbar und fallen dann langsam in den nächsten zwei Jahren auf niedrigere Titerwerte ab. Die homologen neutralisierenden Antikörper steigen etwas langsamer an, erreichen ihre höchste Titerhöhe nach etwa vier Monaten und bleiben etwa zwei Jahre lang in dieser Titerhöhe bestehen. Während der Rekonvaleszenz entwickeln sich heterologe komplementbindende und neutralisierende Antikörper gegen die Viren der japanischen B-Encephalitis und der St. Louis-Encephalitis, die Mitglieder der gleichen Virusgruppe sind.

### Immunität

Es kommt offenbar nur ein Antigentyp des West-Nile-Virus vor; die Immunität gegen dieses Virus hält lebenslänglich an. Mütterliche Antikörper werden diaplacentar auf die Neugeborenen übertragen und innerhalb der ersten 6 Lebensmonate abgebaut. Sensibilisiert man aber Freiwillige zuerst durch eine milde verlaufende West Nile-Infektion und verabreicht danach die aus abgetöteten Viren bestehende Vaccine gegen das Virus der japanischen B-Encephalitis, so bilden sich hohe Titer neutralisierender Antikörper gegen das Virus der japanischen B-Encephalitis und niedrige Titer gegen die verwandten Arboviren der Gruppe B.

### Epidemiologie

West Nile-Fieber scheint auf den Mittleren Osten beschränkt zu sein, tritt endemisch in Ägypten und epidemisch in Israel auf. Antikörper gegen den Erreger konnte man jedoch

bei Erwachsenen in Afrika, Indien und in Korea nachweisen. Die Befallsrate ist in einer nicht immunen Bevölkerung sehr hoch, auch abortive und inapparente Infektionen treten auf. In einigen Gebieten, wie z.B. in Kairo, herrschen die inapparenten Infektionen vor, wo über 70 % der Einwohner im Alter von vier Jahren und älter neutralisierende und komplementbindende Antikörper gegen dieses Virus besitzen.

Diese Sommerkrankheit tritt in ländlichen Gebieten häufiger als in Städten auf. Aus *Culex* konnte bei verschiedenen Gelegenheiten während epidemischer Häufungen von Erkrankungen dieses Virus isoliert werden. Die Mücken sind auch im Laboratorium infizierbar; nach einer externen Inkubationszeit von 1—3 Wochen können sie die Erkrankung übertragen.

Auch Zecken können als Reservoir und als Überträger des West Nile-Fiebers von Bedeutung sein. Nymphen der Zecke *Ornithodoros moubata* können durch Saugen an Mäusen während der virämischen Phase infiziert werden. Das Virus vermehrt sich in der Nymphe und bleibt in der reifen Imago mindestens 224 Tage lang nachweisbar. Die Zecken können wiederum das Virus auf Hühner und Mäuse durch den Saugakt übertragen.

### Kontrolle

Eine Mückenbekämpfung ist die logische Kontrollmaßnahme, die sich bis jetzt allerdings noch nicht als wirksam erwiesen hat.

## Gelbfieber

Gelbfieber ist eine akute, fieberhafte, durch Mücken übertragene Erkrankung. Schwere Krankheitsfälle sind durch Gelbsucht, Proteinurie und Hämorrhagien charakterisiert.

### Eigenschaften des Virus

**A. Größe:** Das Gelbfieber-Virus besitzt einen Durchmesser von etwa 22—38 nm.

**B. Verhalten gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen:** Das Virus kann etwa einen Monat lang bei 4° C aufbewahrt werden, 3 Monate lang in 50 % Glycerin bei 0° C und jahrelang bei -70° C. Nach Lyophilisieren bleibt es bei 0° C jahrelang infektiös. Das Virus wird durch 10 min langes Erhitzen auf 60° C abgetötet und ebenfalls durch eine 48 Std lange Einwirkung von 0,1 % Formalin bei 0° C inaktiviert. Ferner wird es sehr rasch durch Verdünnung in physiologischer Kochsalzlösung inaktiviert; das kann durch einen Zusatz von 5 % Normalserum oder 0,75 % Rinderserumalbumin zu dem Verdünnungsmedium verhindert werden.

**C. Empfänglichkeit von Tieren und Vermehrung des Virus:** Das Gelbfiebertvirus vermehrt sich in einer Vielzahl verschiedener Tiere (Affen, Mäuse, Meerschweinchen), ferner kann es sich auch in Mücken vermehren. Der Erreger ist ohne Schwierigkeiten in embryonierten Hühnereiern und in Gewebekulturen aus embryonalen Hühner- und Mäusezellen zu vermehren. Alle Stämme führen nach intracerebraler Inoculation von Mäusen zu einer Encephalitis. Diese Encephalitis tritt bei jugendlichen Mäusen auch nach subcutaner und intraperitonealer Verabreichung auf.

Frisch isolierte Virusstämme (von Menschen, Affen oder Mücken) verhalten sich pantrop, d.h. sie befallen Zellen aller drei embryonalen Zellagen. Diese Stämme führen nach subcutaner und intraperitonealer Inoculation von Affen zu einer schweren (im allgemeinen tödlich verlaufenden) Infektion mit einem deutlichen Leberschaden. Nach fortlaufender Hirn-zu-Hirn-Passage bei Affen und Mäusen verlieren solche Stämme viel von ihrem Viscerotropismus. Sie führen nach intracerebraler Inoculation dann zu einer Encephalitis, nach subcutaner Infektion jedoch lediglich zu einer asymptomatischen Infektion. Zwischen den pantropen und den neurotrophen Stämmen besteht eine Kreuzimmunität.

Durch fortlaufende Passagen eines pantropen Stammes des Gelbfiebertvirus in Gewebe-

kulturen wurde der relativ avirulente 17D-Stamm erhalten. Dieser Stamm hat seine Fähigkeit, bei Affen und Menschen eine viscerotrope oder neurotrope Erkrankung zu induzieren, verloren und wird jetzt als Vaccine verwendet. Das in der Vaccine enthaltene Virus kann 10 000fach verdünnt werden und ruft bei den intracerebral hiermit inoculierten Mäusen immer noch eine tödlich endende Encephalitis hervor.

**D. Antigenität:** Aus infizierten Mäusehirnen, aus der Leber oder auch aus dem Blut infizierter Affen können ein komplementbindendes Antigen und ein Hämagglutinin hergestellt werden. Jedes Antigen besteht aus zwei voneinander abtrennbaren Komponenten, von denen eine mit dem infektiösen Virus verknüpft ist. Die andere Komponente ist wahrscheinlich nicht das Virus, sondern ein Produkt der Zelle nach ihrer Infektion mit Gelbfieberevirus. Aufgrund der Kreuzreaktion bei der Komplementbindungsreaktion und bei dem Hämagglutinationshemmungstest läßt sich das Gelbfieberevirus als ein Mitglied der Gruppe B der durch Arthropoden übertragenen Viren einstufen.

### Pathogenese und Pathologie

Unsere Kenntnisse über die Pathogenese des Gelbfiebers beruhen auf Untersuchungen über die experimentelle Infektion des Affen. Das Virus dringt durch die Haut ein und breitet sich dann bis zu den lokalen Lymphknoten aus, in denen es sich vermehrt. Von den Lymphknoten dringt es in die Blutbahn ein und setzt sich in Leber, Milz, Niere, Knochenmark und im lymphatischen Gewebe fest. Auch wenn das Virus nicht mehr im Blut nachzuweisen ist, so kann es noch einige Tage lang in der Milz, im Knochenmark und in den Lymphknoten vorhanden sein. Nach Verabreichung hochvirulenter Stämme (z. B. Asibi) findet sich die höchste Viruskonzentration in der Leber. Nach Inoculation eines abgeschwächten Stammes (17 D-Stamm) wird der Erreger lediglich in der Milz, in den Lymphknoten und dem Knochenmark gefunden.

Die beim Gelbfieber gefundenen pathologisch-anatomischen Läsionen sind die Folge der Haftung und Vermehrung des Virus in einem bestimmten Organ. Der Tod ist die Folge der schweren Nekrosen in der Leber und in den Nieren, die die deutlichsten Veränderungen zeigen. Bei schweren Erkrankungsfällen kann es zu einer fast vollständigen Zerstörung des Leberparenchyms kommen. Bei tödlich endenden Gelbfiebererkrankungen finden sich häufig Hämorrhagien in der Mucosa am Pylorus-nahen Teil des Magens.

Die nekrotischen Zellen sind in der Leber fleckförmig verteilt, treten jedoch vorwiegend in den mittleren Abschnitten der Leberläppchen auf; die Nekrose ist hyalin und kann auf das Cytoplasma der Zellen beschränkt sein. Die irregulär geformten hyalinen Massen sind eosinophil und werden als Councilman-Körperchen bezeichnet. Außerdem kann man intranucleäre Einschlusskörperchen finden, die auch einigen diagnostischen Wert besitzen. Hämorrhagien in der Leber sind selten. In der Rekonvaleszenz werden die parenchymatösen Zellen erneuert und die Leberfunktion wird vollständig ohne irgendwelche Zeichen einer Beeinträchtigung wieder hergestellt.

Die Läsionen in den Nieren bei einer Infektion durch Gelbfieberevirus sind durch eine fettige Degeneration des Tubulusepithels charakterisiert. Ferner beobachtet man degenerative Veränderungen in der Milz, in den Lymphknoten und im Herzen. Intranucleäre acidophile Einschlusskörper können auch in den Nerven- und Gliazellen des Gehirns vorhanden sein. Hier im Gehirn treten außerdem perivasculäre Infiltrate mit mononucleären Zellen auf.

### Klinische Befunde

Die Inkubationszeit beträgt 3—6 Tage. Die Erkrankung beginnt mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen; darauf folgt rasch Schwindelgefühl und Erbrechen. Nach diesen Prodromalsymptomen kommt es häufig zu einer kurzdauernden

den Remission. Etwa am 4. Tag beginnt die Intoxikationsperiode. Es tritt das sog. Faget-Syndrom auf — relative Bradykardie (90 bis 100) bei hohem Fieber —, ferner ein mäßiger Ikterus. In schweren Fällen beobachtet man eine deutliche Proteinurie und Zeichen der Hämorrhagie, wobei wegen dieser Blutungsneigung das Erbrochene schwarz aussehen kann. Im Blutbild läßt sich eine Lymphopenie feststellen. Bei jenen Patienten, bei denen die Erkrankung bis zu einem schweren Stadium fortgeschritten ist (Erbrechen schwarzer Massen und Gelbsucht), ist die Letalität hoch. Auf der anderen Seite kann die Infektion aber auch so milde verlaufen, daß sie unbemerkt vorübergeht. Gleichgültig wie schwer das Krankheitsbild abließ, es entstehen keine Dauerschäden, die Patienten erliegen entweder der Erkrankung oder erholen sich vollständig.

### Laboratoriumsdiagnose

**A. Virusisolierung:** Bis zum 5. Tag der Erkrankung kann das Virus aus dem Blut isoliert werden. Intracerebral mit dem Serum eines Verdachtsfalles inoculierte Mäuse sterben an einer Encephalitis, falls in dem Untersuchungsmaterial Virus vorhanden war. Nachdem das Virus isoliert wurde, muß es durch einen Neutralisationstest mit spezifischen Antiseren identifiziert werden.

Bei der Erstisolierung von Menschen verhalten sich einige Virusstämme „paradox“. Hierbei treten nach Verimpfung des unverdünnten Serums keine Krankheitssymptome bei den Mäusen auf, während das gleiche Serum in den Verdünnungen 1:10 oder 1:100 eine Encephalitis bei den inoculierten Mäusen hervorrufen kann. Dieses „paradoxe“ Verhalten kann folgende Ursachen haben: 1. Im Serum sind Antikörper in geringer Konzentration vorhanden und das Virus liegt in einem neutralen Virus-Antikörper-Gemisch vor. Durch einfache Verdünnung kann dieser Virus-Antikörper-Komplex teilweise gespalten werden und damit wird das Virus reaktiviert. 2. Außer dem infektiösen Virus ist ein verhältnismäßig großer Anteil

von inaktivem Virus in der Serumprobe vorhanden, das mit der Vermehrung des aktiven Virus interferiert, wenn diese Serumprobe nicht verdünnt wird. Aus diesen Gründen muß das Serum unverdünnt in eine Gruppe und in verschiedenen Verdünnungen in weitere Gruppen von Mäusen inoculiert werden.

**B. Serologie:** Auch bei schweren und tödlich verlaufenden Fällen entstehen bereits frühzeitig neutralisierende Antikörper (um den 5. Tag). Bei den Patienten, die die Infektion überleben, bleiben die Antikörper im Serum lebenslänglich nachweisbar. Ein Neutralisationstest wird durch Mischen abgestufter Virusmengen mit unverdünntem Serum durchgeführt, das Virus-Serum-Gemisch danach intracerebral in erwachsene Mäuse oder intraperitoneal in infantile Mäuse verimpft. Als Verdünnungsflüssigkeit wird frisches menschliches oder Affenserum verwendet, in denen ein akzessorischer Faktor vorhanden ist; hierdurch wird die Neutralisation des Virus durch spezifische Antikörper gefördert.

Komplementbindende Antikörper findet man nach milde verlaufenden Infektionen oder nach Impfungen mit dem abgeschwächten vermehrungsfähigen 17 D-Stamm im allgemeinen nicht. Bei schwer verlaufenen Infektionen kann man sie nach dem Auftreten der neutralisierenden Antikörper feststellen, ihre Titerhöhe fällt jedoch rascher ab als diese.

Die serologische Reaktion auf eine Gelbfieberinfektion kann zwei verschiedene Formen zeigen. Bei einer Primärinfektion mit dem Gelbfiebervirus entstehen zuerst spezifische hämagglutinationshemmende Antikörper, denen Antikörper gegen die anderen Viren der B-Gruppe rasch folgen. Die homologen hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter sind jedoch stets höher als die heterologen. Die mit der Komplementbindungsreaktion nachweisbaren Antikörper steigen dagegen in ihrer Titerhöhe langsamer an; sie sind im allgemeinen von gleicher Spezifität wie die neutralisierenden Antikörper bei einer Primärinfektion.

Nach einer Zweitinfektion, d.h. einer Gelb-

fieberinfektion bei Patienten, die früher eine Infektion mit einem anderen Virus der B-Gruppe durchgemacht hatten, kommt es dagegen zu einer sehr raschen und deutlichen Bildung hämagglutinationshemmender und komplementbindender Antikörper. Eine Spezifität dieser Antikörper ist nicht einmal andeutungsweise vorhanden. Tatsächlich werden die höchsten Titer hämagglutinationshemmender und komplementbindender Antikörper gegen heterologe Viren erreicht. Die heterologe Reaktion der neutralisierenden Antikörper kann so ausgeprägt sein, daß es unmöglich wird, eine spezifische Diagnose durch den Neutralisationstest zu stellen.

Die histologische Untersuchung der Leber ist bei tödlich verlaufenden Fällen in Endemiegebieten eine wertvolle diagnostische Hilfe.

### **Immunität**

Zwischen den in Afrika und Südamerika isolierten Gelbfiebervirusstämmen bestehen geringe Unterschiede in ihrer Antigenität. Der Prototypstamm pantroper Gelbfieberviren, der Asibi-Stamm, unterscheidet sich etwas von dem zur Impfung verwendeten 17 D-Stamm.

Ein von einer immunen Mutter geborenes Kind besitzt bei der Geburt Antikörper, die während der ersten sechs Lebensmonate langsam verlorengehen. Der erneute Erwerb ähnlicher Antikörper hängt von der individuellen Exposition gegenüber dem Virus unter den natürlichen Bedingungen oder von einer Impfung ab.

### **Epidemiologie**

Man kennt zwei unterschiedliche epidemiologische Verhaltensweisen des Gelbfiebers: 1. klassisches (oder Städte-)Gelbfieber; 2. Wald- (oder Dschungel-)Gelbfieber. Bei dem Städtegelbfieber erfolgt die Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch durch Stechmücken der Gattung *Aedes*, die in oder in der Nähe menschlicher Wohnungen leben. In der westlichen Hemisphäre und in

Westafrika erfolgt die Übertragung vor allem durch *A. aegypti*, die in Wasseransammlungen jeder Art in der Nähe menschlicher Behausungen brütet. Ausgewachsene Stechmücken leben in einem Umkreis von etwa 80—100 Metern von der Stelle ihres Ursprungs, während des Tages bleiben sie in Häusern. Sie werden durch Stechen eines Menschen infektiös, der sich im virämischen Stadium befindet. Das Städtegelbfieber wird in seinen Endemiegebieten durch ständige Zuwanderung empfänglicher Personen, durch Gelbfieber-Erkrankungen und durch *Aedes* aufrechterhalten. Durch Maßnahmen der Mückenbekämpfung wurde das Städtegelbfieber in Südamerika praktisch ausgerottet.

Dschungelgelbfieber ist in erster Linie eine Erkrankung bei Affen. In Südamerika wird das Virus von Affe zu Affe durch Stechmücken, die in Bäumen leben, übertragen; hierbei sind in erster Linie Mitglieder der Familie *Haemagogus* als Bewohner der tropischen Regenwälder zu nennen. In Afrika sind die Infektionsreservoir gewisser Affenarten, wobei *Aedes*-Arten als Vektor fungieren. Die Infektion der Tiere kann sowohl inapparent als auch klinisch manifest verlaufen. Kommen Menschen, wie z. B. Holzfäller, Nüsse-sammler oder Straßenbauarbeiter, mit diesen Mücken im Wald in Kontakt, so können sie infiziert werden. Dschungelgelbfieber kann außerdem dann auftreten, wenn ein infizierter Affe menschliche Ansiedlungen aufsucht, durch *A. aegypti* gestochen wird, der dann wiederum das Virus auf den Menschen überträgt.

Das Virus vermehrt sich in den Mücken, die lebenslänglich infektiös bleiben. Nachdem die Mücke virushaltiges Blut aufgesogen hat, ist ein Intervall von 12—14 Tagen erforderlich, bis die Tiere infektiös werden; dieses Intervall nennt man die externe Inkubationszeit.

Alle Altersgruppen sind für eine Infektion empfänglich, aber die Erkrankung bei Kindern soll milder verlaufen als bei älteren Menschen. Inapparente Infektionen sind häufig. Die Erkrankung verläuft bei Negern im

allgemeinen milder als bei den Menschen anderer Rassen. Über ein Vorkommen von Gelbfieber in Indien oder im Orient ist niemals berichtet worden, obwohl der Überträger, *Aedes aegypti*, dort weit verbreitet ist. Ausgedehnte Epidemien dieser Erkrankung traten 1961 in Äthiopien und 1965/66 im Senegal auf.

### Kontrolle

Energische Maßnahmen zur Eindämmung der Mückenverbreitung haben das Städtegelbfieber praktisch ausgerottet. Der letzte Ausbruch von Gelbfieber in USA trat 1905 auf. Bei der Schnelligkeit des modernen Lufttransportes müssen die Gesundheitsbehörden in Gebieten, wo die Infektion sich nach ihrem Einschleppen festsetzen könnte, außerordentlich wachsam sein. Die meisten in Frage kommenden Länder bestehen auf einer ausreichenden Mückenkontrolle der Flugzeuge und der Impfung aller Personen mindestens 10 Tage vor der Ankunft in einem endemischen Gebiet oder der Abreise aus einem derartigen Endemiegebiet. Bis eine vollständige Vernichtung des Überträgers erreicht ist, besteht immer noch die Gefahr eines Gelbfieberausbruchs in USA.

In dem 17 D-Stamm steht eine ausgezeichnete, abgeschwächte Lebendvaccine zur Verfügung. Die Vaccine wird in Eiern hergestellt und dann als Trockenpulver in kleinen Ampullen in den Handel gebracht. Da es sich um eine Lebendvaccine handelt, müssen diese Ampullen kalt gelagert werden. Unmittelbar vor Gebrauch löst man den Inhalt der Ampulle auf und injiziert ihn subcutan. Die Vaccine enthält Hühnereiweiß und aus diesem Grund müssen die Impfungen vorher über eine mögliche allergische Reaktion gegen derartiges Eiweiß befragt werden. Die Vaccine kann man außerdem durch Scarifikation der Haut oder durch Impfpistolen mit ebenfalls sehr guten Resultaten verabreichen. Eine einzige Injektion führt bei über 95 % der Geimpften zu einer guten Antikörperbildung. Die gute Persistenz der Antikörper hat zu einer Verlängerung der empfohlenen Fri-

sten für Wiederimpfungen auf 6 bis 10 Jahren geführt; bei den meisten Impfungen können deutliche Titer neutralisierender Antikörper auch nach noch längeren Zeiten nachgewiesen werden. Kürzlich wurde ein Gelbfieberimpfstoff entwickelt, der frei von Hühner-Leukoseviren ist, und wahrscheinlich in Kürze zur allgemeinen Anwendung zur Verfügung stehen wird.

In Tabelle 27-7 sind Hinweise über die gleichzeitige Verabreichung von Gelbfieber- und Pockenimpfstoff aufgeführt.

## Dengue

Dengue ist eine durch Mücken übertragene Infektionskrankheit, die durch Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Lymphadenopathie und Exanthem gekennzeichnet ist.

### Eigenschaften der Viren

**A. Größe:** Der Durchmesser der Viren beträgt etwa 25 nm.

**B. Verhalten gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen:** Die Viren sind zumindest 5 Monate lang im gefrorenen Zustand bei  $-70^{\circ}\text{C}$  stabil und im lyophilisierten Zustand bei  $+5^{\circ}\text{C}$ . Menschliches Blut kann infektiös bleiben, wenn es bei  $5^{\circ}\text{C}$  wochenlang aufbewahrt wird.

**C. Empfänglichkeit von Tieren:** Menschliches Serum, das Denguevirus enthält, führt lediglich zu einer inapparenten Infektion bei Schimpansen und niederen Affen. Nach der Infektion kommt es zum Auftreten komplementbindender und neutralisierender Antikörper, die mehrere Monate lang bestehen bleiben.

Mäuse zeigen nach Inoculation virushaltigen menschlichen Serums im allgemeinen keine Krankheitssymptome. Verschiedene Virusstämme wurden jedoch an Mäuse adaptiert. Nach intracerebraler Inoculation zeigen die Mäuse schlaffe Lähmungen, wobei die histologischen Läsionen vorwiegend in den Neuronen zu suchen sind. Mäuse-adaptiertes Denguevirus kann eine tödlich verlaufende paralytische Erkrankung bei Affen hervor-

rufen, die sowohl im klinischen als auch im pathologisch-anatomischen Aspekt der experimentellen Poliomyelitis ähnlich ist. In Affennierenzellen (LLC-MK<sub>2</sub>), Hamsternieren- und Hela-Zellen vermehrt sich Denguevirus sehr gut, wobei es cytopathische Veränderungen verursacht, die zur Titration des Virus und zur Messung neutralisierender Antikörper verwendet werden können. Nach kürzlich mitgeteilten Untersuchungsbefunden eignen sich Zellkulturen von *A. albopictus* zur primären Virusisolierung.

**D. Antigenität:** Gegenwärtig werden zumindest vier Serotypen unterschieden, die als Typen 1—4 bezeichnet werden. Weitere Viren, die als Dengue TH-36 (eng verwandt mit Typ 2) und als Dengue TH-Sman (eng verwandt mit Typ 1) bezeichnet werden, stellen vielleicht neue Serotypen dar, die dann als Denguevirus-Typen 5 und 6 zu bezeichnen wären.

Aus den Hirnen infizierter neugeborener Mäuse können komplementbindende und hämagglutinierende Antigene hergestellt werden. Obwohl Dengue- und Gelbfiebervirus eine Gruppenverwandtschaft zeigen, findet sich zwischen ihnen keine Kreuzimmunität. Menschliche Freiwillige, die mit Gelbfiebervirus immunisiert worden waren, konnten durch kleine Dosen von Denguevirus noch infiziert werden.

### Pathogenese und Pathologie

Bei Beginn des Fiebers besteht eine Virämie, die etwa 3 Tage anhalten kann. Histologische Läsionen finden sich in und um die kleinen Blutgefäße, wobei sich eine Endothelschwellung, ein perivaskuläres Ödem und eine Infiltration mit mononucleären Zellen bildet.

Die intradermale Inoculation kleiner Virusdosen kann entweder zu einer typischen Dengue-Erkrankung oder zu einer milden Erkrankung ohne Exanthem führen oder auch keinerlei Krankheitssymptome hervorrufen. In jedem Fall entsteht eine Immunität. Ein Laboratoriumsarbeiter erkrankte an Dengue neun Tage, nachdem ihm durch Zufall Serum von einem Patienten ins Auge gespritzt war.

### Klinische Befunde

Die Inkubationszeit beträgt 5—8 Tage. Das Fieber kann entweder plötzlich einsetzen oder es können Prodromalsymptome in Form von allgemeinem Krankheitsgefühl, Schüttelfrost und Kopfschmerzen vorhanden sein. Danach treten rasch Schmerzen auf, vor allem im Rücken, in den Gelenken, in den Muskeln und in den Augäpfeln. Häufig findet sich ein gerötetes Gesicht und injizierte Conjunctiven. Nach 5—6 Tagen kehrt die Temperatur wieder zur Norm zurück oder aber sie geht nach drei Tagen etwas zurück und steigt etwa 5—8 Tage nach Beginn der Erkrankung erneut an („Sattelform“). Am 3. oder 4. Tag entsteht ein maculo-papulöses oder auch ein scarlatiniformes Exanthem, das 24 bis 72 Std bestehen bleibt und ohne Abschuppung abklingt. Die Lymphknoten sind häufig vergrößert. Regelmäßig tritt eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose auf.

Die Rekonvaleszenz kann Wochen dauern, obwohl Komplikationen oder Todesfälle selten sind.

Dengue kann — vor allem bei jungen Kindern — auch unter dem Bild einer milden, 1—3 Tage dauernden fieberhaften Erkrankung auftreten. Dengue sollte immer dann vermutet werden, wenn ein Patient kurz nach Ankunft in einem Gebiet, in dem Mücken als Überträger in Frage kommen, erkrankt oder wenn ein Patient aus einem derartigen Gebiet einreist.

Ein klinisch schwereres Syndrom, das hämorrhagische Dengue-Fieber, tritt bei einigen Menschen mit heterologen Antikörpern gegen Dengue auf; diese Antikörper können entweder diaplacentar übertragen oder endogen gebildet sein. Obwohl die anfänglichen Symptome der normalen Dengue ähneln, verschlechtert sich das Befinden des Patienten anschließend abrupt, eine Hypoproteinämie und zumindest eine der folgenden hämatologischen Veränderungen machen sich bemerkbar: Thrombocytopenie, verlängerte Blutungszeit, verlängerte Prothrombinzeit. Das sog. Dengue-Schocksyndrom mit Schock

und Hämokonzentration kann sich anschließen. Dieses abgewandelte klinische Bild der Dengue ist häufig in epidemisch gehäufte Form auf den Philippinen, in Südostasien und in Indien beobachtet worden, d. h. in Gebieten, in denen regelmäßig mehrere Serotypen des Denguevirus vorkommen. Die Letalität dieser Erkrankung beträgt 5—10%. Bei Untersuchungen in Südostasien konnte das hämorrhagische Dengue-Fieber häufiger nach Zweitinfektion mit Denguevirus Typ 2 bei Mädchen im Alter von 3 Jahren oder älteren beobachtet werden. Die Faktoren, die zur Ausbildung des klinischen Bildes beitragen, kennt man nicht, wahrscheinlich ist es jedoch eine Überempfindlichkeitsreaktion. Wenn das der Fall sein sollte, so ist Zurückhaltung bei der Entwicklung von Impfstoffen gegen Dengue-Viren angezeigt.

### Laboratoriumsdiagnose

Die Isolierung der Dengueviren ist schwierig. Bis zur endgültigen Klärung der Anwendbarkeit von Zellkulturen aus *A. aegypti* zur Primärisolierung können folgende diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden:

**A. Verdachtsdiagnose:** Bei dieser Untersuchung wird einer Gruppe von Mäusen frisches Serum aus der akuten Krankheitsphase inoculiert, einer anderen Gruppe von Mäusen erhitztes Serum (56° C, 30 min lang). Einen Monat später führt man bei beiden Gruppen von Mäusen eine Belastungsinoculation mit 100 LD<sub>50</sub> eines bekannten, an Mäuse adaptierten Denguevirusstammes durch. Überleben die Mäuse, die das frische Serum erhielten, diese Belastung, während jene Mäuse, denen das erhitzte Serum inoculiert wurde, sterben, so enthielt das Serum Denguevirus.

**B. Serologie:** Nach der Infektion bilden die Patienten neutralisierende und hämagglutinationshemmende Antikörper, die innerhalb von sieben Tagen nach Krankheitsbeginn nachweisbar sind, während die komplementbindenden Antikörper etwa 7—14 Tage später entstehen.

Zur Feststellung von Antikörpern müssen die Antigene der örtlich vorkommenden Serotypen des Denguevirus verwendet werden. Der Patient bildet zwar sowohl homotype als auch heterotype Antikörper gegen Denguevirus, jedoch kann der infizierende Typ aufgrund folgender Unterschiede bei der Antikörperbildung ermittelt werden: 1. Neutralisierende Antikörper: homotype Antikörper weisen bei Erstinfektionen einen höheren Titer als heterotype auf. 2. Komplementbindende Antikörper: Gelegentlich ist die Antikörperbildung gegen das homologe und das heterologe Antigen gleich, häufig sind die heterologen Antikörpertiter niedriger und sind weniger lange nachweisbar als die homologen. 3. Hämagglutinationshemmende Antikörper: Die homologen Antikörper können eine Woche früher auftreten, einen höheren Titer besitzen und länger nachweisbar sein als die heterologen Antikörper. Ferner werden bei Erstinfektionen auch Antikörper gegen die anderen Mitglieder der Gruppe B der Arboviren gebildet.

### Immunität

Man kennt zumindest vier Antigentypen des Virus, wie sich aus folgenden Befunden ergibt: 1. Untersuchungen über aktive Kreuzimmunität bei menschlichen Freiwilligen, 2. Hautneutralisationsteste mit Rekonvaleszentenenserum bei menschlichen Freiwilligen, 3. Neutralisationstest in Mäusen mit Rekonvaleszentenenserum von Patienten und von Affen und 4. Komplementbindungsreaktionen und Hämagglutinationshemmungstest mit Seren von Patienten und Affen.

Die Reinfektion bei einem Menschen, der 2—3 Monate vorher durch einen anderen Typ des Denguevirus infiziert worden war, kann zu einem allgemeinen Krankheitsgefühl mit kurzdauerndem geringen Fieberanstieg führen, ohne daß ein Exanthem auftritt. Läßt man an diesem reinfizierten Patienten Mücken saugen, so können diese die Erkrankung weiter übertragen. Die höchsten Antikörpertiter bilden sich nach Infektionen mit Denguevirus Typ 1 und 2 aus. Hierbei können

ausreichend kreuzreagierende Antikörper gebildet werden, um eine Infektion mit den Typen 3 oder 4 zu verhindern.

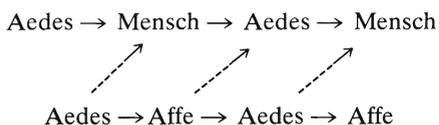
Durch die Adaptierung an Mäuse und an Gewebekulturen wurden die Stämme abgeschwächt; Stämme ohne paralytogene Fähigkeit für den Affen könnten als Vaccine empfohlen werden. Nach Injektion eines abgeschwächten Virus besitzen Menschen eine belastbare Immunität gegenüber dem homologen Virus, das durch infizierte Mücken oder auch durch die Inoculation großer Mengen hochinfektiosen menschlichen Serums übertragen wurde.

Früher gegen Gelbfieber Geimpfte zeigen eine breite anamnestiche Antikörperbildung nach experimenteller Immunisierung mit abgeschwächtem Denguevirus. Dasselbe trifft für die Menschen zu, die früher durch andere Arboviren der Gruppe B infiziert worden waren.

### Epidemiologie

Nach heutiger Kenntnis kommen Dengueviren in Indien, dem Fernen Osten, auf den Karibischen Inseln und auf Hawaii vor. Gelegentlich wurde Dengue auch in den Südstaaten der USA und in Australien beobachtet. Man muß wohl alle tropischen oder subtropischen Gebiete der Erde, in denen Stechmücken der Gattung *Aedes* als Vektor vorkommen, als Endemiegebiete oder potentielle Endemiegebiete ansehen.

Denguevirus wird lediglich durch bestimmte Species von *Aedes*, vor allem durch *Aedes aegypti*, übertragen. Der Infektionscyclus zeigt folgenden Verlauf:



*Aedes aegypti* ist eine in der Nähe menschlicher Behausungen lebende Mückenart, *Aedes albopictus* lebt dagegen im Busch oder im Dschungel. Die letztere Mückenart hält

man für das Fortdauern der Infektion unter Affen (Dschungel-Dengue) verantwortlich. In städtischen Gebieten treten Dengue-Epidemien häufig explosionsartig auf und die Erkrankung befällt einen nicht unbeträchtlichen Teil der Gesamtbevölkerung. Die Erkrankungshäufung setzt meist während der Regenzeit ein, wenn die als Vektor dienende *A. aegypti* weit verbreitet ist. Diese Stechmücke ist domestiziert und besitzt nur einen engen Flugradius, so daß Dengue innerhalb der Städte sich nur von Haus zu Haus ausbreitet — gelegentlich sogar nur auf einer Straßenseite. *Aedes* brütet in tropischen und subtropischen Gebieten in künstlich angelegten Wasserlöchern in der Umgebung menschlicher Wohnungen oder aber in Löchern in Bäumen oder Pflanzen in der Nähe menschlicher Behausungen. Diese Mücke bevorzugt offensichtlich das Blut des Menschen gegenüber dem Blut von Tieren. Da *A. aegypti* auch der Überträger des Gelbfiebers ist, sollte der kürzlich erfolgte Dengue-Ausbruch in der Karibischen See als Warnung vor einer möglicherweise ernsteren Krankheitsepidemie angesehen werden.

*A. aegypti* ist der einzige bekannte Überträger von Dengue in der westlichen Hemisphäre. Die weiblichen Tiere nehmen das Virus während des Saugens bei einem Menschen, der sich in der virämischen Phase befindet, auf; der Stich dieser Tiere ist dann nach etwa 8—14 Tagen (externe Inkubationszeit) infektiös. Im Durchschnitt beginnen 2—15 Tage nach dem Mückenstich die klinischen Symptome. Nachdem die Stechmücke einmal infektiös ist, bleibt sie es wahrscheinlich lebenslang (1 bis 3 Monate oder länger). Die Beseitigung von *A. aegypti* im Bereich der Karibischen See oder die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes sind als entscheidende Schritte bei Bekämpfung der Dengue anzusehen.

Anhaltspunkte für eine Übertragung des Virus von einer Generation der Mücke auf die nächste gibt es nicht. Die Erkrankung ist stets in tropischen Gebieten vorhanden, wo die Mücken während des ganzen Jahres vorhanden sind. Ausbrüche in kälteren Gebie-

ten werden im allgemeinen durch den Beginn der kalten Jahreszeit beendet.

Dengue-Epidemien werden gewöhnlich dann beobachtet, wenn das Virus in neue Gebiete eingeschleppt wird oder wenn empfängliche Menschen — wie z.B. Militär — in Endemiegebiete kommen. Wenn der Viruscyclus das ganze Jahr über aufrechterhalten wird, so kann die Krankheit endemisch werden, wie es im Gebiet der Karibischen See geschehen ist. Wird die Infektion dagegen in ein Gebiet mit gemäßigttem Klima eingeschleppt, wo der Zwischenwirt während des Winters verschwindet, so kommt die Epidemie dann sofort zu einem Stillstand und tritt im nächsten Jahr nicht erneut auf. Aus diesem Grund ist die endemische Dengue auf den Inseln der Karibischen See im Hinblick auf die Mücke *A. aegypti*, die in den Sommermonaten allgemein verbreitet ist, eine ständige Bedrohung für die USA. 1934 trat eine große Epidemie von Dengue, während der viele tausend Personen erkrankten, in den südlichen Teilen der USA auf; die Epidemie kam mit dem Einbruch des Winters zum Stillstand.

1963 trat wiederum eine epidemische Häufung von Dengue in Puerto Rico auf, bei der über 20 000 Erkrankungen beobachtet wurden. In einzelnen Städten betrug die Befallsrate über 30 %, wobei besonders die 20- bis 30jährigen erkrankten. Aus diesem Epidemiegebiet wurden über 20 bekannte Fälle in die USA eingeschleppt.

### Kontrolle

Die Kontrolle der Erkrankung hängt entscheidend von den Maßnahmen der Mückenbekämpfung ab, d.h. Vernichtung der Brutplätze und Verwendung von Insecticiden, z.B. DDT. Für experimentelle Zwecke wurde eine abgeschwächte Virusvaccine hergestellt, die jedoch noch nicht in einem großen Feldversuch erprobt wurde und deren allgemeine Anwendung auch so lange nicht ratsam ist, bis die mögliche Überempfindlichkeitsreaktion als auslösender Faktor für das hämorrhagische Dengue-Fieber nicht geklärt ist.

## Hämorrhagisches Fieber

Krankheitsausbrüche an hämorrhagischem Fieber traten bisher in Sibirien, in den sowjetischen zentralasiatischen Gebieten, in Ost- und Nordeuropa sowie kürzlich in Südostasien und in Südamerika auf. Diese Erkrankungen gerieten in das Licht der Öffentlichkeit, als die amerikanischen Truppen in Korea im Beginn der fünfziger Jahre einen Ausbruch des koreanischen hämorrhagischen Fiebers erlebten.

Kürzlich wurde vorgeschlagen, die hämorrhagischen Fieber in drei Gruppen einzuteilen: 1. durch Zecken übertragene hämorrhagische Fieber, hierzu gehören einige Arten des russischen Frühsommer-Meningoencephalitis-Komplexes (Hämorrhagisches Fieber von Omsk, Kyasanur-Waldkrankheit) und die Gruppe der hämorrhagischen Fieber der Krim einschl. des Congo-Virus; 2. durch Stechmücken übertragene hämorrhagische Fieber, hierzu gehören Dengueviren (siehe oben), das Gelbfieber- und das Chikungunya-Virus; 3. primäre Zoonosen, hierzu gehören die Viren des koreanischen hämorrhagischen Fiebers (Nephrose-Nephritis), des argentinischen (Junin-Virus) und bolivianischen (Machupo-Virus) hämorrhagischen Fiebers und das Lassa-Virus. Junin-, Machupo-, Tacaribe (isoliert in Trinidad von Fledermäusen) und Tamiami- (isoliert in Florida) Viren sind in ihrer Antigenität mit dem Virus der lymphocytären Choriomeningitis (LCM) eng verwandt und wurden in einer neuen taxonomischen Gruppe, den Arenaviren zusammengefaßt; als Prototypstamm gilt das LCM-Virus. In Marburg trat 1967 ein Ausbruch eines hämorrhagischen Fiebers bei Personen auf, die mit grünen Meerkatzen (*Cercopithecus aethiops*) Kontakt hatten; diese Tiere waren kurz zuvor aus Uganda zu Versuchszwecken importiert worden. Der Übertragungsweg dieses Virus ist unbekannt; in vielen Eigenschaften ähnelt das Marburg-Virus den Rhabdoviren.

Zu den üblichen klinischen Symptomen der epidemisch gehäuft auftretenden hämorrhagischen Fieber gehören Fieber, Petechien oder

Purpura sowie gastrointestinale Blutungen und Blutungen aus der Nase sowie dem Uterus. Ferner beobachtet man eine Hypotonie, eine allgemeine Erschöpfung, zentralnervöse Störungen und eine Thrombocytopenie. Mit Ausnahme der hämorrhagischen Nephrose-Nephritis tritt stets eine Leukopenie auf sowie eine deutliche Proteinurie (nicht bei den durch Moskitos übertragenen hämorrhagischen Fiebern).

Das argentinische hämorrhagische Fieber wurde erstmals 1955 in der Nähe der Stadt Junin beobachtet. Das Virus konnte aus Patientenblut, aus Sekretionsmaterial sowie von Nagetieren und ihren Milben isoliert werden. Bisher gibt es keinen Beweis, daß diese Milben als biologischer Vektor der Erkrankung dienen. In den folgenden Jahren häuften sich die Erkrankungsfälle und das Virus breitete sich langsam weiter aus. In den letzten Jahren wurden über 300 bis 1 000 Fälle pro Jahr berichtet; die Letalität betrug bis zu 20 %.

Das Machupo-Virus wurde 1963 aus der Milz eines an einem hämorrhagischen Fieber Verstorbenen in den nordöstlichen Gebieten Boliviens isoliert. Außerdem wurde dieses Virus wiederholt von der Maus *Calomys callosus* isoliert, jedoch noch nicht aus irgendwelchen Arthropoden. Experimentelle und epidemiologische Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß diese Nager chronisch infiziert sind und ihre Umgebung durch infizierte Ausscheidungen kontaminieren. Eine ähnliche Hypothese wurde auch für die Verbreitung des Junin-Virus aufgestellt. Die systematische Vernichtung dieser Feldmaus gestattete, die Ausbreitung dieser Erkrankung in Bolivien zu kontrollieren.

Kürzlich erfolgte die Isolierung des Virus des hämorrhagischen Fiebers der Krim. Es ist immunologisch dem Congo-Virus eng verwandt, einem in Afrika und Westpakistan von Zecken, die auf Rindern leben, sowie von Igel, Stehmücken und auch von Menschen isolierten Virus.

## Lassa-Fieber

Die ersten Erkrankungsfälle traten 1969 bei Amerikanern auf, die in der Nähe des Dorfes Lassa in Nigeria stationiert waren. Das Lassa-Virus, wahrscheinlich ein Arbovirus, ist außerordentlich virulent für Menschen, die in dieses Gebiet zugewandert sind. Von den 5 infizierten Amerikanern starben 3. Bei dem Lassa-Fieber sind wahrscheinlich alle Organsysteme beteiligt, obwohl die Symptome bei den einzelnen Patienten variieren. Das Krankheitsbild ist durch sehr hohes Fieber gekennzeichnet, Ulcerationen in der Mundhöhle, Exantheme mit kleinen Hämorrhagien, Pneumonie sowie Infektion des Herzens, einen Nierenschaden und starke Muskelschmerzen.

Das Virus kann aus dem Blut der Patienten isoliert werden und läßt sich in Vero-Zellen (Zellstamm aus Affennierenzellen) vermehren. Über die Eigenschaften des Erregers ist nur wenig bekannt; in der KBR zeigt sich eine Kreuzreaktion mit LCM-Virus und mit einigen Viren des Tacaribe-Komplexes der Arboviren. Aus diesen Gründen wird Lassa-virus als Arenavirus eingruppiert.

## Pappataciefieber (Phlebotomusfieber)

Pappataciefieber ist eine milde verlaufende, durch Insekten übertragene Erkrankung, die vor allem in den Mittelmeerländern und in Rußland, Iran, Pakistan und Indien auftritt. In den endemischen Gebieten zwischen dem 20. und 45. Breitengrad findet sich die Sandfliege, *Phlebotomus papatasi*.

### Eigenschaften des Virus

Das Virus hat einen Durchmesser von etwa 25 nm. Obwohl zumindest 10 verschiedene Antigenotypen des Virus vorkommen, sind lediglich zwei als Ursache des Pappataciefiebers von Belang (neapolitanischer und sizilianischer Typ). Die Mitglieder dieser Gruppe sind in ihrer Antigenität von anderen Arbovirusgruppen verschieden; sie können in Ge-

webekulturen vermehrt werden und sind an jugendliche Mäuse und Hamster adaptiert worden, bei denen sie eine Encephalitis hervorrufen. Die Viren sind gegenüber Einfrieren und Lyophilisieren resistent.

### **Klinische Befunde**

Beim Menschen führt der Biß der Sandfliege zu einer kleinen, juckenden Papel, die bis zu fünf Tagen bestehen bleiben kann. Wenn das Virus durch den Biß der Sandfliege eingedrungen ist, beginnt die Erkrankung abrupt nach einer Inkubationszeit von 3—6 Tagen. In einem Zeitraum von 24 Std vor bis 24 Std nach dem Beginn des Fiebers kann das Virus aus dem Blut isoliert werden. Die Symptome bestehen in Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl, Schwindel, Fieber, conjunctivaler Injektion, Photophobie, Nackensteife, Leibscherzen und Leukopenie. Alle Patienten erholen sich nach dieser Infektion vollständig. Eine spezifische Behandlung ist nicht bekannt. Die beim Menschen auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen sind ebenfalls unbekannt.

### **Laboratoriumsdiagnose**

Die Diagnose wird im allgemeinen nach dem klinischen Bild gestellt. Sie kann durch den Nachweis eines Antikörperanstieges bei Untersuchung mehrerer Serumproben bestätigt werden, wobei man entweder einen Neutralisationstest mit einem Mäuse-adaptierten Virus durchführt oder einen Hämagglutinationshemmungstest, bei dem ein Hämagglutinin benutzt wird, das an das Virus gekoppelt ist.

### **Immunität**

Die Immunität ist spezifisch für jeden Antigentyp des Virus und bleibt mindestens zwei Jahre lang bestehen.

### **Epidemiologie**

Die Erkrankung wird durch die weibliche Phlebotomus-Mücke, die nur wenige Milli-

meter groß ist, übertragen. Diese sogenannte Sandfliege ist in den Tropen das ganze Jahr über verbreitet; in Gebieten mit einem kühleren Klima findet man sie nur während der warmen Jahreszeit. Es ist nicht genau bekannt, wie das Virus überwintert; offenbar kann eine transovariable Übertragung stattfinden.

Die externe Inkubationszeit in der Sandfliege beträgt etwa eine Woche. Das Insekt saugt während der Nacht, während des Tages kann man die Sandfliege an dunklen Plätzen (Mauerrisse, Höhlen, Häuser, Baumstämme) finden. Wenige Tage nach dem Blut-saugen werden die Eier abgelegt, bis zur Entwicklung fertiger Insekten sind etwa fünf Wochen erforderlich. Bei heißem Wetter leben die erwachsenen Tiere nur wenige Wochen.

In endemischen Gebieten tritt die Infektion und damit auch die Immunität häufig bereits während der Kindheit auf. Kommen empfängliche Erwachsene (z. B. Militär) in diese Gebiete, so können größere Ausbrüche von Pappataciefieber unter den Neuankömmlingen auftreten, wobei diese Erkrankung dann gelegentlich als Malaria mißdeutet wird.

### **Kontrolle**

Sandfliegen sind unmittelbar oberhalb des Bodens am meisten verbreitet. Da es sich um sehr kleine Tiere handelt, können sie die üblichen Fliegenfenster und Moskitonetze passieren. Ihre Flugstrecke kann fast 200 m betragen. Zur Vorbeugung von Erkrankungen in endemischen Gebieten ist eine Insektenabwehr in der Nacht unter Verwendung von Insecticiden in und um die Quartiere erforderlich.

## **Colorado-Zeckenfieber**

(Bergfieber, Zeckenfieber)

Colorado-Zeckenfieber ist eine milde verlaufende, fieberhafte Erkrankung ohne Exanthem, die durch Zecken übertragen wird.

### **Eigenschaften des Virus**

Der Einordnung des Virus des Colorado-Zeckenfiebers, das in funktioneller Hinsicht einem Arbovirus entspricht, in die Arbovirusgruppe steht die relative Resistenz gegen Lipidlösungsmittel entgegen, ferner liegt das Virusgenom wahrscheinlich als Doppelstrang-RNS vor, so daß die Einordnung in die Gruppe der Diplornaviren am wahrscheinlichsten ist. Nach der Capsid-Symmetrie und der Säurelabilität ist es zu den Orbiviren dieser Gruppe zu rechnen (siehe S. 423). Der Durchmesser des Virus beträgt 80 nm mit einem inneren Capsid von 50 nm. Gegenüber Einfrieren und Lyophilisieren ist das Virus resistent. Das Virus ist pathogen für Hamster und Mäuse; nach intracerebraler Inoculation erkranken Mäuse mit Paresen. Der Erreger vermehrt sich ferner in Gewebekulturen menschlicher Zellen und im Hühnerembryo nach Inoculation in den Dottersack. Die höchste Viruskonzentration findet man im Zentralnervensystem des Embryos. Aufgrund seiner Antigenstruktur ist der Erreger des Colorado-Zeckenfiebers von allen anderen Erregern verschieden.

### **Pathogenese und Pathologie**

Das Virus wird durch den Biß einer infizierten Zecke übertragen. Im akuten Stadium der Erkrankung kann man das Virus aus dem Blut isolieren. Die beim Menschen auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen sind unbekannt.

### **Klinische Befunde**

Die Inkubationszeit beträgt 4—6 Tage. Die Erkrankung beginnt akut mit Schüttelfrost und Muskelschmerzen. Zu den typischen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Augenschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Schwindel und Erbrechen. Der Temperaturverlauf ist im allgemeinen biphasisch. Nach dem ersten Abschnitt, der etwa zwei Tage dauert, kann eine relativ symptomarme Periode auftreten, bei der lediglich etwas Müdigkeit vorhanden zu sein pflegt. Die

Symptome und das Fieber erscheinen dann im allgemeinen wieder und klingen nach 3—4 weiteren Krankheitstagen ab. Die Leukocyten gehen bei der Erkrankung bis auf 2—3 000/cmm herunter. Komplikationen sind unbekannt, über tödlich endende Erkrankungen wurde nicht berichtet.

### **Laboratoriumsdiagnose**

Das Virus kann aus dem Blut durch intraperitoneale oder intercerebrale Inoculation saugender Mäuse oder Hamster isoliert werden. Die Virämie bei Menschen dauert zumindest zwei Wochen. Experimentell infizierte Affen zeigen keinerlei Krankheitssymptome, aber es läßt sich bei ihnen eine zumindest 50 Tage lang anhaltende Virämie nachweisen.

Aus den infizierten Mäusehirnen kann ein spezifisches komplementbindendes Antigen gewonnen werden. Komplementbindende und neutralisierende Antikörper werden in der zweiten Krankheitswoche gebildet und sind dann mindestens drei Jahre lang nachweisbar.

### **Immunität**

Man kennt nur einen Antigentyp. Eine einzige Infektion ist offenbar in der Lage, eine langanhaltende Immunität zu erzeugen.

### **Epidemiologie**

Colorado-Zeckenfieber tritt nur in den Gebieten auf, in denen die Waldzecke, *Dermacentor andersoni*, vorkommt, z. B. Colorado, Oregon, Utah, Idaho, Montana und Wyoming. Nach Ausbruch einer Erkrankung läßt sich im allgemeinen retrospektiv feststellen, daß die Patienten 4—5 Tage vor Beginn der Symptome sich in einem mit Zecken befallenen Gebiet aufgehalten haben und in vielen Fällen findet man noch einzelne Zecken zu diesem Zeitpunkt an ihrem Körper. Die Anwesenheit der Zecken bleibt häufig unbemerkt, da ihr Biß schmerzlos ist. Die Erkrankung tritt vor allem bei erwachsenen Män-

nern auf, da sie ein höheres Expositionsrisiko gegenüber den Zecken besitzen.

In der Natur gesammelte Zecken (*Dermacentor andersoni*) waren mit dem Virus infiziert. Diese Zecke ist ein echtes Reservoir des Erregers, da das Virus transovariell durch das erwachsene Weibchen übertragen wird. Natürliche Infektionen treten bei Nagetieren auf, die als Wirte für die unreifen Entwicklungsstadien der Zecke in Betracht kommen.

### Kontrolle

Die Erkrankung läßt sich am sichersten dadurch verhindern, daß man das Betreten durch Zecken befallener Wälder vermeidet. Falls dies nicht möglich ist, wird eine entsprechende Kleidung empfohlen (hohe Stiefel usw.), so daß die Zecken nicht ohne weiteres beißen können. In Gebieten mit Zeckenbefall sollte man Menschen regelmäßig auf etwa haftende Zecken ansehen und diese dann sobald wie möglich entfernen. Aus Hühnerembryonen, die mit Passagevirus infiziert worden waren, hat man eine abgeschwächte Lebendvaccine entwickelt und diese in begrenzten Versuchen erprobt.

### Rift Valley-Fieber

Dieses Virus ist vorwiegend für Schafe und andere Haustiere pathogen. Der Mensch wird während einer solchen Zoonose bei domestizierten Tieren in Afrika nur sekundär infiziert. Eine Infektion bei Laboratoriumsarbeitern ist jedoch häufig.

Die klinischen Erscheinungen ähneln den bei Dengue beobachteten: akuter Beginn, Fieber, Erschöpfung, Schmerzen in den Gliedern und Gelenken sowie gastrointestinale Störungen. Auch die Temperaturkurve ähnelt der bei Dengue und Gelbfieber beobachteten (Satteltyp). Im allgemeinen findet man eine deutliche Leukopenie. Die Erkrankung ist nur kurzdauernd, danach kommt es zu vollständiger Wiederherstellung.

Das Virus hat einen Durchmesser von 30 nm und kann in einer Vielzahl von Tieren vermehrt werden, wobei jedoch die Maus als das Laboratoriumstier der Wahl anzusehen ist. Kürzlich konnte ein Hämagglutinin nachgewiesen werden. Während der ersten drei Krankheitstage kann man das Virus aus dem menschlichen Blut isolieren. Im Ablauf der Erkrankung entwickeln sich komplementbindende, neutralisierende und hämaggglutinationshemmende Antikörper. Die nach einer Infektion auftretenden Antikörper bleiben offenbar jahrelang bestehen.

Die Erkrankung ist nicht unmittelbar kontagiös, sie wird durch blutsaugende Insekten, die vorwiegend in der Nacht saugen (wahrscheinlich Moskitos) übertragen. Schafe können durch eine entsprechende Unterbringung in der Nacht vor einer Infektion geschützt werden.

### Literatur

- Arboviruses and Human Disease. Report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series No. 369. World Health Organization, 1967.
- Borden, E. C., Shope, R. E., Murphy, F. A.: Physicochemical and morphological relationships of some arthropod-borne viruses to bluetongue virus: A new taxonomic group. Physicochemical and serological studies. *J. Gen. Virol.* **13**, 261—271 (1971).
- Ehrenkranz, N. J. & others: Pandemic dengue in Caribbean countries and the southern United States: Past, present and potential problems. *New England J. Med.* **285**, 1460 to 1469 (1971).
- Hammon, W. M., Sather, G. E.: Arboviruses. Pages 227—280 in: *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*, 4th ed. American Public Health Association, 1969.
- Henderson, B. F., Coleman, P. H.: The growing importance of the California arboviruses in the etiology of human disease. *Progr. Med. Virol.* **13**, 404—461 (1971).
- Holmes, I. H.: Morphological similarity of Bunyamwera supergroup viruses. *Virology* **43**, 708—712 (1971).
- Luby, J. P., Sulkin, S. E., Sanford, J. P.: The epidemiology of St. Louis encephalitis: A review. *Ann. Rev. Med.* **20**, 329—350 (1969).
- Murphy, F. A. & others: Physicochemical and morphological relationships of some arthropod-borne viruses to bluetongue-virus: A new taxonomic group. Electron microscopic studies. *J. Gen. Virol.* **13**, 273—283 (1971).
- Proceedings of the Second International Congress for Virology: Arboviruses: Molecular

- biology, immunology, pathogenesis, evolution and epidemiology. *Internat. Virol.* II. pp. 158—188, 1972.
- Saikku, P. & others: Isolation of non-cubical ribonucleoprotein from Inkoo virus, a Bunyamwera supergroup arbovirus. *J. Gen. Virol.* **13**, 335—337 (1971).
- Spence, L., Jonkers, A. H., Grant, L. S.: Arboviruses in the Carribean islands. *Progr. Med. Virol.* **10**, 415—486 (1968).
- Work, T. H.: Arthropod-borne viral encephalitis. Page 90—102, in: *Textbook of Medicine*, 12th ed. Beeson PB, McDermott W (editors). Saunders, 1967.