

I. Poliomyelitis-ähnliche Krankheitsbilder und ihre Erreger beim Menschen¹.

Eine Übersicht über den gegenwärtigen Stand der Forschung auf dem Gebiet
der Para- und Pseudopoliomyelitis-(Coxsackie-) Viren².

Von

W. KELLER-Freiburg i. Br. und O. VIVELL-Freiburg i. Br.

Mit 18 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	2
Einleitung	20
I. Parapoliomyelitis	25
1. Die Entdeckung einzelner Stämme der Parapoliomyelitisgruppe	25
a) Der Col. SK-Stamm	25
b) Das MM-Virus	26
c) Das Mengo-Virus	26
d) Der EMC-Stamm	27
e) Der AK-Stamm	27
f) In der Bundesrepublik isolierte Stämme der Parapoliomyelitisgruppe	28
g) Weitere in Holland isolierte Stämme der Parapoliomyelitisgruppe	29
2. Die Parapoliomyelitisvirusgruppe	30
3. Pathogenese und Hodogenese der Parapoliomyelitisinfektion	34
4. Morphologie, physikalische Eigenschaften, Resistenz gegen Desinfektionsmittel, Chemotherapeutika	35
5. Wirts-, Gewebs- und Zelltropismus	36
6. Hämagglutination durch Parapoliomyelitisviren	37
7. Hämagglutinationshemmungstest und Ergebnisse serologischer Studien	43
8. Interferenzphänomene bei Parapoliomyelitisviren	47
9. Symptomatologie der Versuchstiererkrankung	49
10. Pathologie der Parapoliomyelitisinfektion	49
11. Zur Klinik der Parapoliomyelitiserkrankungen	52
II. Pseudopoliomyelitis	55
1. Die Entdeckung der Coxsackie-Viren und ihre Beziehungen zu anderen Virus- gruppen	55
2. Die Coxsackie-Viren und ihre Eigenschaften	58
a) Morphologie, physikalische Eigenschaften sowie Empfindlichkeit gegen physika- lische und chemische Einflüsse	58
b) Wirts-, Gewebs- und Zelltropismus sowie Klinik der Versuchstiererkrankung	59
c) Atypische Coxsackie-Viren	62
d) Interferenzerscheinungen	63
3. Bisherige Erfahrungen bei Coxsackie-Virus-Isolierungen	63
a) In den Vereinigten Staaten	63
b) In anderen Ländern außer den USA und Deutschland	66

¹ Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br. Direktor Prof. Dr. W. KELLER.

² Abgeschlossen am 1. 8. 1953.

4. Bisherige Ergebnisse serologischer Untersuchungen	68
a) Neutralisationsteste	68
b) Komplementbindungsreaktionen	69
5. Überblick über die Virusisolierungen im Gebiet der Bundesrepublik	70
6. Ergebnisse serologischer Untersuchungen	77
a) Neutralisationsteste	77
b) Komplementbindungsreaktionen	79
c) Vergleichsuntersuchungen mit anderen serologischen Studien	81
d) Typendifferenzierungsversuche.	83
7. Die Pathologie der Coxsackie-Virus-Infektionen	85
8. Pathogenetische Probleme der Coxsackie-Infektionen	86
9. Klinische, epidemiologische und ökologische Beziehungen der Coxsackie-Virus- Infektionen zur Poliomyelitis.	87
III. Schlußbetrachtung	94

Literatur.

Einleitung.

- AINSLIE, J. D.: Increase in virulence of the Lansing strain of poliomyelitis virus with passage in mice. *J. of Immun.* **67**, 331 (1951).
- ANDREWES, C. H.: Viruses and Linnaeus. *Acta path. scand.* (Copenh.) **28**, 211 (1951).
- ARMSTRONG, C. H.: Successful transfer of Lansing strain of poliomyelitis virus from the cotton rat to the white mouse. *Publ. Health Rep.* **54**, 2302 (1939).
- BEHREND, R. CH.: Die sogenannten Poliomyelitiden. Eine Übersicht über die Erforschung der HEINE-MEDINSchen Krankheit in den Jahren 1940—1952. *Fortschr. Neur.* **20**, 493 (1952)
- BODIAN, D.: The virus, the nerve cell and paralysis. Study of experimental poliomyelitis in the spinal cord. *Bull. Hopkins Hosp.* **83**, 1 (1948).
- Poliomyelitis. *Pathological anatomy. Papers and discussions. Internat. Poliomyelitis Conf.* **1**, 62 (1949).
- A reconsideration of the pathogenesis of poliomyelitis. *Amer. J. Hyg.* **55**, 414 (1952).
- and M. C. CUMBERLAND: The rise and decline of poliomyelitis virus levels in infected nervous tissue. *Amer. J. Hyg.* **45**, 226 (1947).
- and H. A. HOWE: Nonparalytic poliomyelitis in chimpanzee and in human poliomyelitis. *J. of Exper. Med.* **81**, 255 (1945).
- Experimental studies on intraneural spread of poliomyelitis virus. *Bull. Hopkins Hosp.* **68**, 248 (1941).
- BURNET, M. F.: Virus classification and nomenclature. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **56**, 383 (1953).
- Committee on typing of the National Foundation for infantile paralysis: *Amer. J. Hyg.* **54**, 191 (1951).
- ENDERS, J. F.: Vermehrung und Eigenschaften der Poliomyelitis-Viren auf menschlichen Gewebeskulturen. 2. *Internat. Poliomyelitis-Konf. Kopenhagen 1951.*
- HALLAUER, C.: Die Hämagglutination durch murine Poliomyelitisstämme. *Arch. Virusforsch.* (Wien) **4**, 224 (1951).
- HOLMES, F. O.: The filtrable viruses. *Bergeys manual of determinative Bacteriology*, Edit. VI. Baltimore: Williams and Wilkins Comp. 1948.
- HORSTMANN, D. M.: Poliomyelitis virus in blood of orally infected monkeys and Chimpanzees. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **79**, 417 (1952).
- JUNGBLUT, C. W.: A preliminary note on the isolation of human poliomyelitis virus from the heart of fatal cases of the disease. 3. *Europ. Internat. Poliomyelitis-Konf. Amsterdam 1950.*
- Problems of classification of poliomyelitis virus. *Arch. of Path.* **52**, 18 (1951).
- and EDWARDS, J. E.: Isolation of poliomyelitis virus from the heart in fatal cases. *Amer. J. Clin. Path.* **21**, 601 (1951).
- and M. A. STEVENS: Attempts to isolate poliomyelitis virus from the paralyzed muscle of patients during the acute stage of the disease. *Amer. J. Clin. Path.* **20**, 701 (1950).
- KALM, H.: Zur Topik des anatomischen Prozesses bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **164**, 92 (1950).
- Zum Verständnis des Lähmungsverlaufs bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **167**, 187 (1952).
- KOCH, R.: Über bakteriologische Forschung. *Verh. 10. Internat. Med. Kongreß Berlin* **1**, 35 (1890).
- KOPROWSKI, H.: Discussion of classification and nomenclature of the poliomyelitis virus group. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **56**, 596 (1953).
- T. W. NORTON and W. McDERMOTT: Isolation of poliomyelitis virus from human serum by direct inoculation into a laboratory mouse. *Publ. Health Rep.* **62**, 1467 (1947).

- LI, C. P., and K. HABEL: Adaption of Leon strain of poliomyelitis to mice. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **78**, 233 (1951).
- and M. SCHAEFFER: Adaption of type I poliomyelitis virus to mice. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **82**, 477 (1953).
- MOLLARET, P.: Le démembrément de la poliomyélite, sa nécessité et ses critères de classification. Presse méd. **58**, 1096 (1950).
- Le démembrément de la poliomyélite. II. Les maladies poliomyélitiques humaines fondamentales. Presse méd. **58**, 1205 (1950).
- Le démembrément de la poliomyélite. III. Les maladies poliomyélitiques frontières. Presse méd. **58**, 1223 (1950).
- Le démembrément de la poliomyélite IV. Maladies pseudopoliomyélitiques vétérinaires, synthèse et perspectives. Presse méd. **58**, 1255 (1950).
- PAUL, J. R.: Knowledge and trends in poliomyelitis. A summary. 2. Internat. Poliomyelitis Conf. Copenhagen 1951.
- PETTE, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme 1942.
- Wandlungen epidemiologischer und pathogenetischer Gedankengänge bei der Poliomyelitis. Klin. Wschr. **1949**, 321.
- RHODES, J. A.: Classification and nomenclature of the poliomyelitis group of viruses. Ann. N. Y. Acad. Sci. **56**, 604 (1953).
- SABIN, A. B.: Epidemiologic patterns of poliomyelitis in different parts of the world and in different population groups. Papers a. Discussions Internat. Poliomyelitis Conf. **1**, 3 (1949).
- Diskussion 2. Internat. Poliomyelitis-Konf. Kopenhagen 1951.
- Paralytic consequences of poliomyelitis infection in different parts of the world and in different population groups. Amer. J. Publ. Health **41**, 1215 (1951).
- SALK, J. E.: Immunologic classification of poliomyelitis viruses. 2. Internat. Poliomyelitis-Konf. Kopenhagen 1951.
- VERLINDE, J. D., P. DE BAAN and J. A. VERCRUYSE: The monkey pathogenicity of the Col SK virus and the mouse adapted Lansing strain of poliomyelitis virus and the influence of monkey passage on the characteristics of the virus. Leeuwenhoek J. Microbiol. a. Serol. **16**, 9 (1950).
- and B. BEEM: Haematogenous spread of poliomyelitis virus. Leeuwenhoek J. Microbiol. a. Serol. **18**, 1 (1952).
- WENNER, H. A., and F. E. RABE: The recovery from regional lymphnodes of fatal human cases of poliomyelitis. Amer. J. Med. Sci. **222**, 292 (1951).

Parapoliomyelitis.

- ANDERSON, J. A., and V. BOLIN: Zit. nach KNOX. Endocrinology (Springfield, Ill.) **39**, 67 (1946).
- Congenital antiviral immunity in Swiss mice. Amer. J. Hyg. **50**, 200 (1950).
- DE BAAN, P.: Hemagglutie door neurotrope virussorten. Proefschrift, Leiden 1950.
- Verh. Inst. Praev. Geneesk. Leiden **1950**, 17.
- J. D. VERLINDE and P. WALLER-FETTER: Studies on hemagglutination by the EMC-MM-Col. SK group of viruses. I. Factors influencing the hemagglutination reaction. Leeuwenhoek J. Microbiol. a. Serol. **17**, 119 (1951).
- BELLER, K., u. W. KELLER: Zur Ätiologie akut entzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems, im besonderen der Poliomyelitis. Klin. Wschr. **1949**, 422.
- BETKE, K., u. R. GÄDEKE: Zytologische und histologische Untersuchungen über retikuläre Gewebsreaktionen bei experimenteller Infektion mit Viren der EMC-Gruppe. 3. Kongreß Internat. Europ. Ges. Hämatologie, Rom 1951.
- u. J. HARMS: Das klinische Syndrom „Enzephalomyokarditis“. Arch. Kinderheilk. **146**, 6 (1953).
- u. H. KAISER: Epidemische Häufung von Erkrankungen mit enzephalitischem Symptomenbild in Südbaden 1951. Mschr. Kinderheilk. **100**, 392 (1952).
- Bibliographie of infantile paralysis 1789—1949. Nat. Found. Inf. Paral. 1951.
- BIELING, R.: Weitere Untersuchungen über virusbedingte Enzephalomyelitis des Menschen. Österr. Mikrobiologen-Tagung, Salzburg 1950.
- Viruserkrankungen des Nervensystems. 1. Die Biologie der Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 516 (1952).
- Systematische und ätiologische Untersuchungen auf dem Virusgebiet. Wien. klin. Wschr. **1952**, 481.
- u. F. KOCH: Virusbedingte Enzephalomyelitiden. Marburg. med. Ges. v. **14**, 12. 1949.
- Versuch einer Differentialdiagnose der abakteriellen Meningitis. Z. Kinderheilk. **72**, 85 (1952).

- BINGEL, K. F., u. H. ENGELHARDT: Möglichkeiten und Aussichten einer Expositionsprophylaxe bei der Poliomyelitis. *Klin. Wschr.* **1953**, 683.
- BLATTNER, R. J.: Encephalomyocarditis. *J. of Pediatr.* **42**, 267 (1953).
- BOURDILLON, J.: Purification, Sedimentation and serological reactions of the murine strain of SK-poliomyelitis virus. *Arch. of Biochem.* **3**, 285 (1944).
- and D. H. MOORE: Attempts at purification of a murine strain of human poliomyelitis virus. *Science (Lancaster, Pa.)* **96**, 541 (1942).
- BREMER, A.: Recherches sur l'agglutination des hématies par les souches murines de virus poliomyélitique. *Ann. Inst. Pasteur* **80**, 40 (1951).
- et W. MUTSAARS: Agglutination des globules rouges de mouton par le virus de la poliomyélite, (souche Lansing). *C. r. Soc. Biol. (Paris)* **142**, 1194 (1948).
- BRUTSAERT, P., C. W. JUNGEBLUT and A. KNOX: Attempts to propagate murine poliomyelitis virus on various intestinal bacteria and protozoa. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **61**, 265 (1946).
- — — Attempts to adapt murine poliomyelitis virus to the chick. *J. of Pediatr.* **29**, 350 (1946).
- BURROWS, M. T.: Is poliomyelitis a disease of the lymphatic system? *Arch. Int. Med.* **48**, 33 (1931).
- CASALS, J., and L. V. BROWN: Haemagglutination with certain arthropod borne viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **83**, 170 (1953).
- CHANOK, R. M., and A. B. SABIN: Hemagglutinins of the St. Louis and western equine encephalitis viruses. Isolation, properties and use for diagnosis and epidemic survey. *Amer. J. Dis. Childr.* **84**, 628 (1952).
- CHIARI, H.: Zur Kenntnis der Enzephalomyokarditis. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 653.
- COLLOMB et MERLIHOT: Origine virale probable d'une péricardite accompagnée d'une encéphalite et d'une pneumopathie aigue. *Réunions médico-chirurgicales de Saïgon-Cholon.* v. 27. 6. 1952.
- CURLEY, F. J., and J. E. GORDON: Immunization of young mice with unmodified MM mouse encephalomyelitis virus under passive protection from immune mothers. *Amer. J. Hyg.* **48**, 81 (1948).
- DALLDORF, G.: Method of ultraviolet irradiation of virus to produce a vaccine. *Ann. Rep. Div. Labor. Res. Albany*, 1948.
- The etiology of poliomyelitis. *N. Y. State J. Med.* **49**, 2053 (1949).
- Report of the director. *Ann. Rep. Div. Lab. Res., Albany* 1951.
- and WITNEY, E.: Immunologic relationship of MM, Lansing poliomyelitis and mouse encephalomyelitis viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **59**, 150 (1945).
- DEAN, D. J.: The response of certain domesticated animals to injections of Coxsackie, MM and Theiler viruses. *Ann. Rep. Div. Labor. Res., Albany* 1951, 10.
- DEIBEL, F.: Das Verhalten der heterophilen Hammelblutagglutinine in menschlichen Seren bei entzündlichen abakteriellen Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Z. Kinderheilk.* **72**, 476 (1953).
- DICK, G. W. A.: Mengo-encephalomyelitis virus. Pathogenicity for animals and physical properties. *Brit. J. Exper. Path.* **29**, 559 (1948).
- The relationship of Mengo-encephalitis, Encephalomyocarditis, Columbia SK and MM-viruses. *J. of Immun.* **62**, 375 (1949).
- Cultivation of Mengo-encephalomyelitis virus in the embryonated hen egg. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **73**, 77 (1950).
- A. M. BEST, A. J. HADDOW and K. C. SMITHBURN: Mengo-encephalitis, a hitherto unknown virus affecting man. *Lancet* **255**, 286 (1948).
- K. C. SMITHBURN and A. J. HADDOW: Mengo-encephalomyelitis virus. Isolation and immunological properties. *Brit. J. Exper. Path.* **29**, 547 (1948).
- ENRIGHT, J. B., and E. W. SCHULTZ: Further observations on the cultivation of strains of poliomyelitis virus in developing eggs. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **66**, 541 (1947).
- EVANS, C. A., and V. C. CHAMBERS: Growth of neurotropic viruses in extraneural tissues. I. MM-virus in the feet of hamsters. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **68**, 436 (1948).
- and R. G. GREEN: Extraneural growth of poliomyelitis virus. Its significance relative to possible methods of prevention. *J. Amer. Med. Assoc.* **134**, 1154 (1947).
- EYQUEM, M. A., G. CATEIGNE et M. G. HANNOUN: Influence des enzymes proteolytiques sur l'agglutinabilité des globules rouges par les virus. *Soc. franç. Microbiol.* v. 8. 5. 1952.
- FASTIER, L. B.: Studies on hemagglutination with the GD VII strain of murine encephalomyelitis. *J. of Immun.* **65**, 323 (1950).
- Factors involved in hemagglutination by the GD VII strain of murine encephalomyelitis virus. *J. of Immun.* **66**, 365 (1951).
- FINDLAY, G. M., and E. M. HOWARD: Virus exaltation. *Brit. J. Exper. Path.* **31**, 45 (1950).
- — — Observations on Col. SK virus. *J. of Path.* **63**, 435 (1951).

- FISHGOLD, J. T.: Reduced capacity of brain homogenates from mice infected with Col SK and ectromelia viruses to reduce triphenyltetrazolium chloride. *Federat. Proc.* **10**, 294 (1951).
- FRANCIS, Th., and G. BROWN: Evaluation of the effect of Darvisul upon infection with SK-strain of virus in mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 535 (1949).
- GÄDEKE, R.: Morphologische Grundlagen neuerer Anschauungen über das Krankheitsbild der Poliomyelitis. *Virchows Arch.* **322**, 563 (1952).
- BAYER, H., B. HAMMEL, S. KANZLER u. F. SCHÖNBERG: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des Skelettmuskelgewebes der Albinomäuse nach Infektion mit murinen mausadaptierten und klassischen Poliomyelitis-Viren. I. Mitteilung Untersuchungen mit dem MM-Virus. *Arch. Virusforsch. (Wien)*. (Im Druck.)
- u. K. BETKE: Die Wirkung von Viren der Parapoliomyelitisgruppe auf die lymphatischen Organe der Maus. *Z. Naturforsch.* **7b**, 401 (1952).
- u. S. KANZLER: Rhythmische Verteilung der Absterbehäufigkeit weißer Mäuse nach unterschiedlich modifizierter Infektion mit dem MM-Virus. *Naturwissenschaften* **40**, 587 (1953).
- GARD, S., and L. HELLER: Hemagglutination by Col-MM Virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **76**, 68 (1951).
- and O. LINDHOLM: Experiments on formalized poliomyelitis virus vaccines. *Acta med. scand. (Stockh.)* **129**, 184 (1947).
- GASTAMBIDE et ODIER: Remarques sur l'agglutination des globules rouges de mouton par le virus de la poliomyélite, souche MM. *Ann. Inst. Pasteur* **79**, 197 (1950).
- GERSTNER, A.: Untersuchungen mit dem Hämagglutinationshemmungstest auf Antikörper gegen Viren der Parapoliomyelitisgruppe in Seren von Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems sowie zur Frage der Spezifität dieses Testes. *Diss. Freiburg* 1953.
- GOLDFEDER, A., L. COHEN, C. MILLER and M. SINGER: Electronmicroscopy of the purified MM poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **67**, 366 (1948).
- GOLLAN, F.: Purification of the MM poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **67**, 364 (1948).
- and M. B. VISSCHER: Water, sodium and potassium content of normal and encephalomyelitic mouse brain. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **76**, 746 (1951).
- GORDON, J. E., and F. J. CURLEY: Induced latent infection and resultant immunity to MM mouse encephalitis virus in mice suckled by immune foster mothers. *J. Inf. Dis.* **85**, 259 (1949).
- HALLAUER, C.: *Proc. Internat. Kongress f. Mikrobiologie Kopenhagen 1947.* S. 257.
- Über Hämagglutination durch Virusarten. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **3**, 81 (1947/48).
- Die Hämagglutination durch Virusarten. (Phänomen von G. K. HRST.) *Handbuch d. Virusforsch.* 2. Erg. Band S. 141 ff. Wien: Springer-Verlag 1950.
- Die Hämagglutination muriner Poliomyelitisstämme. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **4**, 224 (1951).
- HAMMON, W. M., R. B. AIRD and G. SATHER: Failure of trypan red to protect against certain neurotropic viruses (MM and Russian spring-summer encephalitis). *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **69**, 511 (1948).
- HELLMANN, T.: Studien über das lymphoide Gewebe. *Beitr. path. Anat.* **68**, 333 (1921).
- HELWIG, F. C., and E. C. H. SCHMIDT: A filter passing agent producing interstitial myocarditis in anthropoid apes and small animals. *Science (Lancaster, Pa.)* **102**, 31 (1945).
- HETTICHE, O., u. W. H. SCHULZ-EHLBECK: Epidemiologie und Prophylaxe der Poliomyelitis im Hinblick auf die Rolle des Wassers bei der Übertragung. (Im Druck.)
- HOFMAN, B.: Over een virusreceptorvernietigende eigenschap van speeksel en haar mogelijke betekenis voor de infectie met poliomyelitis virus. *Proefschrift Leiden* 1953.
- u. C. W. JUNGBLUT: Untersuchungen über Neutralisation und Hämagglutinationshemmung von Parapoliomyelitisvirus (Col. SK-Stamm) mit Seren von Fällen von Encephalitis, aseptischer Meningitis und Poliomyelitis. *Klin. Wschr.* **30**, 1013 (1952).
- HORVATH, B.: Further studies on Col. SK virus hemagglutination. *Arch. Virusforsch.* **5**, 228 (1953).
- and C. W. JUNGBLUT: Studies on hemagglutination by Col SK-Virus. *J. of Immun.* **68**, 627 (1952).
- JAWETZ, E.: Hemagglutination by viruses. Its biological implications. *Calif. Med.* **69**, 435 (1948).
- JUNGBLUT, C. W.: Serological relationship within the poliomyelitis group of viruses. *Amer. J. Publ. Health* **34**, 259 (1944).
- Seasonal fluctuations in susceptibility of guinea pigs to experimental cavian poliomyelitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **58**, 177 (1945).
- Studies in rodent poliomyelitis. VI. Further observations on interference between murine and simian strains of poliomyelitis virus. *J. of Exper. Med.* **81**, 275 (1945).
- Sensitization experiments in guinea pigs following injection with simian or rodent poliomyelitis virus. *J. Allergy* **18**, 239 (1947).

- JUNGBLUT, C. W.: Mechanism of infection in rodent poliomyelitis in relation to age and portal of entry. *J. Inf. Dis.* **81**, 282 (1947).
- Active and inactive murine poliomyelitis virus as interfering agents against poliomyelitis infection in monkeys. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **68**, 19 (1948).
- Reverse interference between simian and murine poliomyelitis virus in guinea pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **68**, 615 (1948).
- Failure of phenolsulfazole to influence the course of infection with murine poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 371 (1949).
- Monkey pathogenicity of various strains of murine poliomyelitis virus. II. Experiments with Col. SK-MM group. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **72**, 534 (1949).
- Neuere Ergebnisse über die Pathogenese der Kinderlähmung. *Helvet. med. Acta* **17**, 167 (1950).
- Further experiments with Col SK murine poliomyelitis virus. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **26**, 571 (1950).
- Neutralization of Col SK and Yale SK virus by polio-convalescent and normal human sera. *Arch. of Pediatr.* **67**, 519 (1950).
- Newer knowledge on the pathogenesis of poliomyelitis. *J. of Pediatr.* **37**, 109 (1950).
- Chemotherapeutic effects of a naphthoquinonimine on infection of mice with Col SK group of viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 176 (1951).
- Experimental Studies with F-virus. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **4**, 568 (1952).
- and J. BOURDILLON: Electronmicrography of murine poliomyelitis virus preparations. *J. Amer. Med. Assoc.* **123**, 399 (1943).
- and G. DALLDORF: Epidemiological and experimental observations on the possible significance of rodents in a suburban epidemic of poliomyelitis. *Amer. J. Publ. Health.* **33**, 169 (1943).
- — Epidemiological and experimental observations of poliomyelitis in New York city (1943—44). *Amer. J. Hyg.* **43**, 49 (1946).
- R. R. FEINER and M. SANDERS: Studies in rodent poliomyelitis III. Experimental poliomyelitis in guinea pigs produced with the murine strain of SK poliomyelitis virus. *J. of Exper. Med.* **76**, 31 (1942).
- and B. HORVATH: Inhibition of hemagglutination of Columbia SK virus by human polio-convalescent sera. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 672 (1951).
- — and A. W. KNOX: Inhibition of Col. SK Virus hemagglutination by human saliva. *Arch. of Pediatr.* **69**, 321 (1952).
- and M. SANDERS: Isolation of a murine neurotropic virus by passage of monkey poliomyelitis virus to cotton rats and white mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **44**, 375 (1940).
- — Studies of a murine strain of poliomyelitis virus in cotton rats and white mice. *J. of Exper. Med.* **72**, 407 (1940).
- — Studies in rodent poliomyelitis V. Interference between murine and monkey poliomyelitis virus. *J. of Exper. Med.* **76**, 127 (1942).
- — and R. R. FEINER: Studies in rodent poliomyelitis. I. Further experiments with the murine strain of SK-virus. *J. of Exper. Med.* **75**, 611 (1942).
- and E. STEENBERG: Neurotropic and viscerotropic strains of Columbia SK and EMC virus. *Arch. of Path.* **49**, 574 (1950).
- KELLER, W.: Aktuelle Fragen aus dem Gebiet der Poliomyelitis. *Med. Ges. Freiburg v. 18. 7. 1950.*
- Die Ätiologie und Epidemiologie der abakteriellen Encephalomeningitiden. *M Schr. Kinderheilk.* **100**, 164 (1952).
- u. O. VIVELL: Ergänzende Mitteilung zur vorstehenden Arbeit von HOFMAN und JUNGBLUT: „Untersuchungen über Neutralisation und Hämagglutinationshemmung von Parapoliomyelitisvirus (Col. SK-Stamm) mit Seren von Fällen von Encephalitis, aseptischer Meningitis und Poliomyelitis. *Klin. Wschr.* **1952**, 1015.
- — u. R. GÄDEKE: Ätiologie und Epidemiologie der abakteriellen Encephalomeningitiden. *Wissenschaftl. Ausstellung, 51. Tagg. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Heidelberg 1951.*
- KNOX, A. W.: Influence of pregnancy in mice on the course of infection with murine poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **73**, 520 (1950).
- Infection and Immunity on offspring of mice inoculated during gestation with murine poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 792 (1950).
- KOCH, F.: Die Encephalomyokarditis (EMC) und ihre Abgrenzung von der Poliomyelitis. *Z. Kinderheilk.* **68**, 328 (1950).
- LARUELLE et REUMONT: La myocardite de la poliomyélite. *Ann. Inst. Pasteur* **83**, 151 (1952).
- LAHELLE, O., and F. L. HORSFALL: Hemagglutination with the GD VII strain of mouse encephalomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 713 (1949).
- MACDONALD, F.: Haemagglutination with virus of Murray Valley encephalitis. (MVE). *Brit. J. Exper. Path.* **33**, 537 (1952).

- MAUER, R.: Untersuchungen über die Hämagglutination von Viren der Parapoliomyelitisgruppe. Diss. Freiburg 1952.
- MELNICK, J. L.: Sedimentation of Poliomyelitis virus in sharples centrifuge. *J. of Immun.* **53**, 157 (1946).
- The poliomyelitis, encephalomyocarditis and Coxsackie groups of viruses. *Bacter. Rev.* **14**, 233 (1950).
- Poliomyelitis and poliomyelitis-like viruses of man and animals. *Ann. Rev. Microbiol.* **5**, 309 (1951).
- MORRIS, M. C.: The effect of trypsin on hemagglutination by murine encephalomyelitis virus. *J. of Immun.* **68**, 97 (1952).
- MURRAY, F. J., J. F. SCRUGHAM and M. J. FOTER: Effect of Congo red on the MM virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **72**, 275 (1949).
- NELIS, P., et A. LAFONTAINE: Action des ultrasons sur la souche MM de la poliomyélite de la souris. *C. r. Soc. Biol. (Paris)* **144**, 458 (1950).
- O'DELL, T. H., H. N. WRIGHT and R. N. BIETER: Chemotherapeutic activity of nucleic acids and high protein diets against the infection caused by the MM virus in mice. *J. of Pharmacol.* **107**, 232 (1953).
- OLITSKY, P. K., and R. H. YAGER: Hemagglutination by Col. SK, Col. MM, Mengo-encephalomyelitis and encephalomyocarditis viruses. Experiments with other viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 719 (1949).
- POWELL, H. M., et al.: A filtrate with chemoprophylactic and chemotherapeutic action against MM and Semliki forest viruses in mice. *Antibiotics a. Chemother.* **2**, 432 (1952).
- and W. A. JAMIESON: On the immunity of certain mouse adapted poliomyelitis virus strains when cultivated in embryonated eggs. *J. Inf. Dis.* **83**, 328 (1948).
- — and C. G. CULBERTSON: Injection of mouse adapted and egg adapted poliomyelitis like virus into white rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **68**, 80 (1948).
- ROBINSON, L.: The effect of heating on MM virus. *Ann. Rep. Div. Labor. Res. Albany* 1948.
- RUSTIGIAN, R., and A. M. PAPPENHEIMER: Myositis in mice following intramuscular injection of viruses of the mouse encephalomyelitis group and of certain other neurotropic viruses. *J. of Exper. Med.* **89**, 69 (1949).
- SABIN, A. B., et E. L. BUESCHER: Unique physico-chemicals properties of japanese B-encephalitis virus hemagglutinin. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 222 (1950).
- and A. J. STEIGMAN: Poliomyelitis virus of low virulence in patients with epidemic "summer grippe" or sore throat. *Amer. J. Hyg.* **49**, 176 (1949).
- SANDERS, M., and C. W. JUNGBLUT: Studies in rodent poliomyelitis. II. Cultivation of the murine strain SK poliomyelitis virus. *J. of Exper. Med.* **75**, 631 (1942).
- Y. SUBBAKOW and R. C. ALEXANDER: An effective antiviral synthetic. *Texas Rep. Biol. Med.* **6**, 385 (1948).
- SANZ IBANEZ, J.: Poliomyelitis experimental. *Trab. Inst. Cajal invest. biol.* **36**, 137 (1944).
- Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Poliomyelitis. *Med. Ges. Marburg* v. 18. 6. 1952.
- SAPHIR, O.: Visceral lesions in poliomyelitis. *Amer. J. Path.* **21**, 99 (1945).
- Encephalomyocarditis. *Circulation (New York)* **6**, 843 (1952).
- and S. A. WILE: Myocarditis in poliomyelitis. *Amer. J. Med. Sci.* **203**, 781 (1942).
- SCHATZ, A., and H. PLÄGER: Effect of pH on MM virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **67**, 452 (1948).
- SCHMIDT, E. C. H.: Virus myocarditis. Pathologic and experimental studies. *Amer. J. Path.* **24**, 97 (1948).
- SCHMIDT-KESSEN, W.: Elektrokardiogramm nach Poliomyelitis. *Z. inn. Med.* **4**, 250 (1949).
- Myokarditis bei Poliomyelitis. *Z. inn. Med.* **7**, 177 (1952).
- SCHMITT, E.: Untersuchungen an menschlichen Seren mit einer neuen Hämagglutinationshemmungsreaktion gegen Viren der Parapoliomyelitisgruppe. Diss. Freiburg 1951.
- SCHNITZER, R. J., M. BUCK and N. STEIGER: Chemotherapeutic effect of 2 hydroxyl 1,4 naphthoquinonimine on infections of mice with Col. SK virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 182 (1951).
- SCHULTZ, E. W., and J. B. ENRIGHT: Cultivation of the murine SK strain of poliomyelitis virus in developing eggs. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **63**, 8 (1946).
- and C. WHITE: Infectivity of murine SK-strain of poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **67**, 266 (1948).
- SCHULZ-EHLBECK, H. W.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten von murinem Poliomyelitisvirus in Zecken (*Ornithodoros moubata*). *Z. Tropenmed.* **3**, 472 (1952).
- Beitrag zur Frage der Virusinaktivierung. *Klin. Wschr.* **1953**, 527.
- SELIGMANN, E., and C. W. JUNGBLUT: Neutralization of SK murine poliomyelitis virus and of Theilers virus of mouse encephalomyelitis by human sera. *Amer. J. Publ. Health* **33**, 1326 (1943).

- SHEAN, D. B., and E. W. SCHULTZ: Comparative tissue explant requirements of Col. SK, C(M) and MM viruses and of Theiler's encephalomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **73**, 622 (1950).
- SIEGEL, B. V.: Further observations on cold hemagglutinin activity in encephalomyocarditis, MM, Mengo-encephalomyelitis and Columbia SK immune sera. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 554 (1951).
- SICKLES, G. M.: Effect of serum of normal animals on MM virus. *Ann. Rep. Div. Labor. Res. Albany* 1948.
- SMADEL, J. E.: Die Differentialdiagnose der akuten Poliomyelitis mit Hilfe von Laboratoriumsuntersuchungen. 2. Internat. Poliomyelitis-Konf. Kopenhagen 1951.
- and J. WARREN: The virus of encephalomyocarditis and its apparent causation of disease in man. *J. Clin. Invest.* **26**, 1197 (1947).
- SMITHBURN, K. C.: Studies on certain viruses isolated in tropics of Africa and South America. Immunological reactions as determined by cross neutralization tests. *J. of Immun.* **68**, 441 (1952).
- Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in sera of human beings residing in East Africa. *J. of Immun.* **69**, 223 (1952).
- SOMMERS, S. C., J. C. WILSON and F. W. HARTMAN: Lymphoid lesions in poliomyelitis. *J. of Exper. Med.* **93**, 505 (1951).
- SPAIN, D. M., V. BRADESS and V. PARSONNET: Myocarditis in poliomyelitis. *Amer. Heart J.* **40**, 336 (1950).
- STEIGMAN, A. J., and T. V. KOKKO: Recovery of type I (Brunhilde) poliomyelitis virus from mouse brain and spinal cord. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **81**, 261 (1952).
- and R. J. SILVERBERG: Mack Virus. Serum and gamma globulin neutralization of unidentified agent isolated from suspected nonparalytic poliomyelitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **83**, 200 (1953).
- TOOMEY, J. A., and W. S. TAKACS: *J. Bacter.* **43**, 87 (1942); zit. nach JUNGBLUT.
- Specific neutralization of cotton rat strains of poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **47**, 123 (1941).
- VERLINDE, J. D.: A comparative study on muscular involvement in experimental poliomyelitis induced by various strains of virus and the effect of Hyaluronidase on the intramuscular inoculation. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **4**, 546 (1952).
- An experimental study on the effect of immunization with T. A. B. and pertussis vaccine and aluminium precipitated diphtheria toxoid on the centripetal and centrifugal spread of poliomyelitis virus. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **4**, 561 (1952).
- et P. DE BAAN: Sur l'hémagglutination par des virus poliomyélitiques murins et la destruction enzymatique de récepteurs de virus poliomyélitique de la cellule réceptive. *Ann. Inst. Pasteur* **77**, 632 (1949).
- B. BEEM and A. KLARENBECK: Studies on immunity in poliomyelitis. II. Adaption a of strain of poliomyelitis on mice and immunization experiments with the mouse adapted virus. *Leeuwenhoek, J. Microbiol. a. Serol.* **18**, 364 (1952).
- and B. HOFMAN: Pathogenic and immunologic properties of 2 new members of the Col. SK group of viruses. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **5**, 14 (1952).
- and A. KLARENBECK: Studies on immunity in poliomyelitis. I. Homologous immunity produced with ultraviolet irradiated adsorbate vaccine. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **5**; 27 (1952).
- and E. NIHOUL: Excretion of poliomyelitis virus by healthy contact persons. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **94**, 1186 (1950).
- VERLINDE, J. D., and H. A. E. VAN TONGEREN: Human infections with viruses of the Columbia SK group. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **5**, 217 (1953).
- VIVELL, O.: Experimentelle Untersuchungen zur Virusinterferenz. *Tagg. Südwestdtsh. Kinderärzte, Tübingen* 1950.
- Experimentelle Untersuchungen zur Selbstinterferenz des MM-Virus. *Z. Kinderheilk.* **70**, 113 (1951).
- Über Interferenzerscheinungen bei Infektionskrankheiten. *Erg. inn. Med. N. F.* **2**, 680 (1951).
- Über eine serologische Methode zum Nachweis einer Infektion mit murinen Poliomyelitisviren. *Mshr. Kinderheilk.* **100**, 175 (1952).
- GERSTNER, A., u. K. YOLAGELDILI: Untersuchungen über die Hämagglutination von Viren der Parapoliomyelitisgruppe. III. Mitteilung. Zur Frage der Spezifität des Hämagglutinationshemmungstestes sowie weitere Ergebnisse serologischer Studien. *Z. Immunforsch.* **109**, 527 (1952).
- u. R. MAUER: Untersuchungen über die Hämagglutination von Viren der Parapoliomyelitisgruppe (Encephalomyokarditisgruppe). I. Mitteilung. Zur Charakteristik des Hämagglutinationsphänomens. *Z. Immunforsch.* **109**, 246 (1952).

- VIVELL, O., E. SCHMITT u. A. GERSTNER: Untersuchungen über die Hämagglutination von Viren der Parapoliomyelitisgruppe (Encephalomyokarditisgruppe). II. Mitteilung. Über einen neuen Hämagglutinationshemmungstest nach der Methode von HIRST. Ergebnisse serologischer Untersuchungen. *Z. Immunforsch.* **109**, 274 (1952).
- WARREN, J.: Encephalomyocarditis in Rivers: Viral and rickettsial infections of Man. Philadelphia: Lippincott Comp. 1948.
- Viruses of the encephalomyocarditis group. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **56**, 609 (1953).
- and J. E. SMADEL: A serological relationship between the virus of encephalomyocarditis and certain strains of poliomyelitis viruses. *Federat. Proc.* **7**, 311 (1948).
- — Further observations on the virus of EMC. *J. Bacter.* **51**, 615 (1946).
- — and S. B. RUSS: The family relationship of encephalomyocarditis, Columbia SK, MM and Mengo-encephalomyelitis viruses. *J. of Immun.* **62**, 387 (1949).
- S. B. RUSS and H. JEFFRIES: Neutralizing antibody against viruses of the encephalomyocarditis group in the sera of wild rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 376 (1949).
- WOLF, A.: Studies in rodent poliomyelitis. IV. The pathology of murine and cavian poliomyelitis. *J. of Exper. Med.* **76**, 53 (1942).
- WOOD, H. G. and J. J. RUSOFF: Protective action of trypan red against infection by neurotropic virus. *J. of Exper. Med.* **82**, 297 (1945).
- YAGER, R. H.: Hemagglutination by GD VII and Col. SK, Col. MM, Mengo-encephalomyelitis and the EMC-group of neurotropic viruses. *Federat. Proc.* **10**, 579 (1951).
- K. L. KUTTLER, P. OLITSKY and L. C. MURPHY: Hemagglutination by neurotropic viruses. *U. S. Army Force Med. J.* **1**, 920 (1950).

Pseudopoliomyelitis.

- ADAMS, J. M., R. A. BOAK, C. M. CARPENTER, J. D. FRENCH, S. J. KLEIN, J. J. PRESSMAN and J. L. SMITH: Prevention of paralytic poliomyelitis in tonsillectomized cynomolgus monkeys by human gamma globulin. *J. Labor. a. Clin. Med.* **41**, 142 (1953).
- ALM, L.: The Coxsackie viruses, presented at the Staff Conference, Army Med. Service Graduate School Washington, D. C. 22. Nov. 1950.
- ARMSTRONG, N. P., F. H. WILSON, W. J. MCLEAN, N. SILVERTHORNE, E. M. CLARK, A. J. RHODES, D. S. KNOWLES, R. C. RITCHIE and W. L. DONOHUE: Studies on Poliomyelitis in Ontario. II. Isolation of Coxsackievirus in association with poliomyelitis virus. Preliminary report. *Canad. J. Publ. Health* **41**, 51 (1950).
- ATKINSON, N.: *Med. J. Austral.* **1**, 813 (1951).
- J. DINEEN and J. S. ROBERTSON: A pleurodynia virus pathogenic for infant mice. *Austral. J. Exper. Biol.* **29**, 463 (1951).
- BAGGIO, C.: Epidemia familiare di pleurodinia. *Acta paediatr. Lat.* **4**, 321 (1951).
- BANKER, D. D., and J. L. MELNICK: Isolation of Coxsackie (C-Virus) from North Alaskan Eskimos. *Amer. J. Hyg.* **54**, 383 (1951).
- BEEMAN, E. A., R. M. COLE and R. J. HUEBNER: Studies in man of neutralizing antibodies against group A Coxsackie (Herpangina) viruses. Prevalence of antibodies in community in 1949 and 1950. *Amer. J. Hyg.* **56**, 216 (1952).
- and R. J. HUEBNER: Evaluation of serological methods for demonstrating antibody responses to group A Coxsackie (Herpangina) viruses. *J. of Immun.* **68**, 663 (1952).
- — and R. M. COLE: Studies of Coxsackie viruses: Laboratory aspects of group A viruses. *Amer. J. Hyg.* **55**, 83 (1952).
- R. H. PARROT and R. M. COLE: Simultaneous occurrence of 2 immunological types of group A Coxsackie virus in a case of Herpangina. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **78**, 295 (1951).
- BERGER, E., E. FREUDENBERG u. F. ROULET: Zur Kenntnis der Coxsackie-Virus (C-Virus)-Infektion. *Ann. paediatr. (Basel)* **179**, 65 (1952).
- u. F. ROULET: Beiträge zur Ausscheidung und Tierpathogenität des Coxsackie-Virus. *Schweiz. Z. Path.* **15**, 462 (1952).
- BERNKOFF, H.: Foreign letters. *J. Amer. Med. Assoc.* **145**, 1215 (1951).
- BETKE, K., H. RICHARZ, H. SCHUBOTHE u. O. VIVELL: Beobachtungen zu Krankheitsbild, Pathogenese und Ätiologie der akuten erworbenen hämolytischen Anämie (Lederer-Anämie). *Klin. Wschr.* **1953**, 373.
- BIELING, R.: Die Bornholmer Krankheit und das Coxsackie-Virus. *Dtsch. med. Wschr.* **1951**, 489.
- Die Europäische Welle von Coxsackie-Virus-Infektionen. *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 1029.
- BINGEL, K. F., u. M. SCHUSTER: Klinische, ätiologische und epidemiologische Untersuchungen über eine epidemische Virusmeningitis. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 1652.
- BOAK, R. A., B. F. KLAUSMANN and C. B. WARD: Coxsackie Virus in southern California. Isolation of a strain from stools of a patient. *Calif. Med.* **77**, 187 (1952).

- BODIAN, D.: Differentiation of types of poliomyelitis viruses. I. Reinfection experiments in monkeys (second attacks). *Amer. J. Hyg.* **49**, 200 (1949).
- J. M. MORGAN and H. A. HOWE: Differentiation of types of poliomyelitis viruses. III. The grouping of 14 strains into three basic immunological types. *Amer. J. Hyg.* **49**, 234 (1949).
- BREESE, S. S., and A. BRIEFS: Certain physical properties of herpangina strain and a pleurodynia strain of Coxsackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **83**, 119 (1953).
- BRIEFS, A., B. B. BREESE, J. WARREN and R. J. HUEBNER: Physical properties of 2 group A Coxsackie (Herpangina) viruses when propagated in eggs and mice as determined by ultracentrifugation and electron microscopy. *J. Bacter.* **64**, 237 (1952).
- BROWN, C., D. C. LITTLE and J. O'H. TOBIN: Bornholm disease and Coxsackie virus. *Lancet* Nr. 6705, 445 (1952).
- BUHN, H. W.: Serologische Reihenuntersuchungen mit dem SABIN-FELDMANSchen Serofarbstoff auf Toxoplasmose bei Schwangeren und Wöchnerinnen (zugleich ein Beitrag zur diaplacentaren Übertragung der Toxoplasmoseantikörper). Diss. Freiburg 1952.
- O. VIVELL u. H. RICHARZ: Zur Frage der diaplacentaren Übertragung der Toxoplasmoseantikörper sowie zur Kasuistik der konnatalen Toxoplasmose. *Msehr. Kinderheilk.* **100**, 400 (1952).
- BURNET, F. M.: *Med. J. Austral.* **27**, 325 (1940); zit. nach R. DOERR, *Die Immunitätsforschung. Ergebnisse und Probleme in Einzeldarstellungen*, Bd. 4, Antikörper. 2. Teil. Wien: Springer-Verlag 1949.
- BURY, H. S., and J. O'H. TOBIN: Further outbreak of Bornholm disease associates with Coxsackie Virus. *Lancet* Nr. 6728, 267 (1952).
- CARPENTER, C. M., and R. A. BOAK: Coxsackie viruses. Review of pathologic, epidemiologic, diagnostic and etiologic observations. *Calif. Med.* **77**, 127 (1952).
- CASALS, J.: Acetone-ether extracted antigens for complement fixation with certain neurotropic viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 339 (1949).
- and P. K. OLITSKY: Complement fixation tests with some viruses of the Coxsackie group. *Federat. Proc.* **9**, 570 (1950).
- — The adaption of poliomyelitis virus, Lansing strain, to newborn mice and the use of their central nervous system for preparation of antigen. *Arch. Virusforsch. (Wien)* **4**, 452 (1951).
- — and L. C. MURPHY: Hemagglutination and complement fixation with type I and II Albany strains of Coxsackie viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **72**, 636 (1949).
- CHEEVER, S., J. B. DANIELS and H. E. FREEMAN: A viral agent isolated from a case of non-paralytic poliomyelitis and pathogenic for suckling mice. Its possible relation to the Coxsackie group of viruses. *J. of Exper. Med.* **92**, 153 (1950).
- CHRISTEN, J. P.: À propos du virus de Coxsackie. *Rev. méd. Suisse rom.* **72**, 724 (1952).
- A propos d'affections à Coxsackie. *Ann. paediatr. (Basel)* **180**, 279 (1953).
- CLARK, E. M., D. S. KNOWLES, F. S. SHIMADA, A. J. RHODES, R. C. RITCHIE and W. L. DONOHUE: Coxsackie virus in urban sewage. Recovery of virus in season of low incidence of reported poliomyelitis. *Canad. J. Publ. Health* **42**, 103 (1952).
- COFFEY, J. M.: Electron microscopy of the Coxsackie virus. *Annual Rep. N. Y. State Dep. Health* **1949**, 10.
- COLE, R. M.: Herpangina and the Coxsackie viruses. *New England J. Med.* **245**, 627 (1951).
- J. A. BELL, E. A. BEEMAN and R. J. HUEBNER: Studies of Coxsackie viruses. Observations on epidemiological aspects of group A viruses. *Amer. J. Publ. Health* **41**, 1342 (1951).
- CONTRERAS, G., V. H. BARNETT and J. L. MELNICK: Identification of Coxsackie viruses by immunological methods and their classification into 16 antigenically distinct types. *J. of Immun.* **69**, 395 (1952).
- VAN CREVELD, S.: La maladie de Bornholm. *Arch. franç. Pédiatr.* **9**, 689 (1952).
- CURNEN, E. C.: Human disease associated with the Coxsackie viruses. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **26**, 335 (1950).
- Immunology and clinical aspects of Coxsackie virus infections. 2. *Internat. Poliomyelitis-Conference Copenhagen 1951.*
- and M. O. GODENNE: Differentiation of infection by Coxsackie and Herpes simplex viruses. *Amer. J. Dis. Childr.* **85**, 645 (1953).
- — Zit. nach CURNEN, E. C. Immunology and clinical aspects of Coxsackie virus infections. 2. *Internat. Poliomyelitis Conference Copenhagen 1951.*
- and J. L. MELNICK: Poliomyelitis- and Coxsackie viruses in paralytic poliomyelitis. *Pediatrics* **8**, 237 (1951).
- — Coxsackie- and Poliomyelitis-viruses in paralytic poliomyelitis. *Soc. Pediatr. Research, Atlantic City, May 1951.*
- E. W. SHAW and J. L. MELNICK: Disease resembling nonparalytic poliomyelitis associated with a virus pathogenic for infant mice. *J. Amer. Med. Assoc.* **141**, 894 (1949).

- DAHLSTRÖM, E. A.: Coxsackie virus infection. Report of two cases. *Acta paediatr.* (Stockh.) **40**, 235 (1951).
- DALLDORF, G.: The etiology of poliomyelitis. *N. Y. State J. Med.* **49**, 2053 (1949).
- The Coxsackie group of viruses. *Westchester Med. Bull.* **17**, 14 (1949).
- Suggested studies of poliomyelitis. *N. Y. State J. Med.* **49**, 1330 (1949).
- The Coxsackie viruses. *Proc. N. Y. State Assoc. Publ. Health Labor.* **29**, 54 (1949).
- The Coxsackie group of viruses. *Science* (Lancaster, Pa.) **110**, 594 (1949).
- The Coxsackie viruses. *Amer. J. Publ. Health* **40**, 1508 (1950).
- The Coxsackie viruses. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **26**, 329 (1950).
- The Coxsackie viruses. *Science* (Lancaster, Pa.) **112**, 422 (1950).
- The sparing effect of Coxsackie virus infection on experimental poliomyelitis. *J. of Exper. Med.* **94**, 65 (1951).
- Die Coxsackie-Viren, ihre Isolierung und Charaktereigenschaften. 2. Internat. Poliomyelitis-Konferenz, Kopenhagen 1951.
- From Clostridium Welchii to the Coxsackie viruses: Changing microbiology. *J. Mount Sinai Hosp.* **19**, 396 (1952).
- Los virus Coxsackie. Aislamiento y propiedades. *Medicina, Rev. Mexic.* **32**, 244 (1952).
- Die Viren der Coxsackiegruppe. *Münch. med. Wschr.* **94**, 2113 (1952).
- The Coxsackie virus group. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **56**, 583 (1953).
- and M. DOUGLASS: Simultaneous distemper and lymphocytic choriomeningitis in dog spleen and the sparing effect on poliomyelitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **39**, 294 (1938).
- — and H. E. ROBINSON: The sparing effect of canine distemper on poliomyelitis in macaca mulatta. *J. of Exper. Med.* **67**, 333 (1938).
- and R. GIFFORD: The Coxsackie viruses. *Annual Rep. Div. Labor. N. Y. State Dep. Health* 1951.
- — Tentative classification of Coxsackie virus into group A and B on the basis of differences in the character of the experimental disease. Presented eastern New York Branch Soc. *Amer. Bacter.* 1950.
- — Clinical and epidemiologic observations of Coxsackie virus infection. *New England J. Med.* **244**, 868 (1951).
- — Adaption of group B Coxsackie virus to adult mouse pancreas. *J. of Exper. Med.* **96**, 491 (1952).
- and G. M. SICKLES: An unidentified filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis. *Science* (Lancaster, Pa.) **108**, 61 (1948).
- — H. PLAGER and R. GIFFORD: A virus recovered from the feces of poliomyelitis patients pathogenic for suckling mice. *J. of Exper. Med.* **89**, 567 (1949).
- — — Coxsackie group of viruses. *Annual Rep. Div. Labor. N. Y. State Dep. Health* 1950.
- DAVID, J. K., D. LEAVITT and B. F. HOWITT: Vesicular pharyngitis, its relationship to the Coxsackie group of viruses. *Pediatrics* **8**, 672 (1951).
- DEAN, D. J.: The response of certain domesticated animals to injections of Coxsackie, MM- and Theiler-viruses. *Annual Rep. Div. Labor. N. Y. State Dep. Health*, 1951.
- DELPY, M. J.: Préparation d'un antigène purifié (protamine ether) pour la sérologie des affections du groupe Coxsackie. *Presse méd.* **61**, 674 (1953).
- DESSE, M. G.: Maladie de Bornholm. *Ligue franç. contre le rhumatisme. Sitzg. v. 13. 2.* 1952.
- Maladie de Bornholm. *Rev. rhumat.* **19**, 297 (1952).
- Maladie de Bornholm. *Semaine Hôp.* **29**, 482 (1953).
- DODD, R. L.: Complement fixation with the Coxsackie viruses. *Annual Rep. Div. Labor. N. Y. State Dep. Health*, 1951.
- DOERR, R.: Die Immunitätsforschung. Ergebnisse und Probleme in Einzeldarstellungen. Band IV, Antikörper, 2. Teil. Wien: Springer-Verlag 1949.
- DOLDER: Pleuritis sicca epidemica. *Korrespbl. Schweiz. Ärzte* **9**, 586 (1879).
- DORN, H. H.: Untersuchungen über das Vorkommen von Coxsackie-Virus-Infektionen in Deutschland. *Diss. Freiburg* 1952.
- DUNCAN, P. R., A. E. THOMAS and J. O'H. TOBIN: Lymphocytic choriomeningitis. Review of ten cases. *Lancet* **1951**, 956.
- ELLIOTT, R. G.: Coxsackie virus. *Kentucky Med. Assoc. J.* **50**, 340 (1952).
- ENDERS, J. F.: Vermehrung und Eigenschaften der Poliomyelitisviren auf menschlichen Gewebeskulturen. 2. Internat. Poliomyelitis-Konferenz, Kopenhagen 1951.
- FARMER, T. W., G. P. MANIRE and S. E. SULKIN: Infections with Coxsackie virus observed during epidemic of poliomyelitis in Texas in 1949. *Amer. J. Med.* **9**, 398 (1950).
- and E. S. SULKIN: The association of Coxsackie viruses with Poliomyelitis and other human infections. *Trans. Amer. Neur. Assoc.* **76**, 137 (1951).
- FINDLAY, G. M., J. A. ANDERSON and M. H. K. HAGIE: Poliomyelitis in West-Africa. *J. Roy. Army Med. Corps* **86**, 20 (1946).

- FINDLAY, G. M., and E. M. HOWARD: Coxsackie viruses and Bornholm disease. *Brit. Med. J.* **1950**, 1233.
- — The effect of cortisone and adrenocortrophic hormones in poliomyelitis and other virus infections. *J. of Pharmacy a. Pharmacol.* **4**, 37 (1952).
- FINN, J. J.: Pleurodynia. *New England J. Med.* **237**, 621 (1947).
- T. H. WELLER and H. R. MORGAN: Epidemic pleurodynia. Clinical and etiologic studies based on one hundred and fourteen cases. *Arch. Int. Med.* **83**, 305 (1949).
- FISCHER, R., and J. T. SYVERTON: The cockroach as a experimental vector of Coxsackie virus. *Amer. J. Trop. Med.* **31**, 238 (1951).
- FORRESTER, R. M., and J. O'H. TOBIN: The isolation of Coxsackie virus from a case with atypical clinical features. *Lancet* Nr. 6685, 663 (1951).
- FREUDENBERG, E.: *Med. Ges. Basel, Sitzg. v. 25. 10. 1951.*
- Zur Klinik der Erkrankungen durch Coxsackie-Virus. *Münch. med. Wschr.* **1952**, 476.
- Basler kinderärztl. Ges. Sitzg. v. 14. 5. 1952.
- F. ROULET u. R. NICOLE: Kongenitale Infektion mit Coxsackie-Virus. *Ann. paediatr. (Basel)* **178**, 150 (1952).
- GABINUS, O., S. GARD, T. JOHNSON and A. PÖLDRE: Studies on the etiology of epidemic pleurodynia (Bornholm disease). I. Clinical and virological observations. *Arch. Virusforsch.* **5**, 1 (1952).
- — — Myalgia epidemica und Coxsackie Virus. *Sv. Läkartidn.* **1952**, 2225.
- GADEKE, R.: Glomeruläre und tubuläre Nephrose der Säuglingsmaus nach Infektion mit Viren der Coxsackie-A-Gruppe. *Naturwiss.* **39**, 71 (1951)
- Kidney lesions in suckling mice following group A Coxsackie virus infection. *Arch. of Path.* **54**, 276 (1952).
- Morphologische Grundlagen neuerer Anschauungen über das Krankheitsbild der Poliomyelitis. *Virchows Arch.* **322**, 563 (1952).
- Vergleichende morphologische und chemische Muskelbefunde bei Säuglingsmäusen und Meerschweinchen nach experimenteller Infektion mit Viren der Coxsackie A-Gruppe. *Klin. Wschr.* **1952**, 1040.
- Zur Pathogenese der Coxsackie-Virus-Infektionen. *Freiburger med. Ges., Sitzg. v. 16. 12. 1952.*
- u. H. WALTENBERGER: Histologische, histochemische und chemische Untersuchungen von Säuglingsmäusen und saugenden Meerschweinchen zur Frage der Pathogenität von Coxsackie-A-Viren. *Z. Naturforsch.* **7 b**, 524 (1952).
- GALPINE, J. F., and A. D. MACRAE: An outbreak of benign meningoencephalitis. Isolation of Coxsackie virus. *Lancet* Nr. 6756, 372 (1953).
- GARD, S.: C-Virus som Orsak till Barnforflanning Utan Pareser. *Sv. Läkartidn.* **47**, 285 (1950).
- and K. AGREN: 3. Europäischer Poliomyelitis Kongreß, Amsterdam 1950.
- and T. JOHNSON: Studies of Coxsackie viruses. *Transact. 10. Scand. Congr. of Path. a. Bact. Acta path. scand. (Copenh.) Suppl.* **93**, 332 (1952).
- GÄRTNER, K.: Die Bornholmer Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 131.
- GEAR, J. H. S.: La poliomyélite en Afrique du Sud. *Semaine Hôp.* **27**, 1043 (1951).
- and B. MUNDEL: Studies in poliomyelitis: Study of outbreak of poliomyelitis occurring in a suburb of Johannesburg. *S. Afric. Med. J.* **20**, 106 (1946).
- GEFFEN, T.: Bornholm disease. *Brit. Med. J.* **1951**, 1185.
- GIFFORD, R.: Experiences with the Coxsackie virus. Presented 4. Ann. Sess. Massachusetts, Publ. Health Conf. June 14, 1950.
- and G. DALLDORF: Creatinine, potassium and virus content of the muscles following infection with the Coxsackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 589 (1949).
- — The morbid anatomy of experimental Coxsackie virus infection. *Amer. J. Path.* **27**, 1047 (1951).
- GODENNE, M. O., and E. C. CURNEN: Propagation of Coxsackie virus on the chorioallantoic membrane of embryonated eggs. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **81**, 81 (1952).
- GODMAN, C. G., H. BUNTING and J. L. MELNICK: The histopathology of Coxsackie virus infection in mice. I. Morphologic observations with 4 different viral types. *Amer. J. Path.* **28**, 223 (1952).
- GRUNER, E. H.: Die Bornholmsche Krankheit und ihre Beziehungen zur Poliomyelitis. *Arch. Kinderheilk.* **145**, 146 (1952).
- GSELL, O.: Meningitis myalgica. *Schweiz. med. Wschr.* **1949**, 241.
- HIMMELWEIT, F., G. M. FINDLAY and E. M. HOWARD: The size of Coxsackie viruses as estimated by filtration through gradocol membranes. *J. of Exper. Path.* **31**, 809 (1950).
- HIRST, G. K.: The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryo infected with influenza virus. *Science (Lancaster, Pa.)* **94**, 22 (1941).
- HODES, H. L., H. D. ZEPF and A. L. FLORMAN: Isolation of a virus (not previously described) causing encephalitis in mice. *Soc. pediatr. Research. Atlantic City, May 1951.*

- HORSFALL, F. L.: Diagnosis of viral and rickettsial infections. New York Columbia University Press 1949.
- HORSTMANN, D. M.: Poliomyelitis virus in blood of orally infected monkeys and chimpanzees. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **79**, 417 (1952).
- HOWARD, T., C. A. WEYMÜLLER, J. EDSON, E. ITTNER, J. WATSON and M. L. CASSIDY: Epidemic pleurodynia in Brooklyn in the summer of 1942. J. Amer. Med. Assoc. **21**, 925 (1943).
- HOWES, D. W.: The relationship of age to the susceptibility of mice to two viruses of the Coxsackie group. Austral. J. Exper. Biol. **30**, 423 (1952).
- Virus isolated from case resembling epidemic pleurodynia. Preliminary report. Med. J. Austral. **2**, 597 (1951).
- HOWITT, B. F.: Recovery of the Coxsackie group of viruses from human sources. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 443 (1950).
- Isolation and differentiation of Coxsackie group of viruses. Federat. Proc. **9**, 574 (1950).
- and U. R. BENEFIELD: Use of complement fixation in differentiation of strains of Coxsackie virus. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 90 (1950).
- and V. J. NICHOLS: Inoculation of cynomolgus monkeys with Coxsackie viruses alone, combined, or with poliomyelitis virus. Presented bef. the Laborat. Section. Ann. Publ. Health Assoc. St. Louis, Nov. 1950.
- — Inoculation of cynomolgus monkeys with Coxsackie viruses alone, combined, or with poliomyelitis virus. J. of Immun. **68**, 599 (1952).
- HUEBNER, R. J., C. ARMSTRONG, E. A. BEEMAN and R. M. COLE: Studies of Coxsackie viruses. Preliminary report on occurrence of Coxsackie virus in southern Maryland community. J. Amer. Med. Assoc. **144**, 609 (1950).
- E. A. BEEMAN, R. M. COLE, P. M. BEIGELMAN and J. A. BELL: The importance of Coxsackie viruses in human disease, particularly Herpangina and epidemic pleurodynia. New England J. Med. **247**, 249, 285 (1952).
- R. M. COLE, E. A. BEEMAN and J. A. BELL: Herpangina. Etiological studies of a specific infectious disease. J. Amer. Med. Assoc. **145**, 623 (1951).
- S. R. RANSON and E. A. BEEMAN: Studies of Coxsackie virus. Adaption of a strain to chick embryos. Publ. Health Rep. **65**, 803 (1950).
- J. H. RISSER, J. A. BELL, E. A. BEEMAN, F. M. BEIGELMAN and J. C. STRONG: Epidemic pleurodynia in Texas. A study of 22 cases. New England J. Med. **248**, 267 (1953).
- HURBLUT, H. S.: The recovery of poliomyelitis virus after parenteral introduction into cockroaches and houseflies. J. Inf. Dis. **86**, 803 (1950).
- JACKSON, F. W.: Canad. J. Publ. Health **28**, 363 (1937); zit. nach DOERR, R. Die Immunitätsforschung. Ergebnisse und Probleme in Einzeldarstellungen. Band 4, Antikörper, 2. Teil, Wien: Springer-Verlag 1949.
- JAWORSKI, A. A., and E. J. WEST: Aseptic meningitis of new virus origin. J. Amer. Med. Assoc. **141**, 902 (1949).
- JOHNSSON, T., and J. LINDAHL: Herpangina. A clinical and virological study. Arch. Virusforsch. (Wien) **5**, 96 (1953).
- JUNGEBLUT, C. W.: Further observations of the poliocidal property of pregnant mare serum. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **33**, 137 (1935).
- Neutralization of Col. SK and Yale SK virus by polio-convalescent and normal human sera. Arch. of Pediatr. **67**, 519 (1950).
- IVANOVICS, G., and M. PINTER: Coxsackie virus infection in Hungary. Acta med. Acad. sci. **4**, 157 (1953).
- KAUSCHE, G. A., u. H. HOFMANN-BERLING: Die Nucleinsäureverteilung in mit Coxsackie-Virus beimpften Mäusemuskeln. Z. Naturforsch. **7 b**, 518 (1952).
- C. LANDSCHÜTZ u. R. SAUTHOFF: Histochemischer Nachweis von alkalischer Phosphatase am Mäusemuskel nach Infektion mit dem Coxsackie-Virus. Z. Naturforsch. **6 b**, 445 (1950).
- KAPLAN, A. S., and J. L. MELNICK: Oral administration of Coxsackie viruses to newborn and adult mice. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **76**, 312 (1951).
- KELLER, W.: Das Coxsackie-Virus, eine neuentdeckte Gruppe von Krankheitserregern. Umschau **50**, 669 (1950).
- Kinderlähme — kein einheitlicher Begriff. Umschau **52**, 568 (1952).
- Die Ätiologie und Epidemiologie der abakteriellen Encephalomeningitiden. Mschr. Kinderheilk. **1952**, 164.
- u. O. VIVELL: Über das Vorkommen von Coxsackie-Virus-Infektionen in Deutschland. Klin. Wschr. **1951**, 744.
- — Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Coxsackie-Virus-Infektionen in Deutschland. Klin. Wschr. **1952**, 289.
- — Bemerkungen zur Arbeit von W. KLÖNE: „Untersuchungen über Antikörper gegen Coxsackie-Viren.“ Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1030.

- KELLER, W., u. O. VIVELL: Die Bedeutung der Viren der Coxsackie-Gruppe. *Freiburger med. Ges., Sitzg.* v. 16. 12. 1952.
- KENYON, H., A. D. MACRAE and R. J. DODDS: Outbreak of febrile illness associated with Coxsackie virus. *Lancet* Nr. 6726, 153 (1952).
- KESSEL, J. K., and C. F. PAIT: Differentiation of 3 groups of poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 315 (1949).
- — Immunologic groups of poliomyelitis virus. *Amer. J. Hyg.* **51**, 76 (1950).
- KILBOURNE, E. D.: Diverse manifestations of infection with a strain of Coxsackie virus. *Federat. Proc.* **9**, 581 (1950).
- The Coxsackie viruses and human disease. *Amer. J. Med. Sci.* **224**, 93 (1952).
- and F. L. HORSFALL: Lethal infection with Coxsackie virus of adult mice given cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 135 (1951).
- KLÖNE, W.: Untersuchungen über Antikörper gegen Coxsackie-Virus. *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 181.
- KRAFT, L. M.: Occurrence of Coxsackie virus complement fixing antibodies in sera of normal monkeys. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **80**, 498 (1952).
- and J. L. MELNICK: Plate complement fixation test and its application to the Coxsackie viruses. *Federat. Proc.* **9**, 385 (1950).
- — Immunological reactions of the Coxsackie viruses. III. The complement fixation test. *J. of Exper. Med.* **92**, 483 (1950).
- — Complement fixation tests with homologous and heterologous types of Coxsackie virus in man. *J. of Immun.* **68**, 297 (1952).
- — Quantitative studies of the virus-host relationship in chimpanzees after inapparent infection with Coxsackie viruses. II. The development of complement fixing antibodies. *J. of Exper. Med.* **97**, 401 (1953).
- KRAVIS, L. P.: Herpangina: Clinical and laboratory aspects of an outbreak caused by group A Coxsackie viruses. *Pediatrics.* **11**, 113 (1953).
- K. HUMMELER and M. M. SIGEL: Herpangina. Laboratory aspects of infection with Coxsackie viruses. *Bacter. Proc.* **1952**, 105.
- — Clinical and etiological studies of Herpangina in Philadelphia. *Amer. J. Dis. Childr.* **84**, 505 (1952).
- KUNZ, L. J., S. RICHARDSON and A. M. PAPPENHEIMER: Pancreatic disease in mothers of suckling mice infected with Connecticut 5 strain of Coxsackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **79**, 488 (1952).
- LACORTE, G.: O virus de Coxsackie. *Rev. Brasil. Med.* **8**, 850 (1951).
- LACROIX, A., J. BONNET et H. JONANNEAU: Existe-t-il une viro-épidémie algéroise; maladie de Bornholm; virus de Coxsackie? *Soc. med. Hôp. d'Alger* v. 19. 6. 1952.
- LANDSTEINER, K., u. E. POPPER: Mikroskopische Präparate von einem menschlichen und 2 Affen-Rückenmarken. *Wien. klin. Wschr.* **1908**, 1830.
- — Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. *Z. Immun.forsch.* **2**, 377 (1909).
- LARUELLE et REUMONT: La myocardite de la poliomyélite. *Ann. Inst. Pasteur* **83**, 151 (1952).
- LAWSON, R. B.: Coxsackie virus, a recently described agent associated with febrile illnesses in man and causing myonecrosis in suckling mice. 6. *Internat. Kongr. f. Pädiatrie*, Zürich 1950.
- LAZARUS, A. S., E. A. JOHNSTON and J. E. GALBRAITH: Association of group B Coxsackie viruses with outbreak of epidemic pleurodynia. *Bacter. Proc.* **1951**, 95.
- — and J. GALBRAITH: An outbreak of epidemic pleurodynia with special reference to the laboratory diagnosis of Coxsackie virus infections. *Amer. J. Publ. Health* **42**, 20 (1952).
- LEDINKO, N., J. T. RIORDAN and J. L. MELNICK: Multiplication of poliomyelitis virus in tissue cultures of monkey testes. I. Growth curves of type I (Brunhilde) and type 2 (Lansing) strains and description of a quantitative neutralization test. II. Direct isolation and typing of strains from human stools and spinal cords in roller tube. *Amer. J. Hyg.* **55**, 323 (1952).
- LENETTE, E. H.: Zit. nach DALLDORF, G., Die Viren der Coxsackie-Gruppe. *Münch. med. Wschr.* **1952**, 2113.
- LÉPINE, P., L. CHAUMONT et J. BLUSSON: Sensibilité du mérion aux virus à Coxsackie. *Presse méd.* **60**, 755 (1952).
- G. DESSE et V. SAUTTER: Biopsies musculaires avec examen histologique et isolement du virus Coxsackie chez l'homme atteint du myalgie épidémique (maladie de Bornholm). *Bull. Acad. Méd. (Paris)* **136**, 66 (1952).
- V. SAUTTER, M. J. DELPY et F. ARTZET: Technique de la déviation du complément sur plaques dans les maladies à virus. Application aux virus de la groupe Coxsackie. *Presse méd.* **61**, 674 (1953).
- — — Technique de la déviation du complément sur plaques dans les maladies à virus Application aux virus du groupe Coxsackie. *Ann. Inst. Pasteur* **84**, 684 (1953).

- LÉPINE, P., V. SAUTTER et L. REINIÉ: Hernies abdominales chez les souris inoculés avec le virus Coxsackie. *Ann. Inst. Pasteur* **82**, 251 (1952).
- S. THIEFFRY, L. REINIÉ, V. SAUTTER et R. MARTIN: Présence en France d'infections humaines du groupe Coxsackie (virus C). Isolement du virus. *Ann. Inst. Pasteur* **80**, 200 (1951).
- LEVADITI, C.: Un nouvel ultravirus (Coxsackie) associé à celui de la poliomyélite. *Semaine Hôp.* **1950**, 4541.
- La coclogénese névrauxique du virus Coxsackie. *Ann. Inst. Pasteur* **81**, 260 (1951).
- et J. HENRY-EVENO: Affinités neurotropes de la souche Coxsackie B et myotropes de la souche A type I du même virus chez les souris nouveau nés. *Presse méd.* **60**, 774 (1952).
- — Antagonisme entre le virus de l'encephalomyélite est et celui de la maladie de Bornholm. *Presse méd.* **60**, 1051 (1952).
- — Affinités neurotropes de la souche Coxsackie B et myotropes de la souche A type I du même virus chez les souris nouveau nés. *Ann. Inst. Pasteur* **82**, 751 (1952).
- — Le virus Coxsackie B (type encéphalitique) et la «*Borrelia duttoni*» sont-ils susceptibles de créer un état de symbiose? *Presse méd.* **61**, 136 (1953).
- — Virus Coxsackie (souche encéphalitique B) et néoplasmes de la souris. *Presse méd.* **61**, 513 (1953).
- — Symbiose entre le virus Coxsackie souche B neutrope et celui du louping ill. *Presse méd.* **61**, 674 (1953).
- et A. VAISMAN: Relations entre les virus Coxsackie et poliomyélite. *Ann. Inst. Pasteur* **80**, 678 (1951).
- — Y-a-t-il possibilité de symbiose entre le virus Coxsackie et celui de l'encéphalite Theiler? *Ann. Inst. Pasteur* **81**, 207 (1951).
- — Symbiose entre le type B encéphalitique du virus Coxsackie et celui de la fièvre aphteuse neurotrope. *Ann. Inst. Pasteur* **81**, 210 (1951).
- et F. DUNOYER: Sort du virus encéphalitique Coxsackie inoculé dans l'encéphale des souris adultes. *C. r. Acad. Sci. (Paris)* **233**, 1148 (1951).
- — Symbiose des virus Coxsackie et Nicholas Favre. *C. r. Acad. Sci. (Paris)* **233**, 1234 (1951).
- et J. HENRY-EVENO: Symbiose entre le virus Coxsackie souche neurotrope et le virus rabique fixe. *Presse méd.* **60**, 562 (1952).
- — Symbiose entre le virus Coxsackie souche encéphalitique et le virus de la rage des rues (souche Tanger). *Presse méd.* **60**, 562 (1952).
- — Mécanisme de la réceptivité des souris nouveau-nés et de la résistance des souris adultes à l'égard de l'ultravirus Coxsackie type neurotrope B. *Ann. Inst. Pasteur* **82**, 754 (1952).
- — Mécanisme de la réceptivité des souris nouveau-nés et de la résistance des souris adultes à l'égard de l'ultravirus Coxsackie type neurotrope B. *Presse méd.* **60**, 774 (1952).
- — Symbiose des ultravirus neurotropes. Association entre le virus Coxsackie encéphalitique et le virus de l'herpes. *Rev. immun.* **16**, 117 (1952).
- LINDBERG, G.: Myalgia epidemica im Kindesalter. *Acta paediatr. (Stockh.)* **19**, 1 (1936).
- Myalgia epidemica und Poliomyelitis. *Klin. Wschr.* **1938**, 532.
- MAC DONALD, R. R., B. HEWELL and M. L. COOPER: Epidemic myalgia. *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 1425 (1937).
- MADSEN, TH.: Einfluß der Jahreszeiten auf den Verlauf einiger Infektionskrankheiten auf Grundlage von dänischem Material. *Verh. Kongr. inn. Med.* **47**, 557 (1935).
- VON MAGNUS, H.: 2. Internat. Kongr. Innere Med. London 1952.
- Isolation of 3 strains of the Coxsackie group of viruses from patients with symptoms of meningeal affection. *Ugeskr. Laeg.* **111**, 1451 (1949).
- MANIRE, G. P., S. E. SULKIN and T. W. FARMER: Complement fixation studies with Coxsackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **73**, 341 (1950).
- MARTIN, R., et D. SUREAU: Un cas parisien du maladie de Bornholm chez un nourrisson. *Arch. franç. Pédiatr.* **9**, 1649 (1952).
- MCCONNELL, J.: An epidemic of pleurodynia with prominent neurologic symptoms and no demonstrable cause. *Amer. J. Med. Sci.* **209**, 41 (1945).
- MEASROCH, V., J. DEAR and G. J. FAERBER: Studies in poliomyelitis. The isolation of a Coxsackie-like virus from the feces of apparently healthy Bantu infants. *S. Afric. Med. J.* **25**, 421 (1951).
- MEENAN, N. P.: New concepts of poliomyelitis. *Lancet* **755** (1953).
- MELNICK, J. L.: The poliomyelitis, Encephalomyocarditis and Coxsackie groups of viruses. *Bacter. Rev.* **14**, 233 (1950).
- Studies on Coxsackie viruses; properties, immunological aspects and distribution in nature *Bull. N. Y. Acad. Med.* **26**, 342 (1950).

- MELNICK, J. L.: Epidemic of poliomyelitis characterized by dual infections with Coxsackie and poliomyelitis viruses. *Federat. Proc.* **10**, 415 (1951).
- The Coxsackie group of viruses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **56**, 585 (1953).
- and K. AGRÉN: Poliomyelitis and Coxsackie viruses from normal infants in Egypt. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **81**, 621 (1952).
- N. A. CLARKE and L. M. KRAFT: Immunological reactions of the Coxsackie viruses. III. Cross protection tests in infant mice born of vaccinated mothers. Transfer of immunity through the milk. *J. of Exper. Med.* **92**, 499 (1950).
- and G. C. GODMAN: Pathogenesis of Coxsackie virus infection. Multiplication of virus and evolution of the muscle lesion in mice. *J. of Exper. Med.* **93**, 247 (1951).
- and A. S. KAPLAN: Dual antibody response to Coxsackie and poliomyelitis viruses in patients with paralytic poliomyelitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 812 (1950).
- Quantitative studies of the virus-host relationship in Chimpanzees after inapparent infection with Coxsackie viruses. The virus carrier state and the development of neutralizing antibodies. *J. of Exper. Med.* **97**, 367 (1953).
- E. ZABIN, G. CONTRERAS and N. W. LARKUM: An epidemic of paralytic poliomyelitis characterized by dual infections with poliomyelitis and Coxsackie viruses. *J. of Exper. Med.* **94**, 471 (1951).
- and L. M. KRAFT: Differentiation of immunological types among the Coxsackie viruses. *Federat. Proc.* **9**, 585 (1950).
- and N. LEDINKO: Immunological reactions of the Coxsackie viruses. I. Neutralisation test. Technique and applications. *J. of Exper. Med.* **92**, 463 (1950).
- Social serology: antibody levels in normal young population during epidemic of poliomyelitis. *Federat. Proc.* **9**, 387 (1950).
- Infection of cynomolgus monkeys with the Ohio type of Coxsackie virus. *J. of Immun.* **64**, 101 (1950).
- Social serology; antibody levels in a normal young population during an epidemic of poliomyelitis. *Amer. J. Hyg.* **54**, 354 (1952).
- A. S. KAPLAN and M. L. KRAFT: Ohio strains of a virus pathogenic for infant mice (Coxsackie group). Simultaneous occurrence with poliomyelitis virus in patients with "summer gripe". *J. of Exper. Med.* **91**, 185 (1950).
- and L. R. PENNER: Survival of poliomyelitis and Coxsackie viruses following their ingestion by flies. *J. of Exper. Med.* **96**, 255 (1952).
- M. RHIAN, J. WARREN and S. S. BREESE: The size of Coxsackie viruses and Lansing poliomyelitis virus as determined by sedimentation and ultrafiltration. *J. of Immun.* **67**, 151 (1951).
- E. W. SHAW and E. C. CURNEN: A virus isolated from patients diagnosed as non paralytic poliomyelitis or aseptic meningitis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 344 (1949).
- MENUT, M. G.: A propos de 5 cas d'affections neurologiques graves de l'enfant dont un syndrome du Guillain-Barré. Mise en évidence de virus Coxsackie. *Presse méd.* **60**, 1066 (1952).
- MOLLARET, P., J. REILLY, R. BASTIN et P. TOURNIER: La découverte du virus de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation. I. Caractérisation sérologique et immunologique. *Presse méd.* **59**, 681 (1951).
- MORRIS, J. A.: Neutralizing antibodies against viruses of the Coxsackie group in sera of wild rabbits. *Federat. Proc.* **10**, 416 (1951).
- Neutralizing of viruses of the Coxsackie group by sera of wild rabbits. *Cornell Veterinarian* **42**, 56 (1952).
- MULDER, J.: Aspects of the influenza problem. *Adv. Int. Med.* **5**, 337 (1952).
- OKER-BLOM N. and E. NIKKILÄ: Purification of Coxsackie virus by use of Montmorillonite. *Trans. 10. Scand. Congr. Path. a. Bacter. Acta paediatr. (Stockh.) Suppl.* **93**, 340 (1952).
- N. and P. POHJANPELTO: The occurrence of the Coxsackie group of viruses in Finland. *Ann. med. exper. et biol. fenn.* **31**, 166 (1953).
- OLITZKY, P. K., J. CASALS and L. C. MURPHY: Diagnostic tests with Albany type 1 and 2 Coxsackie virus. *Federat. Proc.* **9**, 388 (1950).
- ORTIZ MOLINA, C.: Tres casos de mialgia epidémica o enfermedad de Bornholm. *Rev. clin. españ.* **43**, 38 (1951).
- OSTER, E.: Erfahrungen mit der Coxsackie-Komplementbindungsreaktion gegen ein A₂-Antigen. *Diss. Freiburg* 1953.
- PAPPENHEIMER, A. M.: Fuchsinophile granules in the tissues of mice infected with the Connecticut 5 strain of Coxsackie virus. *J. of Exper. Med.* **95**, 251 (1952).
- J. B. DANIELS, F. S. CHEEVER and T. H. WELLER: Lesions caused in suckling mice by certain viruses isolated from cases of so called non paralytic poliomyelitis and of pleurodynia. *J. of Exper. Med.* **92**, 169 (1950).
- L. J. KUNZ and S. RICHARDSON: Excretion of Coxsackie virus (Conn. 5 strain) in the urine of infected mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 405 (1951).

- PAPPENHEIMER, A. M., L. J. KUNZ and S. RICHARDSON: Passage of Coxsackie virus (Conn. 5 strain) in adult mice with production of pancreatic disease. *J. of Exper. Med.* **94**, 45 (1951).
- PARROT, R. H., S. ROSS, F. C. BURKE and E. C. RICE: Herpangina. Clinical studies of a specific infectious disease. *New England J. Med.* **245**, 275 (1951).
- PATZ, J. M.: Bornholm disease, pleurodynia or epidemic myalgia. *S. Afric. Med. J.* **27**, 397 (1953).
- PAUL, J. R.: Knowledge and trends in poliomyelitis. A Summary. 2. Internat. Poliomyelitis Conference, Copenhagen 1951.
- J. T. RIORDAN and J. L. MELNICK: Antibodies to 3 different antigenic types of poliomyelitis virus in sera from North-Alaskan Eskimos. *Amer. J. Hyg.* **54**, 275 (1951).
- and L. M. KRAFT: Serological epidemiology: Antibody patterns in North Alaskan Eskimos. *J. of Immun.* **66**, 695 (1951).
- J. L. MELNICK and J. T. RIORDAN: Comparative neutralizing antibody patterns to Lansing (type 2) poliomyelitis virus in different population. *Amer. J. Hyg.* **56**, 232 (1952).
- PEDRO-PONS, A., Y. V. P. FARRERAS: Mialgia epidemica, meningitis mialgica y virus de Coxsackie. Clinica de cuatro casos de mialgia epidemica observados en Barcelona durante los veranos de 1950 y 1951. *Med. clin. (Barcelona)* **17**, 374 (1951).
- PEERS, J. H., S. E. RANSON and R. J. HUEBNER: The pathologic changes produced in chick embryos by yolk sac inoculation of group A Coxsackie virus. *J. of Exper. Med.* **96**, 17 (1952).
- PETERSEN, U. K.: Coxsackie-Virus-Infektionen im Kindesalter. *Münch. med. Wschr.* **1953**, 743.
- PLICHET, A.: La maladie de Bornholm et les virus de Coxsackie. *Presse méd.* **58**, 857 (1950).
- PRENZEL, H.: Beobachtungen über epidemisches Auftreten der Bornholmer Krankheit bei Kindern. *M Schr. Kinderheilk.* **100**, 475 (1952).
- QUIGLEY, J. J.: Ultrafiltration and ultracentrifugation studies of Coxsackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **72**, 434 (1949).
- Lyophilization of semipurified Coxsackie virus suspension. Annual Rep. Div. Labor. N. Y. State Dep. Health 1950.
- Particle size of Coxsackie virus as estimated by ultrafiltration and ultracentrifugation. Annual Rep. Div. Labor. N. Y. State Dep. Health 1951.
- RAMIREZ, C. F.: Zit. nach CURNEN, E. C. Immunology and clinical aspects of Coxsackie virus infection. 2. Internat. Poliomyelitis Conference, Copenhagen 1951.
- RASMUSSEN, A. F., F. A. CLINE and A. F. BORGE: Coxsackie virus infections in northern Wisconsin. *Wisconsin Med. J.* **52**, 129 (1953).
- REED, L. J., and H. MUENCH: A simple method of estimating 50% endpoint. *Amer. J. Hyg.* **27**, 497 (1938).
- RHODES, A. J., E. M. CLARK, D. S. KNOWLES, F. S. SHIMADA, W. L. DONOHUE, P. M. ARMSTRONG, F. H. WILSON, M. J. McLEAN and N. SILVERTHORNE: Studies on poliomyelitis in Ontario. III. Further observations on association of Coxsackie and poliomyelitis viruses. *Canad. J. Publ. Health* **41**, 183 (1950).
- RIORDAN, J. T., N. LEDINKO and J. L. MELNICK: Multiplication of poliomyelitis viruses in tissue cultures of monkey testes. II. Direct isolation and typing of strains from human stools and spinal cords in roller tubes. *Amer. J. Hyg.* **55**, 339 (1952).
- ROBBINS, F. C., J. F. ENDERS, T. H. WELLER and G. L. FLORENTINO: Studies on the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. V. The direct isolation and serologic identification of virus strains in tissue culture from patients with non paralytic and paralytic poliomyelitis. *Amer. J. Hyg.* **54**, 286 (1951).
- ROBINSON, L. K.: Effect of heat and pH on strains of Coxsackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **75**, 580 (1950).
- ROHDE, W.: Funktionelle Zusammenhänge zwischen Poliomyelitis, Theiler-Virus und Coxsackie-Infektionen. *Wiss. Z. Friedrich Schiller-Univ. Jena* **1951/52**, 11.
- Funktionelle Zusammenhänge zwischen Theiler-Virus-, Poliomyelitis- und Coxsackie-Infektionen. *Z. inn. Med.* **7**, 642 (1952).
- RONSE, L.: Virus de Coxsackie, myalgia épidémique ou maladie de Bornholm et névralgie intercostale. *Presse méd.* **59**, 996 (1951).
- VAN ROOYEN, C. E., and A. J. RHODES: Virus diseases of man. New York: Thomas Nelson and Sons 1948.
- ROULET, F.: Med. Ges. Basel, Sitzg. v. 25. 10. 1951.
- Experimenteller Beitrag zur Histopathologie der Coxsackie-Virus-Erkrankungen. *Münch. med. Wschr.* **1951**, 476.
- ROWE, P. W.: Propagation of a Coxsackie virus in denervated adult mouse muscles. *Science (Lancaster, Pa.)* **117**, 710 (1953).
- DE RUDDER, B.: Myalgia acuta epidemica (Bornholmer Krankheit und epidemiologische Poliomyelitis). *Klin. Wschr.* **1937**, 585.
- Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen. 3. Auflage, Berlin: Springer-Verlag 1952.
- Ergebnisse d. inn. Medizin, N. F. Bd. 5.

- RUSTIGIAN, R., and A. M. PAPPENHEIMER: Myositis in mice, following intramuscular injection of viruses of the mouse encephalomyelitis group and of certain other neurotropic viruses. *J. of Exper. Med.* **90**, 69 (1949).
- SABIN, A. B., H. EICHENWALD, H. A. FELDMAN and L. JACOBS: Clinical and serologic diagnosis of toxoplasmosis in man. *J. Amer. Med. Assoc.* **150**, 1063 (1952).
- SCHAEFFER, L. F.: Epidemic of Bornholm disease in region of Amsterdam. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **95**, 2938 (1951).
- SCHAIRER, J.: Herstellung von Immunsereen und Typendifferenzierungen bei in Deutschland isolierten Coxsackie-Virus-Stämmen. Diss. Freiburg 1952.
- SCHLACK, H.: Herpangina und Stomatitis herpetica. *Epidemiologische Beobachtungen in Stuttgart.* *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 213.
- SCHWAB, M., R. ALLEN and S. E. SULKIN: Tropical rat mite (*Lyponyssus Bacoti*) as an experimental vector of Coxsackie virus. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* **1**, 982 (1952).
- SHAW, M.: Growth of viruses in tissue cultures and in embryonated eggs. *Annual Rep. Div. Labor. N. Y. State Dep. Health* 1951.
- Cultivation of Coxsackie virus in embryonated eggs and in chick tissue cultures. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **79**, 718 (1952).
- SHAW, E., J. L. MELNICK and E. CURNEN: Infection of laboratory workers with a virus pathogenic for infant mice. *Ann. Int. Med.* **33**, 32 (1950).
- SICKLES, G. M., and G. DALLDORF: Serologic differences among strains of Coxsackie group of viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **72**, 30 (1949).
- SIGEL, M. M.: Coxsackie viruses and human disease. *Adv. Med. Surg.* **1952**, 372.
- SILVERTHORNE, N., M. P. ARMSTRONG, A. M. GOODFELLOW, T. E. ROY, R. C. RITCHIE, W. L. DONOHUE, A. J. RHODES, E. M. CLARK, D. S. KNOWLES, F. T. SHIMADA and F. H. WILSON: Studies on poliomyelitis in Ontario. IV. Further observations on the spread of poliomyelitis and Coxsackie infections in small communities. *Canad. Med. Assoc. J.* **64**, 309 (1951).
- C. ANGLIN and J. B. J. MCKENDRY a. o.: Studies on poliomyelitis in Ontario. V. Further observations on recovery of Coxsackie viruses from cases of clinical poliomyelitis. *Canad. Med. Assoc. J.* **65**, 536 (1951).
- SLATER, E. A., and J. T. SYVERTON: The cultivation of Coxsackie virus. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 509 (1950).
- STANLEY, N. F.: Purification of Australian strains of Coxsackie virus. *Austral. J. Exper. Biol.* **29**, 363 (1951).
- Attempts to demonstrate interference between Coxsackie and poliomyelitis virus in mice and monkeys. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **81**, 430 (1952).
- and D. C. DORMAN: A poliomyelitis virus pathogenic for suckling mice and monkeys. *Austral. J. Exper. Biol.* **31**, 1 (1953).
- — Group A Coxsackie viruses isolated from cases of poliomyelitis. *Austral. J. Exper. Biol.* **31**, 8 (1953).
- — and J. PONSFORD: Antibodies to Coxsackie viruses in pooled human serum. *Austral. J. Exper. Biol.* **31**, 17 (1953).
- — — Studies on Australian strains of Coxsackie virus (group A and B). *Austral. J. Exper. Biol.* **31**, 21 (1953).
- — — A hitherto undescribed group of Coxsackie viruses associated with an outbreak of encephalitis. *Austral. J. Exper. Biol.* **31**, 31 (1953).
- and L. HAYES: *Austral. J. Sci.* **13**, 81 (1950).
- — and D. C. DORMAN: Suckling mouse viruses in New South Wales. Their relationship to the Coxsackie group of viruses. *Austral. J. Exper. Biol.* **29**, 367 (1951).
- STULBERG, C. S., R. SCHAPIRA and C. R. EIDAM: Virus growth in tissue culture fibroblast. II. Coxsackie virus (group B) in cultures of mouse fat tissue. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **81**, 642 (1951).
- SULKIN, S. E., and G. P. MANIRE: Interference between poliomyelitis virus Lansing and Coxsackie virus. *Texas Rep. Biol. a. Med.* **8**, 368 (1950).
- — and T. W. FARMER: Cross neutralization tests with Coxsackie viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **73**, 340 (1950).
- M. SCHWAB and H. C. WALLIS: Isolation of Coxsackie viruses. Litter differences among suckling mice. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 354 (1951).
- and H. C. WALLIS: Effect of ether on certain Coxsackie viruses. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **81**, 151 (1951).
- — and P. DONALDSON: Differentiation of Coxsackie viruses by altering susceptibility of mice with cortisone. *J. Inf. Dis.* **91**, 290 (1952).
- SWAIN, R. H. A., and R. G. MITCHELL: The isolation of Coxsackie virus from two cases of Bornholm disease. *Brit. Med. J. Nr.* 4824, 1354 (1953).
- SYLVESTER, D. G. H.: Epidemic of benign dry pleurisy. *Brit. Med. J. Nr.* 4680, 653 (1950).
- TEUSCH, W.: Herpangina — Symptom oder Krankheit? *Med. Mschr.* **7**, 180 (1953).

- THÉLIN, F., et J. WIRTH: La myalgie épidémique. (Maladie de Bornholm). Rev. méd. Suisse rom. **71**, 44 (1951).
- THORDARSON, O. T.: 2. Internat. Kongr. Inn. Med., London 1952.
- TOP, F. H.: Die Coxsackie-Viren mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zum Poliomyelitis-Virus. Dtsch. med. J. **2**, 513 (1951).
- The Coxsackie viruses; with a consideration of their relationship to the virus of poliomyelitis. A review. Z. Hyg. **134**, 183 (1952).
- TRAUB, E: In GILDEMEISTER-HAGEN, Handbuch der Viruskrankheiten. 1939.
- VERLINDE, J. D.: A comparative study on muscular involvement in experimental poliomyelitis induced by various strains of virus and the effect of hyaluronidase on the intramuscular inoculation. Arch. Virusforsch. (Wien) **4**, 546 (1952).
- en H. A. E. VAN TONGEREN: Poliomyelitis en infectie met Coxsackie-virus. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **96**, 2404 (1952).
- — A mixed epidemic of poliomyelitis and Bornholm disease (pleurodynia). Leeuwenhoek J. Microbiol. a. Serol. **18**, 239 (1952).
- VIVELL, O.: Experimentelle Untersuchungen zur Virusinterferenz. Tagg. südwestdtsh. Kinderärzte, Tübingen 1950.
- Experimentelle Untersuchungen zur Selbstinterferenz des MM-Virus. Z. Kinderheilk. **70**, 113 (1951).
- Über Interferenzerscheinungen bei Infektionskrankheiten. Erg. inn. Med. N. F. **2**, 680 (1951).
- Vergleichende Untersuchungen zwischen dem SABIN-FELDMANSCHEN Farbttest auf Toxoplasmosis und dem Toxoplasminhauttest. Z. Kinderheilk. **70**, 271 (1951).
- Über die Bedeutung des Antikörpernachweises für die Diagnose der konnatalen Toxoplasmosis. Tagg. südwestdtsh. Kinderärzte, Stuttgart 1952.
- Poliomyelitis und Coxsackie-Virus-Infektion. Ärztl. Wschr. **1952**, 502.
- Schlußwort zu THALHAMMER. Z. Kinderheilk. **72**, 70 (1952).
- Die Coxsackie-Viren als Krankheitserreger. Vortrag vor der Ges. Hygiene u. Mikrobiologie, der kinderärztl. Ges. u. d. Ges. path. Anat., Wien, 27. 4. 1953.
- Die Viren der Coxsackie-Gruppe. Eine Übersicht unter besonderer Berücksichtigung eigener virologisch-serologischer Studien. Habilitationsschrift Freiburg 1953.
- Ergebnisse serologischer Studien bei Coxsackie-Viren. (In Vorbereitung.)
- Vergleichende Antikörperstudien bei Virusinfektionen. (In Vorbereitung.)
- u. H. W. BUHN: Toxoplasmosis und Gravidität. Ärztl. Forsch. **7**, 326 (1953).
- u. R. GÄDEKE: Die Viren der Coxsackie-Gruppe. Erg. Hyg. **27**, 512 (1952).
- — D. ROLAND u. K. SIEVERS: Klinische, virologische und pathologisch-anatomische Beobachtungen bei Coxsackie-Virus-Infektionen. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 973.
- A. GERSTNER u. K. YOLAGELDILI: Untersuchungen über die Hämagglutination von Viren der Parapoliomyelitisgruppe. III. Mitteilung. Zur Frage der Spezifität des Hämagglutinationshemmungstestes sowie weitere Ergebnisse serologischer Studien. Z. Immunforsch. **109**, 527 (1952).
- u. E. GRAMLICH: Zur Klinik und Serologie der Mumpsmeningoencephalitis. Mschr. Kinderheilk. **101**, 341 (1953).
- u. R. MARQUART: Die praktische Bedeutung der serologischen Mumpsdiagnose. Dtsch. med. Wschr. (Im Druck.)
- u. R. MAUER: Untersuchungen über die Hämagglutination von Viren der Parapoliomyelitisgruppe (Encephalomyokarditisgruppe). I. Mitteilung. Zur Charakteristik des Hämagglutinationsphänomens. Z. Immunforsch. **109**, 246 (1952).
- u. K. ÖSTER: Über die diagnostische und klinische Bedeutung der Coxsackie-Komplementbindungsreaktion. Ärztl. Wschr. **1953**, 58.
- u. J. SCHAIRER: Typenbestimmungsversuche bei in Deutschland isolierten Coxsackie-Virus-Stämmen. Arch. Virusforsch. (Wien) **5**, 84 (1953).
- E. SCHMITT u. A. GERSTNER: Untersuchungen über die Hämagglutination von Viren der Parapoliomyelitisgruppe (Encephalomyokarditisgruppe). II. Mitteilung. Über einen neuen Hämagglutinationshemmungstest nach der Methode von HIRST. Ergebnisse serologischer Untersuchungen. Z. Immunforsch. **109**, 274 (1952).
- VÖGLI, C.: Über die Wiggenthaler-Oltener Epidemie. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **10**, 7 (1880).
- WALLGREN, A.: Die Ätiologie der Encephalomyelitis bei Kindern, besonders des Syndroms der akuten abakteriellen (aseptischen) Meningitis. Acta paediatr. (Stockh.) **40**, 541 (1951).
- WARD, R.: Poliomyelitis and Coxsackie viruses from Egyptian flies. Federat. Proc. **11**, 486 (1952).
- WARIN, J. F.: Oxford epidemic of Bornholm disease 1951. Brit. Med. J. Nr. 4824, 1345 (1953).
- WEBB, C. H., S. G. WOLFE and B. F. HOWITT: Three day fever. Acute febrile disease of childhood. (Further observations) with virus laboratory studies and isolation of Coxsackie virus. Amer. J. Dis. Childr. **80**, 245 (1950).
- WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Jena: Fischer 1948.

- WELLER, T. H., J. F. ENDERS, M. BUCKINGHAM and J. J. FINN: The etiology of epidemic pleurodynia; a study of two viruses isolated from a typical outbreak. *J. of Immun.* **65**, 337 (1950).
- — A. M. PAPPENHEIMER, M. BUCKINGHAM and J. J. FINN: Isolation of a filtrable agent from throat washings collected during an outbreak of epidemic pleurodynia. *Soc. Pediatr. Res. S.* May 1950, French Lick.
- F. C. ROBBINS and M. B. STODDARD: *Federat. Proc.* **11**, 486 (1952); zit. nach J. L. MELNICK, The Coxsackie group of viruses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **56**, 585 (1953).
- WINDORFER, A.: Die Ausbreitung der Poliomyelitis in Deutschland seit Ende des Zweiten Weltkrieges. *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 975.
- Briefliche Mitteilung.
- Die Bornholmer Krankheit. *Kinderärztl. Prax.* **11**, 256 (1953).
- u. M. BORN: Über die meningitische Form der Bornholmer Krankheit. „Meningitis myalgica“. *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 1012.
- WIRTE, J.: La déviation du complément avec l'antigène de Coxsackie (A 6) étudiée parallèlement à l'épidémie saisonnière de poliomyélite. *Praxis (Bern)* **41**, 457 (1952).
- Le laboratoire et les maladies a virus. *Méd. et hyg., Genève* **9**, 257 (1951).
- et F. THÉLIN: Isolement d'un agent apparenté au virus de Coxsackie: Application au diagnostic clinique au moyen de la réaction de fixation du complément. *Praxis (Bern)* **39**, 949 (1950)
- — Les virus de Coxsackie; rapports avec les névrites et la poliomyélite. *Clinique et laboratoire. Soc. Méd. de Genève* **6**, 11, 1951.
- ZAHORSKY, J.: Herpetic sore throat. *South Med. J.* **13**, 871 (1920).
- Herpangina. (Specific infectious disease.) *Arch. of Pediatr.* **41**, 181 (1924).
- ZWEYMÜLLER, E.: Coxsackie-Virus-Befund bei einem Kind mit Dermatomyositis. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 479.
- Schwere Haut-Muskelerkrankung unter dem klinischen Erscheinungsbild einer Dermatomyositis mit Coxsackie-Virusbefund. *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 190.

Einleitung.

Die klinische und ätiologische Poliomyelitisforschung hat uns mit 2 Tatsachen bekannt gemacht, die bei der folgenden Betrachtung in erster Linie im Auge behalten werden müssen.

1. Das *klinische Bild* der HEINE-MEDINSchen Erkrankung — wie wir sie nichts präjudizierend wieder nennen wollen — umfaßt von der inapparenten oder subklinischen Infektion über die abortiven und rudimentären Krankheitsbilder bis zur ausgeprägten im engeren Wortsinne „poliomyelitischen“ Lähmung eine Fülle klinischer Manifestationsmöglichkeiten, für die der Ausdruck „Poliomyelitis“ so wenig mehr zutrifft wie die Bezeichnung „spinale Kinderlähmung“. Daran kann zunächst auch die Erkenntnis nichts ändern, daß in sehr vielen Fällen von klinisch aparalytischem Verlauf tatsächlich in anatomischem Sinne schon ein spinaler Prozeß vorliegt (BODIAN u. HOWE, BODIAN u. CUMBERLAND, BODIAN, BEHREND, PETTE, KALM, AINSLIE). Diese so divergenten klinischen Bilder und Verlaufsformen können ätiologisch einheitlich bedingt sein, z. B. im Rahmen einer geographisch beschränkten Epidemie, aber sie müssen es keineswegs und sind es wohl auch nicht immer. Diese Einschränkung gilt allerdings weniger für die paralytischen als für die aparalytischen Verlaufsformen. Gehen die paralytischen Formen schließlich in eine atrophische Lähmung aus, dann darf bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse mit größter Wahrscheinlichkeit als Ätiologie eines der sog. „echten“ oder „klassischen“ Poliomyelitisviren angenommen werden. Ein solches Kriterium besteht aber für die aparalytischen Formen leider nicht. Diese klinischen Bilder sind auch heute noch ätiologisch ohne entsprechende virologische Untersuchungen in keiner Weise zu differenzieren. Nur eine epidemische Zugehörigkeit vermag gewisse Anhaltspunkte zu geben, aber auch dies nicht immer. Zudem muß an die Möglichkeit von Doppelinfectionen gedacht werden.

2. Die *virologische Erforschung* der HEINE-MEDINSchen Krankheit hat uns in den letzten Jahren mit 3 Virustypen bekannt gemacht, die vorläufig eine

Einreihung sämtlicher bisher gefundener Poliomyelitis-Virusstämme in einen dieser Typen ermöglicht.

Die umfassende Arbeit des "Typing Committee der National Foundation of the Infantile Paralysis" hat auf immunbiologischem und serologischem Wege bis jetzt 100 verschiedene Stämme in die 3 klassischen Vertretertypen: das „Brunhilde“-Typ 1-, das „Lansing“-Typ 2- und das „Leon“-Typ 3-Virus eingliedern können. *Alle 3 Typen sind aber serologisch und immunologisch scharf voneinander zu trennen*, so daß der Begriff der „Einheitlichkeit“ hier nur mit dieser Einschränkung Gültigkeit hat. Diese Tatsache ist in der letzten Zeit etwas in den Hintergrund getreten, da man allgemein von der Meinung ausging, daß als sozusagen verbindendes Glied für alle diese Stämme ihre eng beschränkte Pathogenität nur für bestimmte Affenarten galt (Schimpansen, Rhesus-, Cynomolgus-, Cercopithecus-Affen und Cebus capucinae). Lediglich der Lansing-Typ, der ja die ganze Poliomyelitisforschung in so entscheidendem Maße beeinflußt hat, galt seit den grundlegenden Untersuchungen von ARMSTRONG allgemein als eine echte Adaptation an die Maus. Schon diese alleinige Tatsache hat bei den folgenden Klassifizierungsbestrebungen der Poliomyelitisviren große Schwierigkeiten und Meinungsverschiedenheiten hervorgerufen. Nun hat sich aber in der jüngsten Zeit herausgestellt, daß diese Fähigkeit der Nageradaptation keineswegs dem Lansing-Virus allein eigentümlich ist. Sie ist bei entsprechender experimenteller Anordnung wie z. B. intraspinaler Injektion sowohl beim Leon- wie auch beim Brunhilde-Virus möglich (LI u. HABEL, LI u. SCHAEFFER, VERLINDE u. KLARENBECK). Es scheint außerdem nicht so zu sein, daß diese 3 ätiologisch gleichgestellten Typen beim Menschen auch eine gleiche klinische Dignität besitzen. Gerade SABIN ist dieser Auffassung MOLLARETS entgegengetreten, indem er darauf hinwies, daß der Brunhilde-Typ vorwiegend bei nicht-letalen Fällen gefunden wurde, während der Lansing-Typ zwar im allgemeinen seltener, dafür aber häufiger bei tödlich verlaufenden Fällen angetroffen wird. Hinzu kommt nun noch die einschneidende Entdeckung von ENDERS, daß alle genannten Poliomyelitisviren sich außerhalb des lebenden Körpers in der Gewebeskultur so gut im neuralen wie im extraneuralen Gewebe züchten lassen und auch — wie heute zur Vaccine-Herstellung — in großem Maßstabe im Dottersack des bebrüteten Hühnereies zu züchten sind. Auch sind inzwischen „echte“ Poliomyelitisviren aus peripheren Organen biotisch und aus Obduktionsmaterial isoliert worden (JUNGBLUT, EDWARDS u. WENNER). Es läßt sich also auch für die echten Poliomyelitisviren weder die Lehre von der ausschließlichen Affenpathogenität, noch die Lehre vom Neurotropismus, auch nicht die Lehre von der alleinigen (!) Ausbreitung auf dem Nervenwege aufrechterhalten. Auch bei der „Poliomyelitis“ im engeren Wortsinne geht der Lähmung ein virämisches Stadium voraus (BODIAN, HORSTMAN, VERLINDE u. BEEM).

Es gibt noch eine Reihe anderer Forschungsergebnisse, die den Rahmen der bisherigen Vorstellungen über die spezifischen Eigenschaften des oder der Poliomyelitiserreger sprengen. Sie scheinen uns aber im einzelnen noch nicht genügend gesichert zu sein.

Dazu gehört einmal die Möglichkeit, die im Vergleich zu den murinen (nicht murin adaptierten!) Parapoliomyelitisstämmen niedrige Virulenz des Lansing-Stammes für die Maus bis zu einer hohen Virulenz zu steigern, d. h. zu jener Eigenschaft, die als besonders charakteristisch für die Parapoliomyelitistypen gilt. Man unterschied deshalb die Lansing-Typen „lower“ und „higher“ Virulenz (JUNGBLUT, AINSLIE). Nach HALLAUER sollen sogar die Lansing-Stämme, die eine hohe Virulenz für die Maus haben, das Phänomen der Hämagglutination zeigen, das ein wichtiges Merkmal gerade der zur Parapoliomyelitisgruppe gehörenden Viren ist. Darüber wird im folgenden noch ausführlich zu berichten sein. Zweifellos ist es auch nicht angebracht, diese Dinge grundsätzlich nur als Resultate einer virtuosen Laboratoriumstechnik zu betrachten. Für das Lansing-Virus ist dies schon deshalb nicht richtig, weil KOPROWSKI, NORTON u. DERMOTT auch über die Isolierung eines dem Lansing-Typ zugehörenden Stammes (WW) durch direkte Übertragung auf die Maus berichtet haben. Hier ist also kein „Adaptationsprozeß“ vorausgegangen.

Man wird demnach alle Fragen der poliomyelitisähnlichen Erkrankungen (poliomyelitis like diseases) und ihrer Erreger nicht verstehen können, wenn man nicht diese einschneidenden Ergebnisse auf dem Gebiet der engeren Poliomyelitisforschung berücksichtigt. Es ist bei dieser Sachlage nur zu verständlich, daß man durch Klassifizierungsvorschläge versucht hat, etwas Ordnung in die scheinbar so widerspruchsvollen Befunde zu bringen. Von *klinischer* Seite mußte dieser Versuch von vornherein als aussichtslos angesehen werden. Wir haben auch heute noch keine Möglichkeit, auf klinischem Wege Krankheitsbilder ohne typische

Lähmungen als im engeren Wortsinne zur Poliomyelitis gehörig zu erkennen, es sei denn im Rahmen einer En- oder Epidemie. Doch hat dies für unsere Frage keine grundsätzliche Bedeutung.

So blieb also nur der Weg übrig, von der *experimentellen Erfahrung* der Virusforschung auszugehen und von da die Verbindung mit der Klinik herzustellen. Dieser Weg wäre verhältnismäßig einfach, wenn der *Virusisolierung* bei einer Krankheit heute noch die gleiche Bedeutung zukäme wie zu den Zeiten KOCHS etwa der Isolierung und Reinzüchtung des Erregers einer der bakteriell bedingten Erkrankungen. Das ist aber nicht mehr der Fall. *Wenn in den Sekreten und Exkreten eines Patienten heute mit den Methoden des Tierversuches ein Virus gefunden wird, so bedeutet diese Tatsache noch lange nicht, daß dieses Virus mit den vorliegenden Krankheitserscheinungen ätiologisch etwas zu tun haben muß.* Ja, es ist noch nicht einmal sicher, ob das gefundene Virus überhaupt menschlicher Provenienz ist und tatsächlich von dem betreffenden Patienten stammt. Erst die in den letzten Jahren entwickelten Methoden der Isolierung mit Hilfe der Gewebeskultur wird diese Gefahr der Täuschung bzw. der irrtümlichen Deutung etwas verringern. Gerade aus diesem Grunde ist die Bedeutung dieser Methode für die Zukunft der Virusforschung noch gar nicht abzuschätzen.

Die Kultur und Isolierung auf der Chorioallantoismembran oder im Dottersack bzw. der Allantois des bebrüteten Hühnereies ist nur für eine beschränkte Anzahl von Viren verwendbar, dann allerdings von größtem Wert. Trotz aller dieser Schwierigkeiten ist man durch die Ermittlung der unterschiedlichen Empfänglichkeit von Wild- und Laboratoriums-Tieren (der Ausdruck „Wirtsspektrum“ ist zwar schon sehr eingebürgert, aber im Grunde unmöglich!), durch das Heranziehen serologischer, immunologischer, anatomisch-histologischer und schließlich auch physikalisch-chemischer Untersuchungsmethoden gerade auf dem das Thema berührenden Fragegebiet in den letzten Jahren um einiges weitergekommen, so daß eine Übersicht wenigstens einige Fragen zu klären vermag. Die Elektronenoptik ist leider bei den uns hier interessierenden Viren wegen ihrer kleinen Dimensionen bisher nicht von größerem Erfolg gewesen.

Will man also den zweiten Weg beschreiten, so wäre es das zweckmäßigste, von einer Stellung solcher Viren in einem allgemein gültigen System auszugehen. Das ist leider heute noch nicht möglich. ANDREWES hat 1951 die Kriterien zusammengestellt, deren Kenntnis erforderlich wäre, um im Einzelfall eine Klassifizierung vornehmen zu können. Wir geben im folgenden diese Punkte wieder:

1. Morphologie und Art der identischen Reproduktion.
2. Chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften.
3. Immunologische Eigenschaften.
4. Empfänglichkeit gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen.
5. Natürliche Übertragungsweise.
6. Wirts-, Gewebs- und Zelltropismus.
7. Pathologie einschließlich der Einschlußkörperchenbildung.
8. Symptomatologie.

Wenngleich bei dem größten Teil der Viren nur einige der geforderten Punkte bekannt sind, hat HOLMES schon 1948 eine Klassifikation der filtrierbaren Viren als Supplement zu BERGEYS Manual of Determinative Bacteriology herausgegeben. Diese Klassifikation und besonders die von ihm vorgeschlagene Namengebung hat aber — und u. E. mit Recht — auch in den USA z. T. erheblichen Widerspruch erfahren. Da sie auch die uns hier interessierenden Viren noch nicht, sondern nur die klassischen Poliomyelitisviren enthält, können wir sie übergehen. Ebenso den Einteilungsvorschlag von KOPROWSKI, den er auf der Conference on Virus and Rickettsial Classification and Nomenclature in der New York Academy of Sciences 1952 gemacht hat und der sich auch nur auf die von uns als „klassisch“ oder „echt“ bezeichneten Poliomyelitisviren (Landsteineriota) erstreckt. Wir lehnen uns in unserer Namengebung an einen Vorschlag von MOLLARET an, den

er 1950 veröffentlicht hat, vornehmlich aus der Notwendigkeit heraus, eine Art Entflechtung des bisherigen Poliomyelitisbegriffes versuchen zu müssen. Diese Namengebung hat auch JUNGEBLUT aufgegriffen und darauf fußend sich mit dem Problem der Klassifizierung der Poliomyelitis befaßt. Sein Versuch geht in erster Linie von der für den Kliniker wichtigen Tatsache aus, daß rein symptomatologisch die HEINE-MEDINSche Erkrankung eine ganze Reihe von poliomyelitischen und poliomyelitisähnlichen Krankheitsbildern umfaßt, die zwar von differenten, aber doch auch in gewissen Beziehungen zueinander stehenden Viren hervorgerufen sind oder sein können. Unterdessen sind unsere Erkenntnisse schon wieder so weit vorgeschritten, daß heute auch seine Unterteilung nicht mehr ohne weiteres übernommen werden kann. Dagegen erscheint uns seine *übergeordnete Einteilung* aus klinischen Gründen und zur *vorläufigen Orientierung* sehr brauchbar zu sein, so daß wir uns im folgenden daran halten werden.

Poliomyelitis-Familie.

I. Menschliches Virus

- A. Poliomyelitisvirus
- B. Parapoliomyelitisvirus
- C. Pseudopoliomyelitisvirus.¹

II. Maus-Virus (THEILERSche Krankheit oder Encephalomyelitis der Maus).

III. Schweine-Virus (Teschener Krankheit).

Nomenklatorisch besteht noch eine gewisse Schwierigkeit. Es kann nämlich nicht der Ausdruck „murines Poliomyelitisvirus“ gleichzeitig für das Theiler-Virus und für die Stämme vom Col. SK-Typus verwandt werden. Man kann nur beide unter dem übergeordneten Begriff der Poliomyelitis-Familie vorläufig zusammenfassen. Am zweckmäßigsten spricht man deshalb vom *Theiler-Virus* als dem „Encephalomyelitis-Virus der Maus“, bei den Stämmen vom Col. SK-Typ von den „murinen Parapoliomyelitisviren“ und bei den Coxsackie-Viren von den „Pseudopoliomyelitisviren“. Das Lansing-Virus ist dagegen ein „murinadaptierter Poliomyelitis-Virusstamm“, desgleichen das Brunhilde- und das Leon-Virus, wenn es durch intraspinale Injektion an die Maus adaptiert wurde. Die affenpathogenen Stämme menschlicher Provenienz, die beim Menschen Lähmungen erzeugen, werden zweckmäßig als „echte“ oder als „klassische“ Poliomyelitisviren bezeichnet.

JUNGEBLUT war sich selbst darüber klar, daß auch dieser Vorschlag nur einen vorläufigen Charakter tragen könne. Er ging dabei von dem Standpunkt aus, daß man mehr die Gemeinsamkeiten als die Differenzen berücksichtigen solle. Das ist zunächst eine reine Frage der Konvention, genau wie der entgegengesetzte Standpunkt auch. Es erscheint uns aber auch vom übergeordneten Problem der Poliomyelitis aus gesehen zweckmäßiger, die Beziehungen der 3 Virusgruppen untereinander durch das verbindende Wort „*Poliomyelitis*“ zu betonen oder wenigstens aufrechtzuerhalten. Klinisch entspricht dies unbestreitbar den Tatsachen, denn die Vertreter aller 3 Gruppen sind u. a. auch bei Poliomyelitis-Patienten gefunden worden. Ob es sich dabei nachher herausstellt, daß Doppelinfektionen vorlagen, die Beziehungen also nur epidemiologischer oder ökologischer Art waren und das Bild der „Poliomyelitis“ nur vorgetäuscht wurde oder daß die betreffenden Viren vielleicht nicht menschlicher Provenienz waren, aber doch anthroozoonotischen Charakter trugen und dadurch ebenfalls das Bild der Poliomyelitis vortäuschten, spielt u. E. keine entscheidende Rolle. Ebensovienig wie die Tatsache, daß davon im wesentlichen nur die aparytischen Krankheitsbilder, also der weitaus größere Teil (!), und weniger die paralytischen betroffen werden. Das klinische Bild der Lähmung mag wohl charakteristischer sein. Typischer ist es auf keinen Fall, da es ganz in der Minderzahl auftritt. Das darf man nicht vergessen.

¹ An dieser Stelle erscheint eine Bemerkung angebracht: Die Bezeichnung „Pseudopoliomyelitis-Virus“ für Coxsackie-Virus ist hier lediglich im Zusammenhang mit der Besprechung der Ätiologie der „poliomyelitisähnlichen“ Krankheitsbilder gedacht und nicht als generelle Bezeichnung für die Coxsackie-Viren.

Die obige Einteilung von JUNGBLUT setzt nicht unbedingt voraus, daß die unter IA, IB, IC aufgeführten Viren tatsächlich menschlicher Provenienz sind. Sie sagt nur, daß sie bei menschlichen Patienten gefunden werden können, die u. a. das klinische Bild der Poliomyelitis, besser der HEINE-MEDINSCHEN Erkrankung zeigen. Das ist aber ein Unterschied! In solchen Fällen muß das *Reservoir dieser Viren nicht unbedingt der Mensch* sein. Auf der schon erwähnten Konferenz in New York, die unter dem Vorsitz von BURNET stattfand, hat sich RHODES sehr gegen eine nahe Beziehung der Parapoliomyelitisviren zu den Viren der menschlichen Poliomyelitis ausgesprochen. Das ist durchaus gerechtfertigt und vom Standpunkt der virologischen Klassifizierung wird dies u. E. durch die Vorsilbe „Para-“ schon genügend zum Ausdruck gebracht. Eine schärfere äußere Trennung scheint uns vorläufig phylogenetisch und genealogisch gesehen nicht fruchtbar zu sein. Denn wir haben ja schon gehört, daß die neuere Forschung bei den Poliomyelitisviren z. B. eine ganze Reihe von Eigenschaften aufgedeckt hat, die bisher als charakteristisch für die Viren der Parapoliomyelitisgruppe galten und umgekehrt. Beide Gruppen nähern sich also eher einander, als daß sie sich entfernen. Wir haben es in der ganzen „Familie“ mit en- und epidemisch auftretenden Viren, mit en- und epizoonotischen und mit anthroozoonotischen Viren zu tun. Und bei den letzteren erscheint es verständlich, daß für den Human-Mediziner die Pathogenität für den Menschen im Vordergrund steht, auch dann, wenn das Virusreservoir beim Tier zu suchen ist. Daß dieser Standpunkt nicht nur von einem Kliniker vertreten werden kann, sondern auch von berufener theoretischer Seite eingenommen wird, zeigt die Stellungnahme von HALLAUER zu dieser Frage:

„Auf Grund dieses einheitlichen Verhaltens ist die Abgrenzung dieser hämagglutinierenden Virusstämme gegenüber den „echten“ Poliomyelitisstämmen in vollem Umfange gerechtfertigt; eine endgültige Ausscheidung dieser Virusgruppe aus dem Klassifikationssystem des Poliomyelitisvirus erscheint jedoch schon in Hinsicht auf die keineswegs völlige Gegensätzlichkeit im pathogenetischen Verhalten beider Virusgruppen als verfrüht und wäre auch der a priori nicht aussichtslosen Erforschung der phylogenetischen und epidemiologischen Beziehungen zwischen humanen und murinen Virusstämmen nur abträglich.“ Damit erscheint uns auch das Wesentliche in dieser Frage zum Ausdruck gebracht.

Im Zusammenhang mit ihren Untersuchungen über die Affenpathogenität des Col. SK-Virus haben VERLINDE, DE BAAN, VERCRUYSE zu der gleichen Frage Stellung genommen. „It is justified to call the virus strains recovered from paralytic and non paralytic cases of poliomyelitis, and from the cases of mild illness as well, poliomyelitis virus, particularly in account of the fact, that they produce a clinically and histologically typical experimental poliomyelitis in monkeys.“

Jedenfalls ist z. Z. noch die Erforschung beider Virusgruppen der Parapoliomyelitis und der Pseudopoliomyelitis sowie der durch sie verursachten Krankheitsbilder nicht mehr aus der gesamten erweiterten Poliomyelitisforschung wegzudenken. Dies kam auch darin zum Ausdruck, daß wenigstens die Coxsackieviren auf dem II. Internationalen Poliomyelitis-Kongreß in Kopenhagen 1951 zur Diskussion zugelassen waren, wenngleich PAUL scherzhaft meinte, daß DALLDORF mit seiner Entdeckung eine wahre Büchse der Pandora an Viren geöffnet hätte. Er gestand aber gleichzeitig zu, daß wir von diesen „Vettern“ der Poliomyelitis sehr viel für die Erkenntnis der Poliomyelitis selbst gelernt hätten. Man wird Ähnliches auch von den Viren der Parapoliomyelitis sagen dürfen. Gerade darin scheint uns ihre nicht geringe Bedeutung zu liegen. Es ist kaum anzunehmen, daß ohne die Erforschung der Eigenschaften der Parapoliomyelitisviren die Kenntnis von der Virämie, dem Viscerotropismus, der Gewebs- und Ei-Kultur usw. der

echten Poliomyelitisviren solche Fortschritte in relativ kurzer Zeit und entgegen mancher vorgefaßten Meinung gemacht hätte. Demgegenüber erscheint uns die Frage, die heute vielfach in den Vordergrund geschoben wird, ob die Parapoliomyelitisviren tatsächlich auch Lähmungen erzeugen können, gar nicht so wichtig zu sein. Sie ist gewiß wichtig, aber nicht von einer entscheidenden Bedeutung. Wir erwähnen dies deshalb, weil die Divergenz der Meinungen bereits wieder in den Schlagworten „Unitarier“ und „Dualisten“ zum Ausdruck gebracht wurde. Diese Legitimation könnte nur zutreffend sein, wenn man gleichzeitig den Standpunkt angeben würde, von dem aus die Frage betrachtet wird. Sie ist ärztlich und naturwissenschaftlich ebenso verschieden zu bewerten wie etwa human- oder veterinärmedizinisch.

I. Parapoliomyelitis.

1. Die Entdeckung einzelner Stämme der Parapoliomyelitisgruppe.

Die Probleme, die durch die Auffindung dieser neuartigen Virusgruppe aufgeworfen wurden, stehen in engem Zusammenhang mit ihrer Entdeckungsgeschichte. Man wird dann unschwer erkennen, daß es in erster Linie die Frage ist, ob diese Viren tatsächlich humaner Provenienz sind oder ob es sich um autochthone Nagerviren handelt, deren pathogener Charakter erst durch die experimentelle Überimpfung auf Laboratoriumstiere, wie die weiße Maus, provoziert wurde. Und für den Fall eines humanen oder auch animalischen Ursprungs bleibt immer noch die zweite Frage offen, ob der Mensch sich spontan mit diesen Viren infizieren kann, ohne in nennenswertem Maße krank zu werden oder ob es mehr oder minder umschriebene menschliche Krankheitsbilder gibt, die mit diesen Viren in ätiologischen Zusammenhang gebracht werden können.

JUNGBLUT, der den ersten derartigen Virusstamm 1940 auffand, begegnete einer starken Skepsis, als er für eine humane Provenienz dieses Stammes eintrat, und noch heute werden diese Viren von bedeutenden Kennern der Poliomyelitis besonders in den USA überhaupt nicht oder nur teilweise als menschenpathogene Erreger, sondern als „pick up“-Stämme angesehen, denen also höchstens eine end- oder epizoonotische, nicht einmal eine anthroponotische Bedeutung zukommt. Mithin werden sie scharf von den „echten“ Poliomyelitisstämmen: Brunhilde, Lansing und Leon getrennt. Es ist daher notwendig, daß wir uns mit den näheren Umständen der Isolierung wenigstens der Hauptvertreter dieser Stämme vertraut machen.

a) Der Col. SK-Stamm.

Dieser Stamm wurde 1940 von JUNGBLUT und SANDERS aufgefunden, als sie versuchten in Anlehnung an die Adaptationsversuche von ARMSTRONG 5 verschiedene klassische Poliomyelitisstämme (RMV, Aycock, Philadelphia, ST-Los Angeles und SK-New Haven) über Baumwollrattenpassagen auf Mäuse zu übertragen. Nur bei dem Stamm SK-New Haven, der ursprünglich aus dem Stuhl eines Patienten mit abortiver Poliomyelitis isoliert worden war, gelang aus der 11. Affenpassage die Herauszüchtung eines für Mäuse hochpathogenen Stammes über Blindpassagen auf Baumwollratten (*Sigmodon hispidus littoralis*). Aus der 2. und 3. Rattenpassage konnte der Stamm i. cer. auf weiße Mäuse übertragen werden, die dann am 3.—4. Tag an Lähmungen besonders der hinteren Extremitäten zugrunde gingen. Zunächst gelang keine Rückübertragung des Stammes mehr auf Affen und auch keine Adaptation an andere Nager, wie Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten.

Weitere Versuche vom ursprünglichen Affenstamm (SK-New Haven), erneut über Baumwollratten einen solchen Stamm an Mäuse zu adaptieren, schlugen zunächst fehl. Erst aus der 16. Affenpassage gelang wiederum die Übertragung über eine Blindpassage auf Baumwollratten und von diesen weiter auf Mäuse. Dieser 2. murine Stamm ließ sich aber zunächst auch auf Affen wieder zurückübertragen und verlor diese Affenpathogenität erst nach weiteren Mäusepassagen. Ein 3. Adaptationsversuch aus der 18. Affenpassage lieferte sofort ein voll virulentes Virus auf Ratten (ohne Blindpassage) und auch hier ging mit zunehmender Virulenz für Mäuse die Affenpathogenität verloren.

Die Authentizität dieser Virusisolierung wird gestützt durch die 3fach wiederholten erfolgreichen Isolierungsversuche sowie durch die zunächst gefundene serologische Verwandtschaft des murinen Virus mit dem ursprünglichen Affenstamm SK-New Haven, der dann in der Literatur mehr unter dem Namen Yale SK erscheint, sowie einem anderen klassischen Poliomyelitisstamm Aycock. Diese immunologischen Beziehungen zu den klassischen Poliomyelitisstämmen gingen offenbar dem Stamm in der Folgezeit verloren, denn bei Nachprüfungen durch WARREN, SMADEL, RUSS und MELNICK konnte keine serologische Verwandtschaft mit klassischen Poliomyelitisstämmen mehr gefunden werden. Verschiedene Versuche JUNGBLUTS, bei Baumwollratten ein etwa vorhandenes latentes Virus in zahlreichen Passagen mit sterilen Injektionen zu provozieren, schlugen alle fehl.

JUNGBLUT stellt sich vor, daß die Adaptation des Affenstammes zum „murinen“ Virus 3 Stufen durchläuft. 1. Es entsteht ein Baumwollrattenvirus, das noch affenpathogen ist, aber noch keine Pathogenität für die Maus besitzt und das bei der Baumwollratte nur subklinische Infektionen hervorruft. 2. Das Virus lähmt jetzt Baumwollratten und verliert aber in dem Maße die Affenpathogenität wie es die Mauspathogenität gewinnt. 3. Nunmehr erfolgt eine plötzliche sprungartige Virulenzsteigerung für die Maus bei völligem oder weitgehendem Verlust der Affenpathogenität.

Das Columbia SK-Virus wurde in der Folgezeit zum Prototyp der ganzen Virusgruppe, an dem die Eigenschaften auch der folgenden Viren studiert und sozusagen gemessen wurden. Wegen seiner hohen Mäusepathogenität war es ein ideales Versuchsobjekt für das Studium pathogenetischer Probleme der Poliomyelitis. Gerade die neueren Auffassungen vom Vorhandensein extraneuraler Entwicklungsphasen der klassischen Poliomyelitisstämme wurden — wie schon betont — durch das Studium dieser schon immer mehr pantrop verlaufenden Infektion ganz wesentlich gefördert.

Spätere Versuche von TOOMBY und TAKACS, den SK-New Haven-Stamm erneut an die Maus zu adaptieren, führten einmal zu einem Virus vom Lansing-Typ und bei einem 2. Versuch wieder zu einem hochvirulenten Virus vom Col. SK-Typ, während MELNICK aus späteren Affenpassagen des gleichen Virus nur einen Lansing-Typ anzüchten konnte, der jetzt den Namen Yale SK trägt.

Es besteht also die paradoxe Situation, daß von einem scheinbar einheitlichen Affenstamm 2 biologisch und serologisch differente Virusstämme bei Adaptationsversuchen gewonnen wurden. Da ein „pick up“ von der Baumwollratte aus den genannten Gründen keineswegs ohne weiteres angenommen werden kann, muß auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß der ursprüngliche Stamm schon eine gemischte Viruspopulation in einem sich gegenseitig abschwächenden System darstellt. Dafür spricht vielleicht der erwähnte Befund, daß Col. SK und Yale SK leicht miteinander interferieren (JUNGBLUT), während eine Mischung von Col. SK mit einem anderen echten Poliomyelitisstamm MEF keine Interferenz, sondern eine gegenseitige Verstärkung des Letaleffektes zeigt (FINDLAY und HOWARD). Auch die im nächsten Abschnitt zu erwähnenden Befunde von MELNICK sprechen für diese Möglichkeit.

b) Das MM-Virus.

Dieser Virusstamm wurde von JUNGBLUT und DALLDORF durch direkte Inoculation von Hamstern mit Rückenmark eines tödlichen Falles (MM) einer bulbären Poliomyelitis aus New York gewonnen. Das Originalmaterial lähmte auch Rhesus-Affen, doch konnte dieser Stamm nicht in Serienpassagen auf Rhesus-Affen erhalten werden. Da man gleichzeitig aus dem Hause eines der Verstorbenen auch von einer toten grauen Hausmaus und anderen Mäusen ein Virus übertragen konnte, glaubte man eine epidemiologische Beziehung zwischen dem Nagervirus und dem beim Menschen isolierten Stamm gefunden zu haben. Das Nager-virus erwies sich aber bei späterer serologischer Überprüfung als ein typischer Theiler-Stamm der Mäuseencephalomyelitis (JUNGBLUT und DALLDORF). Nach Untersuchungen von DALLDORF und WHITNEY fanden sich anfangs auch beim MM-Stamm serologische Beziehungen zum Lansing-Virus. In der Folge stellte sich dann aber das MM-Virus als ebenso charakteristischer Vertreter der Parapoliomyelitisviren wie das Col. SK-Virus heraus.

c) Das Mengo-Virus.

Bei virologischen Studien im Gelbfieber-Institut Entebbe (Uganda) konnten DICK, BEST, HADDOW und SMITHBURN 1946 von einem gelähmten Rhesus-Affen, mit dem noch keinerlei Versuche angestellt worden waren, ein für Mäuse hochvirulentes Virus isolieren, das nach dem Isolierungsort (Mengodistrikt in Uganda) den Namen „Mengo-Virus“ erhielt. Das Virus wurde aus Rückenmark, Liquor und Mittelhirn dieses Affen gewonnen. Alle Überimpfungen gingen sofort auf Mäusen in voller Virulenz an, und zwar sowohl auf Jungtieren wie auf erwachsenen Mäusen.

31 Tage nach dieser ersten Virusisolierung konnte ein gleicher Virusstamm aus einer Verreibung von 444 Mosquitos (*Taeniorhynchus*-Arten), die in Zika, etwa 7 Meilen von Entebbe

entfernt, gefangen worden waren, gewonnen werden. Später gelang eine weitere Isolierung aus Mosquitos *T. fuscipennis*, die in der Umgebung des Käfigs des gelähmten Affen gefangen wurden. Am 2. September 1946 wurde in der Umgebung des Instituts eine Schleichkatze (Mungo) gefangen. Im Blut dieses Mungo fand sich ebenfalls ein serologischer gleicher Virusstamm. Eine 5. Isolierung war schließlich aus dem Blut eines Affen gelungen, der mit hohem Fieber, aber ohne Lähmungen im März 1946 erkrankt war. Da die erste Isolierung bei dem Rhesus-Affen nur aus dem ZNS, nicht aber aus dem Blut, beim 2. Affen aber nur aus dem Blut gelungen war, schließen die Autoren, daß die Infektion mit dem Mengo-Virus zunächst als Allgemeininfektion verläuft, der sich dann eine ZNS-Erkrankung anschließen kann. Alle 5 isolierten Virusstämme erwiesen sich serologisch als identisch (DICK, SMITHBURN, HADDOW).

Von größtem Interesse war nun eine beobachtete Laboratoriumsinfektion, die virologisch und serologisch eingehend studiert wurde und die wohl keinen Zweifel an der gelegentlichen menschenpathogenen Bedeutung dieser Virusgruppe aufkommen läßt. Die wahrscheinliche Inkubation dieser Infektion lag um 5—8 Tage. Der Patient (D.) hatte kurz vorher eine Bronchitis, von der er sich rasch erholte. Am 22. Nov. 1946 fühlte er sich unwohl und hatte Schüttelfrost. Am folgenden Tage traten heftige Kopfschmerzen auf ohne wesentliche Temperaturen. Erst am 24. 11. mit erneutem Schüttelfrost Fieberanstieg auf 38,7°. Es bestand außer den heftigen Kopfschmerzen Hyperästhesie und gegen Abend ein leicht deliranter Zustand mit Übererregbarkeit, Unruhe und Halluzination und Erbrechen. Am folgenden Tag bestand starke Photophobie, Nackensteifheit, träge Reflexe und noch immer Hyperästhesie. Darauf rasche Besserung mit Temperaturabfall. In der Rekonvaleszenz wurde eine Schwerhörigkeit re. festgestellt sowie eine Schwäche im re. Trapeziusmuskel.

Aus dem Serum des Patienten vom 1. Krankheitstag ließ sich das Mengo-Virus i. cer. auf Mäuse übertragen. Bei einem Rhesus-Affen, der mit demselben Serum infiziert worden war, entwickelte sich ein fieberhaftes Krankheitsbild mit vorübergehender Schwäche der re. oberen Extremität. Auch auf Meerschweinchen ließ sich der Stamm überimpfen.

In der Rekonvaleszenz neutralisierte das Serum des Patienten sowohl das eigene Virus wie auch den von dem gelähmten Affen gewonnenen Virusstamm. Auch noch 1 Jahr später fanden sich im Patientenserum neutralisierende Antikörper gegen das Mengo-Virus.

d) EMC-Stamm.

Bei der Untersuchung der Todesursachen von Tieren aus dem Menschenaffenreservat in Dania in Florida wurden von HELWIG und SCHMIDT 3 Fälle akuter interstitieller Myokarditis mit doppelseitigem Hydrothorax und Perikarderguß sowie Lungenödem bei einem Gibbon und 2 Schimpansen festgestellt. Von einem dieser Schimpansen gelang auch die Isolierung eines Virus auf Mäusen aus Milzgewebe und Hydrothoraxflüssigkeit. Es wurden je 5 Mäuse inoculiert, die sämtlich an Paralyse der hinteren Extremitäten zugrunde gingen. Bei Mäusen und Hamstern erzeugte das Virus neben einer Myokarditis auch eine Encephalitis, während bei Meerschweinchen mehr die Myokarditis im Vordergrund stand. Das Virus konnte leicht durch Verimpfung von Milz, Herz, Niere und Nasensekret weiterübertragen werden. Auch Eipassagen gelangen. Durch das Auffinden dieses Virusstammes war man besonders auf die visceralen Schädigungen durch diese Stämme aufmerksam geworden, die dann eine Zeitlang ganz im Mittelpunkt des Interesses standen (SCHMIDT).

e) Der AK-Stamm¹.

Der AK-Stamm wurde zuerst von VERLINDE und NIHOUL 1949 aus dem Stuhl eines 2 Jahre alten Mädchens, das an Poliomyelitis erkrankt war, 6 Tage nach Beginn der Lähmung isoliert. Er wurde zunächst in 21 Passagen teils durch Rhesus-, teils durch *Cynomolgus*-Affen geführt, die nach intracerebraler und auch intramuskulärer bzw. intratonsillärer Impfung an typischen Lähmungen mit charakteristischen Vorderhornveränderungen erkrankten. Die Inkubationszeit schwankte zwischen 4 und 27 Tagen und betrug im Durchschnitt 9 Tage. Es ist nun bemerkenswert, daß von der 17. Passage bei Anwendung der intraspinalen Injektion die Übertragung auf die Maus gelang und zwar erkrankten alle 6 Mäuse nach 4—5 Tagen an Lähmungen. Mit dem AK-Stamm gelang dann auch die intramuskuläre Übertragung auf die Maus mit 10% iger Rückenmarkssuspension ohne und mit Hyaluronidase und von da die Weiterführung von Passagen in der Maus, aber nicht mehr die Rückübertragung auf den Rhesus- und *Cynomolgus*-affen! In der dritten Mauspassage war der Titer auf 10^{-8,5} gestiegen. Es gelang dann später auch aus der 19. Passage, den AK-Stamm vom Affen auf die Maus zu übertragen, jedoch mit dem einen Unterschiede, daß diese Passage ihre gleichzeitige Pathogenität für den Affen behielt. Durch zahlreiche Kontrollen und Sicherungsmaßnahmen darf eine Laboratoriumskontamination mit einem Col. SK-Stamm als ausgeschlossen gelten.

¹ Prof. VERLINDE/Leiden, Holland sind wir zu außerordentlichem Dank verpflichtet dafür, daß er uns Einblick in die Manuskripte noch nicht veröffentlichter Arbeiten über den AK-Stamm und die anderen holländischen Stämme gewährt hat.

Was nun diesen AK-Stamm mit der Col. SK-Gruppe verbindet, ist dies:

1. Die Entwicklung von Lähmungen nach intracerebraler und intramuskulärer Impfung der Maus.
2. Die relativ kurze Inkubationszeit.
3. Der hohe Infektionstiter an der Maus.
4. Die Fähigkeit zur Hämagglutination.

Was den Maus-adaptierten AK-Stamm der 17. Affenpassage von der Col. SK-Gruppe unterscheidet, ist der *Verlust der Pathogenität für den Affen* und zwar für Rhesus, Cynomolgus und Cercopithecus! Bei Verimpfung in den Amnionsack des bebrüteten Hühnereies verhielt sich der AK-Stamm wie der Ortlieb-Stamm, d. h. er war nur einige Passagen weiterzuführen, während der sog. F-Stamm nicht anging und das Col. SK-Virus durch mehr als 20 Passagen im Hühnerembryo erhalten werden konnte.

Serologisch schien der AK-Stamm im Neutralisationstest mehr Beziehungen zum F-Virus als zum Col. SK-Virus und mehr Beziehungen zum Lansing- als zum F-Virus zu haben. Keine serologischen Beziehungen bestanden zwischen dem AK-Stamm und dem Brunhilde-, dem Leon-, dem Theiler-FA- und dem GD-VII-Virus. Da der AK-Stamm fähig war, menschliche Blutkörperchen der Gruppe 0 zu agglutinieren, wurde auch die Hämagglutinationshemmung durch Immunsereen geprüft. 8 hämagglutinierende Einheiten des AK-Virus wurden sowohl durch homologes sowie durch Col. SK-Immunsereum bis zu einem Titer von 1:640 bis 1:1280 gehemmt. Sämtliche anderen Immunsereen (Brunhilde, Leon, Theiler FA, Theiler GD VII) gaben keinen HH-Test.

Immunologisch entwickelte sich beim Rhesusaffen (für den der Maus-AK-Stamm avirulent ist!) nicht nur eine Immunität gegen den homologen Virusstamm, sondern auch gegen das Lansing-Virus, gegen das Rhesus-pathogene F-Virus der Col. SK-Gruppe und auch etwas gegen das Brunhilde-Virus. Der Affen-AK-Stamm zeigte im gekreuzten Immunitätsexperiment eine partielle Immunität gegen den homologen Affen-AK-Stamm, gegen die Col. SK-Gruppe, den Lansing-Typ und den Brunhilde-Typ. Später haben VERLINDE und KLARENBEEK nochmals unter exakteren Bedingungen ihre Versuche mit dem Maus-AK-Stamm am Cynomolgusaffen, der besonders empfindlich für das Poliomyelitisvirus ist, wiederholt, da sie an eine evtl. Immunisierung beim Menschen dachten. Dabei zeigte sich, daß der Maus-AK-Stamm doch eine gewisse Pathogenität für den Cynomolgusaffen besitzt und daß sich im Gegensatz zu den Experimenten am Rhesus-Affen *keine* signifikante Immunität weder gegen das Brunhilde- noch gegen das Leon-Virus entwickelt. Das zeigte sich allerdings nur, wenn die Immunisierung durch orale oder intramuskuläre Verabreichung von lebendem Virus geschah. Überlebten die Affen eine intracerebrale Inoculation mit dem Maus-AK-Stamm, so erwiesen sie sich resistent gegen eine intracerebrale Erfolgsimpfung mit dem Brunhilde-Virus. Bei den so immunisierten Affen traten Antikörper gegen das Lansing-Virus und gegen das Col. SK-Virus auf.

Der für die Maus nicht-pathogene Affen-AK-Stamm konnte am Rhesusaffen als Lansing-Typ klassifiziert werden, erwies sich aber am Cynomolgusaffen nicht als typisierbar. Bei dem letzteren wurde dieser AK-Stamm nur neutralisiert durch ein Lansing- und Col. AK-*Misch*-serum. Die Autoren deuten dies dahin, daß der AK-Stamm eine Lansing- und eine Col. SK-Komponente besitzt, welche nicht durch Neutralisation mit einer begrenzenden Verdünnung des Virus mit Lansing-Immunsereum getrennt werden konnte. Nur in der 17. Passage kam eine spontane Dissoziation zustande, aus der sich dann eben der Mäuse-pathogene AK-Stamm mit den für das Col. SK-Virus charakteristischen Eigenschaften entwickelte.

f) In der Bundesrepublik isolierte Stämme der Parapoliomyelitisgruppe.

Daß Viren der Parapoliomyelitisgruppe auch bei größter Vorsicht in einem Viruslaboratorium immer wieder einmal als Kontamination auftreten können, ist eine Erfahrung, die verschiedentlich berichtet wurde (VERLINDE, JUNGEBLUT) und die wir auch selbst gemacht haben. Trotzdem läßt sich ganz eindeutig sagen, daß in Deutschland die Erstisolierung eines solchen Virus nicht etwa durch amerikanische Laboratoriumsstämme beeinflusst sein konnte, da der erste Stamm im Zweiten Weltkrieg 1943 durch BELLER und KELLER bei der Verimpfung von Liquor eines Kindes mit GUILLAIN-BARRÉSchem Syndrom isoliert worden ist, also zu einer Zeit, als durch die kriegsbedingte Absperrung weder ein solches Virus noch auch ein Bericht über seine Isolierung in den USA zu uns gelangt war. Erst nach dem Kriege konnte durch BIELING und VIVELL mit Hilfe von Kreuzneutralisationsversuchen bzw. Kreuzversuchen mit der Hämagglutination dieses Virus Li 32 als Parapoliomyelitisstamm erkannt werden. Leider wurden mit dem Serum des Kindes, von dem dieses Virus stammte, aus kriegsbedingten äußeren Gründen keine Neutralisationsteste gemacht. Später haben die Arbeiten von BIELING und KOCH die Kenntnisse der Infektionen mit Parapoliomyelitisviren weiterhin erheblich gefördert. Es gelangen diesen Autoren mehrfache Virusisolierungen in bestimmten Epidemiegebieten um Gießen und zwar 5mal aus dem Blut bzw. Liquor der Patienten mit Nachweis neutralisierender Antikörper in der Rekonvaleszenz. Das Krankheitsbild bei diesen Fällen, auf das

wir noch zurückkommen müssen, zeichnete sich durch eine ziemlich kurz dauernde abakterielle Meningitis aus. Die sog. Marburger Stämme finden sich unter den Namen F., T., LÖ., SENGER u.a. in der Literatur. Auch uns selbst gelang in 5 Fällen aus Freiburg und Umgebung der Virusnachweis im Liquor von Patienten mit Encephalitis und Myelitis bzw. abakterieller Meningitis. 2 Patienten starben. Da uns aber in keinem der untersuchten 3 Fälle, die überlebten, ein Anstieg neutralisierender Antikörper im Anschluß an die Infektion nachzuweisen möglich war, hatten wir ebenso wie VERLINDE in solchen Fällen Bedenken hinsichtlich der Authentizität dieser Isolierungen. In einem Fall einer foudroyant verlaufenen Encephalitis, die ad exitum kam, konnten wir dann aber am 19. 4. und am 23. 4. aus Stuhlproben ein solches Virus züchten, das sofort hochvirulent auf Mäusen anging. Da wir unserer ersten Isolierung nicht sicher trauten, haben wir die 2. Verimpfung der Stuhlprobe vom 23. 4. unter besonderen Sicherheitsmaßnahmen mit ganz frisch bei 200° C sterilisierten Instrumenten und auf neu ins Laboratorium gekommenen Mäusen in einem anderen Raum und mit zahlreichen Kontrollen durchgeführt, und wieder sofort einen voll virulenten Stamm gezüchtet, der alle 6 Tiere schon am 3.—4. Tag tötete. Wir haben diesen Stamm, der unter dem Namen „Ortlieb“ in der Literatur sich findet, Prof. JUNGEBLUT zur Identifizierung geschickt, nachdem wir selbst schon seine Hämagglutinationsreaktionen gegenüber HBK nachgewiesen hatten.

g) Weitere in Holland isolierte Stämme der Parapoliomyelitisgruppe.

Über 4 Jahre wurden von VERLINDE und VAN TONGEREN mehrere hundert Stuhlproben Liquores und Rachenspülflüssigkeiten von Patienten mit Poliomyelitis, Encephalomyelitis, aseptischer Meningitis und epidemischer Pleurodynie auf Säuglingsmäuse und ältere Mäuse

Tabelle 1. *Tabellarische Übersicht über die bisherigen Virusisolierungen von Parapoliomyelitisstämmen.*

Autor	Land	Virusquelle	Jahr	Name
JUNGEBLUT, SANDERS	USA New York	Affenrückenmark des Poliomyelitisstammes SK-New Haven aus 11., 16. u. 18. Passage über Baumwollratten auf Mäuse	1940	Col. SK
BELLER, KELLER	Dtschld. Gießen	Liquor eines Kindes mit GUIL-LAIN-BARRÉ'schem Syndrom	1943	Li 32
JUNGEBLUT, DALLDORF	USA New York	Rückenmark eines Poliomyelitispatienten auf Hamster	1943	MM
HELWIG, SCHMIDT	USA Florida	Hydrothoraxflüssigkeit und Milzbrei von an akuter interstitieller Myokarditis gestorbenem Schimpansen auf Mäuse	1944	EMC
DICK, BEST, HADDOW, SMITHBURN	Uganda Mengo Distrikt	Liquor u. ZNS eines gelähmten Affen. Serum eines fieberhaft erkrankten Affen, Serum eines Mungo, Zerreibungen von Mosquitos <i>T. fuscipennis</i> u. a. Laborinfektion mit Isolierung aus dem Serum d. Patienten	1947	Mengo
VERLINDE, NIHOUL	Holland	Stuhl von paralytischer Poliomyelitis	1949	AK-Stamm
BIELING, KOCH	Dtschld. Gießen	Kinder mit Meningitis und Lungenaffektionen; aus Blut und Liquor	1949/50	Marburger Stämme, Prototyp F-Stamm,
VIVELL	Dtschld. Freiburg	Kinder mit ZNS-Erkrankungen Querschnittsmyelitis	1950	Freiburger Stämme Prototyp Stamm Ortlieb
VERLINDE, VAN TONGEREN	Holland	Stuhl von paralytischer Poliomyelitis, Stuhl u. Rachenspülflüssigkeit von Encephalomyelitis	1952/53	Stämme S. u. W. Aus Holland

verimpft und in einer kleineren Zahl poliomyelitisverdächtiger auch auf Affen. Dabei wurden 3 Stämme isoliert, die zur Col. SK-Gruppe gehören. Als Kriterium für diese Zugehörigkeit galt:

1. Hoher Infektionstiter bei der Maus, nicht nur bei intracerebraler, sondern auch bei intraperitonealer und intramuskulärer Inoculation.
2. Hämagglutination von Schafblut und menschlichen r. Bl. der Gruppe 0.
3. Neutralisation und Hämagglutinationshemmung durch Col. SK-Hyperimmunserum von Affen.

Der erste Fall wurde verworfen und der isolierte Stamm vernichtet, da im Patientenserum keine neutralisierenden ansteigenden Antikörper gefunden wurden. Die beiden anderen Stämme wurden bei einer paralytischen Poliomyelitis und bei einer Encephalomyelitis im Stuhl bzw. im Stuhl und Rachenspülwasser gefunden. Sie zeigten nicht nur die oben genannten Kriterien, sondern es fanden sich in beiden Fällen auch ansteigende Antikörper mit dem Neutralisationsversuch gegen den Patientenstamm. Im zweiten Falle hatte auch der Vater des Kindes Antikörper gegen den gleichen Stamm und kurze Zeit vorher eine leichte mit Durchfällen einhergehende Erkrankung. Die beiden Stämme waren auch auf Cynomolgusaffen übertragbar und riefen im Poliomyelitisfalle typische poliomyelitische Veränderungen und im anderen Falle mehr encephalomyelitische Veränderungen hervor. Laboratoriumskontamination darf ausgeschlossen werden, da alle angesetzten Leerkontrollen zur gleichen Zeit negativ waren, die Isolierung bei 3 verschiedenen Gelegenheiten gelang und auch sonst alle erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten wurden. Es wäre aber auch ohne dies nicht verständlich, woher die ansteigenden Antikörper im Neutralisationsversuch gegen den Patienteneigenen Stamm kommen sollten! Der Schluß, den VERLENDE zieht, ist sehr vorsichtig: "Thus, evidence has been obtained, that viruses of the Columbia SK group may infect man. Since the children recovered completely it remains however, doubtful whether the viruses may be considered responsible for involvement of the central nervous system of the patients."

Beim Studium der deutschen Parapoliomyelitisstämme stellte JUNGBLUT für das F-Virus, also den Prototyp der Marburger Stämme von BIELING und KOCH eine außergewöhnlich hohe Virulenz für Mäuse (bis 10^{-11}) und Meerschweinchen (10^{-6}) fest. Das F-Virus war außerdem im Gegensatz zum Col. SK- und MM-Stamm nicht nur für Cynomolgusaffen, sondern wie auch das Menigo-Virus auch für Rhesus-Affen pathogen. Es ließ sich in diesen Affen sogar in Passagen halten. Serologisch und bezüglich seiner Hämagglutinationsfähigkeit unterschied es sich nicht vom Col. SK-Stamm. VERLENDE und HOFMAN prüften die deutschen Stämme F und Ortlieb ebenfalls nochmals im Vergleich zum Col. SK und fanden für beide Viren die schon von JUNGBLUT beschriebene Rhesuspathogenität bestätigt. Außerdem konnten diese beiden Stämme im Gegensatz zu MM und Col. SK nicht auf Hühnerembryonen gezüchtet werden.

2. Die Parapoliomyelitisvirusgruppe.

Nachdem die einzelnen Virustypen nach ihrer Herkunft und ihrem Verhalten kurz charakterisiert wurden, müssen wir auf die Untersuchungen eingehen, die ihre Zusammengehörigkeit beweisen. Zunächst haben WARREN, SMADEL und RUSS durch Neutralisationsversuche und gekreuzte Immunisierung sowie auch auf serologischem Wege festgestellt, daß das EMC-Virus zu folgenden neurotrophen und pantropen Viren keinerlei Beziehungen hat:

Lymphocytäre Choriomeningitis
 Herpes simplex
 Equine Encephalomyelitis West- und Ost-Typ und Venezuela-Typ
 Japan-Encephalitis
 West-Nil-Encephalitis
 St.-Louis-Encephalitis
 Russische Sommerencephalitis
 Colorado Schaflausfieber
 Rift Valley-Fieber
 Dengue
 Gelbfieber
 Semliki Forest-Virus-Erkrankung
 Vaccine-Virus-Erkrankung
 „B“-Virus-Erkrankung
 Prätibial-Fieber.

Poliomyelitis-ähnliche Krankheitsbilder und ihre Erreger beim Menschen.

In der Folge stellten WARREN und SMADEL mit der gleichen Methode fest, daß gemeinsame antigene Faktoren zwischen dem Col. SK-, dem MM- und dem EMC-Virus bestehen, nicht aber zwischen dem EMC und einigen Stämmen der Polio-myelitisgruppe. Später wurde dann die Zugehörigkeit des Mengo-Virus zu der Col. SK-Gruppe auf die gleiche Weise ermittelt.

Nachdem durch WARREN und SMADEL schon 1947 festgestellt war, daß das Serum von 44 Soldaten, die im Winter 1945/46 in Manila stationiert waren und eine leichte als „3-Tage-Fieber“ bezeichnete mit meningealen Erscheinungen einhergehende Erkrankung hatten, in 17 Fällen Antikörper gegen das EMC-Virus enthielt, wurden nachträglich mit den Resten der eingefrorenen Seren 1948 noch Neutralisationsversuche gegen das MM-Virus durchgeführt. Es ergab sich auch dabei gegen das MM-Virus ein hoher, wenn auch nicht mehr so hoher Antikörpertiter wie gegen das EMC-Virus. Das stimmt im übrigen auch mit den gekreuzten Immunitätsversuchen an der Maus überein. Denn die EMC-immunen Tiere waren resistent gegenüber einer Reinfektion von mehr als 1 600 000facher LD_{50} des EMC-Virus, während die MM-immunen Mäuse nur die 10 000fache LD_{50} des EMC-Virus ertrugen. Bei Hamstern dagegen war die Immunität gegen das homologe und heterologe Virus gleich groß.

Auch mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion waren die gleichen Resultate wie mit dem Neutralisationstest und dem Schutzversuch zu erzielen. WARREN, SMADEL und RUSS heben nun neben den immunologisch identischen Eigenschaften des EMC-, des MM-, des Col. SK- und des Mengo-Virus die folgenden biologischen Eigenschaften hervor, die ebenfalls auf eine weitgehende Ähnlichkeit schließen lassen:

1. Die gewöhnlichen Laboratoriumstiere, wie Maus, Hamster und Baumwollratte, gehen an der Infektion rasch zugrunde, das Meerschweinchen erkrankt fieberhaft mit oder ohne Lähmungen je nach Alter und Virulenz des Stammes, die weiße Ratte, das Kaninchen und der Rhesusaffe entwickeln nur eine inapparente Infektion. Alle Viren lassen sich auf dem bebrüteten Hühnerei züchten.

2. Alle Viren sind pantrop, führen rasch zur Virämie und erscheinen in hoher Konzentration in den peripheren Organen.

3. Die Myokarditis ist ein regelmäßig zu produzierendes Phänomen und zeigt unter entsprechenden experimentellen Bedingungen ein charakteristisches histologisches Gepräge.

4. Alle 4 Viren sind etwa von der gleichen Größenordnung von 8 bis 12 bzw. 10 bis 25 μ und wie das Poliomyelitisvirus ziemlich instabil im getrockneten Zustand.

5. Alle diese Viren rufen weniger eine „Poliomyelitis“ als eine Polioencephalomyelitis hervor, wenn auch das klinische Bild sich nicht oder kaum von dem einer Lansing-infizierten Maus unterscheidet.

Aus diesen Gründen schlagen die Autoren vor, bei diesen Viren von der *EMC-Familie* zu sprechen, und sie *scharf von den eigentlichen Poliomyelitisviren zu trennen*, nachdem Antiseren gegen Poliomyelitisviren sowie gegen das Theiler-Virus von Hamstern, Schimpansen und Rhesusaffen keinerlei Schutzwirkung gegen das EMC- und MM-Virus zeigten. Zweifellos handelt es sich um nicht nur bei uns geographisch sehr weit verbreitete Virusstämme, nachdem das Col. SK-Virus in New York, das EMC-Virus in Florida, das Mengo-Virus in Uganda entdeckt und der Nachweis von neutralisierenden Antikörpern bei Heeresangehörigen in Manila auch auf die dortige Anwesenheit schließen ließ. Der Prozentsatz serologisch positiver Ratten war in den einzelnen Gegenden sehr verschieden, gelegentlich bis zu 87%. Eichhörnchen, Opossum, Kaninchen u. a. wilde Kleintiere waren negativ (WARREN, RUSS, JEFFRIES).

Zu gleicher Zeit wurden auch von DICK u. Mitarb. gekreuzte Neutralisationsteste mit Mengo-, EMC-, MM- und Col. SK-Virus und ihren homologen und heterologen Antisera durchgeführt, die die Ergebnisse von WARREN und SMADDEL bestätigten. Sie führten dann aber noch weitere gekreuzte Neutralisationsteste zwischen Mengo- und Col. SK-Virus sowie Lansing- und Yale SK-Virus aus und konnten zeigen, daß ein Yale SK-Virusserum das Mengo-Virus nicht neutralisiert, während dies beim Col. SK-Virus in hohem Maße der Fall ist. Das Col. SK-Virus wurde auch nicht neutralisiert durch einen „pool“ von Affenrekonsaleszentenserum, die mit dem Yale SK- und dem Lansing-Virus hyperimmunisiert waren. Diese Versuche werden immer wieder für den serologischen Unterschied zwischen dem Yale-SK- und dem Col. SK-Virus angeführt.

JUNGBLUT hatte außerdem in mehreren Untersuchungen festgestellt, daß sein muriner Col. SK-Stamm mit dem Affenstamm Yale SK, von dem die Adaptationsversuche ausgegangen waren, serologisch verwandt war. Diese Studien wurden nun aber gleichzeitig von JUNGBLUT und MELNICK nochmals überprüft. Dabei wurde als Affenstamm ein in Yale auf Mäuse adaptiertes Virus verwendet (Yale SK), mit dem dann sowohl Affen in Yale wie in Columbia immunisiert wurden. Antiserum gegen Yale SK aus Yale neutralisierte nur das Yale SK-Virus. Antiserum gegen Col. SK aus Columbia nur das Col. SK-Virus. Yale SK-Antiserum aus Columbia neutralisierte beide Viren, Yale SK und Col. SK. MELNICK zieht aus diesen Untersuchungen den Schluß, daß beide Viren nicht identisch sind.

Weiterhin zeigten weder das Mengo- noch das Col. SK-Virusimmunserum irgendeinen neutralisierenden Effekt gegen Lansing- und Yale SK-Stämme des Poliomyelitisvirus, ähnlich dem der homologen Immunsereen gegen diese Viren. JUNGBLUT fand aber im F- und Col. SK-Serum etwas Antikörper gegen Yale SK.

Von DICK wird dementsprechend auch keinerlei antigene Beziehung weder des Col. SK- noch des Mengo-Virus zu den Maus-adaptierten Poliomyelitisstämmen angenommen. DICK wendet sich auch dagegen, daß das Col. SK- und das MM-Virus als „murine strains of poliomyelitis“ bezeichnet werden, da nach seinen Untersuchungen keinerlei antigene Beziehungen zu den Poliomyelitisviren beständen, dagegen enge Beziehungen zum Mengo- und EMC-Virus. Er will das Wort „Poliomyelitis“ ebenfalls nicht bei dieser Virusgruppe angewendet wissen, aber auch nicht das Wort „Encephalomyokarditis“, da es sich nicht um eine spezifische Läsion dabei handle, die nur für diese Gruppe charakteristisch sei. Er meint, daß das Col. SK-Virus von der Baumwollratte stamme und daß Ratten auch in der Epidemiologie dieser Virusgruppe (EMC, MM, Mengo usw.) eine Rolle spielen, wobei Mosquitos die Überträger sind.

Wir haben eingangs das Notwendige dazu schon gesagt. Auf den Einwand DICKs hin muß nur bemerkt werden, daß ja antigene Beziehungen für die Zusammenfassung der echten Poliomyelitisstämmen als solche zumindest nicht ausschlaggebend waren, sondern vielmehr ihre Eigenschaft, beim Menschen Lähmungen zu erzeugen. Wie wir schon hervorgehoben haben, zeigen die einzelnen Poliomyelitisstämmen recht erhebliche antigene Differenzen untereinander.

Die Zugehörigkeit der deutschen Virusstämmen Li 32, F-Virus und Ortlieb-Stamm zur Parapoliomyelitisgruppe wurde einmal durch Untersuchungen von BIELING im Kreuzneutralisationsversuch sowie durch eigene Untersuchungen mit Kreuzhämagglutinationshemmungsversuchen bewiesen. Die biologischen Eigenschaften der Stämme F und Ortlieb wurden dann von JUNGBLUT und VERLINDE und HOFMAN vor allem im Affenversuch sowie durch die Eikultur geprüft. Aus ihnen geht zwar eindeutig die Zugehörigkeit zur Parapoliomyelitisgruppe hervor, aber andererseits auch ein gewisser Unterschied hinsichtlich der Affenempfindlichkeit und im Verhalten der Eikultur. Sie lassen erkennen, daß es sich z. B. beim

F-Virus nicht etwa um eine Laboratoriumskontamination mit einem Col. SK-Virus gehandelt haben kann. So waren das Col. SK-Virus nur auf Cynomolgusaffen, die deutschen Stämme aber auf Rhesus- und Cynomolgusaffen zu übertragen. Und ebenso ließ sich das Col. SK-Virus fortlaufend auf der Eikultur in mehr als 20 Passagen züchten, während dies mit den deutschen Stämmen nicht gelang.

Auf Grund seiner Hämagglutinationsstudien muriner Parapoliomyelitisstämme stellt schließlich HALLAUER eine Reihe von Kriterien auf, die zur Abgrenzung dieser Virusgruppe gegenüber den klassischen Poliomyelitisstämmen humaner Provenienz, murin angepaßter Stämme des Typus Lansing, Stämme der Mäuseencephalomyelitis von THEILER u. a. neurotrophen Virusarten dienen sollen:

1. Identität des Antigens, die sich im gekreuzten Neutralisationstest, Schutzversuch, Komplementbindungsversuch und im Hämagglutinationstest gleichermaßen nachweisen läßt.

2. Breites Infektivitätsspektrum, das die nachfolgenden Wirtsspecies umfaßt: Mäuse, Ratten (wilde und albinotische), Baumwollratten, Mungo, Hamster, Meerschweinchen, Kaninchen, Affen, Mensch. Als Virusreservoir fungieren mit Wahrscheinlichkeit wild lebende Nagetiere.

3. Infektionsmechanismus, Tropismen. Sämtliche Virusstämme dieser Gruppe besitzen eine extraneurale Haftfähigkeit, d. h. vermögen Laboratoriumstiere von sämtlichen Eintrittspforten aus zu infizieren. Die Generalisierung erfolgt regelmäßig auf dem Blutweg, wobei im strömenden Blut erhebliche Viruskonzentrationen erreicht werden. Sämtliche Virusstämme besitzen außer neurotrophen auch ausgesprochene myotrope Affinitäten (Myokard, quergestreifte Muskulatur).

4. Übertragung durch hämatophage Insekten. Dieselbe ist zumindest für das Mengo-Virus mit Sicherheit nachgewiesen.

5. Züchtung im befruchteten Hühnerei. Sämtliche Stämme lassen sich in Hühnerembryonen ohne Schwierigkeit passieren¹.

6. Größenordnung der Viruspartikel. Dieselbe liegt für alle 4 Stämme in derselben Ordnung von 25—30 $m\mu$.

7. Antikörperbildung. Latent infizierte Wirte sowie rekonvaleszente Tiere und Menschen bilden regelmäßig Antikörper von hoher Konzentration.

Es erscheint uns nicht unwesentlich, in diesem Zusammenhang noch auf eine Überlegung hinzuweisen, die u. E. nicht genügend berücksichtigt ist. Wie aus den bisherigen Erfahrungen hervorgeht, sind die Vertreter dieser Virusgruppe sehr weit verbreitet. Jedenfalls sind sie schon jetzt in Amerika, in Afrika und in Europa ohne große Schwierigkeiten und vor allem unabhängig voneinander aufgefunden worden. Es ist, wie wir bereits betont haben, z. B. völlig ausgeschlossen, daß bei den Gießener Stämmen eine Laboratoriumskontamination vorgelegen hat, denn um diese Zeit waren die USA-Stämme in Deutschland gar nicht vorhanden. Stellt man sich aber auf den Standpunkt, daß es sich um "pick up"-Stämme handelt, daß also das Virus in dem Organismus der experimentell geimpften Tiere latent vorhanden war, dann bleiben *zwei Möglichkeiten* übrig: Entweder war das Virus im Körper von Wildtieren oder im Körper von Laboratoriumstieren. Der erste Fall kommt nur da in Frage, wo Wildtiere etwa zu Passagen herangezogen wurden, z. B. die Baumwollratte, oder wo das Virus aus dem Körper eines Wildtieres isoliert wurde. Beispiele wären für die erste Möglichkeit das Col. SK-Virus, für die zweite das Mengo-Virus. Für die Mehrzahl der Stämme trifft dies aber gar nicht zu. Sie müßten bei der großen Zahl von geimpften weißen Mäusen latent vorhanden gewesen sein. Dann besteht aber das Paradoxon, daß diese Viren, die eine so enorme Virulenz für die weiße Maus in Höhe von 10^{-8} bis 10^{-10} (1)

¹ Nach JUNGBLUT, VERLINDE u. HOFMAN würde dies allerdings für den F- und Ortlieb-stamm vorläufig nicht zutreffen.

bei *jeder* Art von Verimpfung haben, bei den gleichen Tieren spontan als Parasiten vorhanden gewesen sein sollen, ohne je eine Spur irgendwelcher Erscheinungen, ja nicht einmal eine Immunität hervorzurufen, wobei das letztere bei Wildtieren (Ratten) offenbar der Fall ist. Denn es ist bis jetzt noch keine enzootische *Erkrankung* der Laboratoriumstiere durch Viren der Parapoliomyelitisgruppe bekannt geworden, wie dies sehr wohl bei der Choriomeningitis, der Encephalomyelitis oder der Ektromelie der Mäuse der Fall ist. Es müßte also in jedem einzelnen Falle ein derart enormer Grad von schlagartiger Aktivierung eines völlig latenten und keinerlei Immunität erzeugenden Virus zu einem Virus von ungewöhnlich hoher Virulenz und antigener Wirkung beim gleichen Tier stattgefunden haben. Diese Annahme ist zumindest sehr unwahrscheinlich und würde, wenn sie zuträfe, dann auch von außerordentlicher Tragweite sein. Denn wenn dies im Prinzip bei der Maus möglich ist, kann es ebensogut auch bei anderen Tieren und beim Menschen möglich sein. Es müßte dann auch erklärt werden, warum nach der Aktivierung das Virus auf einmal zu Spontanübertragungen fähig ist. Denn MM- oder Col. SK-infizierte Mäuse stecken sich unter entsprechenden Bedingungen an, und die Infektion verläuft dann ebenso wie die experimentelle Infektion tödlich. Sobald ein Wirtswechsel vorliegt, wäre die Erscheinung nichts Ungewöhnliches. Aber das ist ja nicht der Fall. Und wenn ein Wirtswechsel vorliegt, wie etwa bei der Psittacosis von Papageien auf den Menschen, dann wird der betreffende Erreger zwar für den Menschen sehr pathogen, verliert aber in der Regel seine Fähigkeit zur epidemischen Ausbreitung.

3. Pathogenese und Hodogenese der Parapoliomyelitisinfektion.

In seinem Hauptreferat auf der 17. Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für innere Medizin im Mai 1949 hat JUNGEBLUT, der selbst die größte experimentelle Erfahrung mit den Viren der Parapoliomyelitisgruppe besitzt, auf Grund seiner diesbezüglichen Studien ein Bild der Pathogenese der Poliomyelitis entworfen, das damals noch als sehr ketzerisch bezeichnet werden mußte. Er unterschied 3 Stadien: 1. Infektion im Darmtrakt mit Penetration der Darmmucosa und Vermehrung in der Muskelwand. 2. Vorübergehende Virämie mit Ausbreitung in verschiedenste Organe (viscerales Stadium). 3. Periphere Nervenbahnwanderung wohl vom infizierten Muskelgewebe über die neuromuskuläre Synapse. Vom Vorderhorn neuronotrope Verbreitung. Das 3. Stadium wird nur in den seltensten Fällen erreicht. Er schreibt danach: „Das Virus erscheint nicht als neurotroper Erreger, sondern als ein Virus, welches zu viscerotropischer Ausbreitung befähigt ist, ähnlich wie das Herpes-Virus, die Masern und das Mumps-Virus.“

Noch auf der II. Internationalen Poliomyelitis-Konferenz in Kopenhagen 1951 galten diese Vorstellungen als unhaltbar. Inzwischen aber hat sich hierin eine gründliche Wandlung vollzogen, da auch die echten Poliomyelitisstämme im Blut, Lymphknoten, Herzmuskel und Muskel nachgewiesen werden konnten, was BODIAN veranlaßte, eine „Reconsideration of the pathogenesis of poliomyelitis“ zu schreiben (1952), die praktisch unwidersprochen blieb und die noch mehr als JUNGEBLUT die Tatsache der Allgemeininfektion mit Virämie bei der Poliomyelitis betont.

Es darf daher heute gesagt werden, daß das Studium pathogenetischer Probleme der Poliomyelitis durch die Untersuchungen an den Parapoliomyelitisviren entscheidend gefördert wurde. Schon 1940 stellten JUNGEBLUT und SANDERS fest, daß nach i. cer. Verimpfung des Col. SK-Virus das Virus aus Gehirn, Rückenmark, Leber, Milz, Nebennieren und Herzblut der Tiere wiedergewonnen werden konnte, d. h., daß das Virus nicht im nervösen Gewebe fixiert blieb, sondern eine *weite*

neurale und extraneurale Ausbreitung erfolgt war. Dasselbe konnte auch in Versuchen an Albinoratten, Meerschweinchen und Rhesusaffen bestätigt werden. Im Blut erschien das Virus z. T. schon 2 Stunden nach der Infektion! Bei Affen, die nicht letal erkrankten, konnte nach einer Woche in Blut und Leber kein Virus mehr nachgewiesen werden, doch war es noch im Gehirn und in der Milz. SANZ IBANEZ war der erste, der das Virus auch im Muskelgewebe nachwies. EVANS und CHAMBERS studierten die Hodogenese bei Inoculation des Virus in den Fuß des Hamsters. Innerhalb von 24 Stunden kam es zu einer raschen Vermehrung am Inoculationsort bis zu einem Virustiter 10^{-4} . Zu dieser Zeit war das Virus auch schon in geringen Konzentrationen im Blut und in anderen Organen nachweisbar, aber noch nicht im ZNS. Zur Infektion des Gehirns kam es erst nach 32 Stunden. Ob die periphere Virusvermehrung in der Muskulatur, im subcutanen Gewebe oder in Nervenendorganen erfolgt war, konnte von diesen Autoren nicht näher bestimmt werden.

Daß immer im Anfang eine schwere *Virämie* besteht, geht auch aus den erfolgreichen Versuchen hervor, blutsaugende Insekten an kranken Tieren zu infizieren sowie aus eigenen Studien dieser Virämie im Zusammenhang mit experimentellen Interferenzversuchen.

Der „*Viscerotropismus*“ konnte den Stämmen geradezu experimentell angezchtet werden.

Wenn man Col. SK- oder EMC-Virus nur durch Gehirnpassagen führte (Gehirnstamm), so verlor der Stamm weitgehend seine Viscerotropie, d. h. es traten nur Veränderungen im Gehirn der Tiere auf. Wenn man aber Mäuse stets i. p. impfte und mit Milzbrei Passagen durchführte („Milzstamm“), so fand sich nach 10 Passagen eine schwere Myokarditis und Myositis der Skelettmuskulatur. Es sind dies ähnliche Tropismusänderungen, die später von uns bei dem B₁-Stamm des Coxsackie-Virus beschrieben werden (JUNGBLUT und STEENBERG).

In noch unveröffentlichten Versuchen konnte GÄDEKE in unserer Klinik gesetzmäßige zeitliche Schwankungen im Absterben von Mäusen registrieren, die mit geringen Virusdosen infiziert waren. Es wird durch solche Beobachtungen ein rhythmisches Geschehen bei der Virusvermehrung nahegelegt, wie es von STANLEY bei dem Poliomyelitisvirus MEF₁ in gleicher Weise demonstriert werden konnte.

Gerade im Zusammenhang mit den pathogenetischen und anatomischen Untersuchungen muß nochmals betont werden, daß die neueste Entwicklung der Poliomyelitisforschung offensichtlich zeigt, daß die anfangs so sehr betonten Unterschiede zwischen den für Mäuse hochvirulenten Parapoliomyelitisviren und den klassischen Poliomyelitisstämmen doch nicht mehr bestehen oder wenigstens nicht mehr so grundsätzlichen Charakter tragen. Der einzige entscheidende Unterschied, der vorläufig noch bleibt, ist in der hohen letalen Pathogenität der Parapoliomyelitisviren für den Nager und der lähmungserzeugenden Pathogenität der echten Poliomyelitisstämmen für den Menschen zu erblicken. Aber es muß immer bedacht werden, daß die erstere zwar absolut, die zweite aber nur sehr relativ ist, denn sie betrifft lediglich einen ganz kleinen Teil der infizierten Menschen. Bei dem übrigen größeren Teil verwischen sich die pathogenen Potenzen beider Virusgruppen schon sehr weitgehend.

4. Morphologie, physikalische Eigenschaften, Resistenz gegen Desinfektionsmittel, Chemotherapeutika.

Die Viren besitzen alle mit Ausnahme des EMC-Stammes fast dieselbe Größe (9—14 $m\mu$ mit Ultrafiltrationsverfahren und 20—35 $m\mu$ nach elektronenoptischen Aufnahmen). Die Sedimentationskonstante in der Ultrazentrifuge beträgt 120—130 Svedberg-Einheiten für Col. SK, für EMC 153 S. E. (JUNGBLUT, GOLDFEDER, BOURDILLON u. a.). Das Molekulargewicht liegt für Col. SK nach Berechnungen von BOURDILLON bei 10000000. Die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit beträgt bei Ionenstärke 0,2, pH 7,1 = 2,0mal 10^{-5} und bei Ionenstärke 0,1, pH 8,4 = 5,3mal 10^{-5} (BOURDILLON).

Besondere Verfahren zur Herstellung gereinigter Viruslösungen wurden von GOLLAN und BOURDILLON angegeben.

Die Stabilität gegenüber pH-Änderungen im Bereich 4—9 ist recht groß, vor allem bei gereinigten Viruslösungen. Ungereinigte Präparate zeigen die größte Stabilität bei pH 7—9, während sie in saurem Milieu rascher inaktiviert werden. 56° C $\frac{1}{2}$ Stunde lang reduziert die Infektionskraft um das 100—1000fache. 60° C $\frac{1}{2}$ Stunde lang zerstört das Virus. Bei Kurzerhitzung auf 86° wurde die Aktivität stark vermindert, aber nicht völlig aufgehoben (ROBINSON). Ultraviolettlicht tötet das Virus außerordentlich rasch ab (JUNGBLUT). Auch durch Ultraschall kann es schnell inaktiviert werden (NELIS, LAFONTAINE). Es verliert nach Ultraschallbehandlung seine Infektionskraft zugleich mit seinen immunologischen Eigenschaften, während sich mit ultraviolettbehandeltem Virus noch eine Vaccine gewinnen läßt (DALLDORF).

Da die Parapoliomyelitiden experimentell leicht zu handhaben sind, wurden sie als Standardviren zur Prüfung von *Desinfektionsmitteln* gegen Poliomyelitiden benutzt. Die üblichen Feindesinfektionsmittel wie chlorierte Phenole, quaternäre Ammoniumverbindungen, Hexachlorophen, Alkohol, Äther, Sagrotan sind unwirksam (JUNGBLUT, BINGEL). Auffallend virulicid wirkt Parnetol (SCHULZ-EHLBECK). Nach BINGEL und ENGEL sind wirksam 4% Lysol, 4% Alkalyzol, 2% Formol, 2 $\frac{0}{100}$ Sublimat.

HETTICHE und SCHULZ-EHLBECK stellten als sicher noch desinfizierende Restwerte im Wasser gegen Col. SK für Ozon 0,15, Chlor 0,25 und Chlordioxyd 0,8 mg/l fest, d. h., daß im normalen Bereich der Dosierung von Wasserentseuchungsmitteln noch eine ausreichende Virusinaktivierung möglich ist.

Die günstigste Formolkonzentration bei Vaccinationsversuchen mit gereinigten Viruslösungen liegt nach GARD bei 0,04—0,08%.

Es war verständlich, daß man an diesen Viren auch verschiedenste *Chemotherapeutica* austestete. Einige Autoren (SANDERS u. a., JUNGBLUT) fanden Darvisul (N-2-thiazolylphenol Sulfonamide), Kongo-Rot, Brillant-Vital-Rot und Trypanrot wirksam, wenn sie diese Substanzen i. p. kurz vor der Virusinoculation gaben. Nachprüfungen dieser Angaben ergaben aber keine Wirkung dieser Drogen (FRANCIS, BROWN, JUNGBLUT, HAMMON, MURRAY). Nach HAMMON kann man einen unspezifischen Schutz durch verschiedenste Substanzen erreichen, wenn man sie kurz vorher an derselben Stelle inoculiert wie das Virus.

SCHNITZER, BUCK u. STEIGER fanden dann in 2 hydroxyl-1,4 naphthochinonimine eine sowohl gegen MM wie Col. SK wirksame Substanz. Allerdings war der Schutz nur nachweisbar, wenn das Mittel i. p. oder s. cut. kurz nach der i. p.-Applikation des MM-Virus gegeben wurde. Intracerebrale, intramuskuläre und subcutane Virusinoculationen ließen sich in ihrem Ablauf durch diese Droge nicht beeinflussen. JUNGBLUT hat diese Angaben überprüft und bestätigt und glaubt, daß diese Droge nicht so sehr über eine Zellblockade als direkt auf das Virus wirke. Gegen EMC war der Schutz viel geringer als gegen Col. SK und MM.

Den Einfluß verschiedener Hormone auf den Ablauf der MM-Infektion untersuchten ANDERSON und BOLIN. Sie fanden bei Stilboestrol und Progesteron einen gewissen Schutz, der bei Testosteron-propionat geringer war und sich bei Desoxycorticosteron nicht mehr nachweisen ließ. JUNGBLUT stellte fest, daß Vitamin C in vitro das Virus inaktiviert, wobei 1 mg Vitamin C etwa 5000 MLD zerstört. Trypsin ist dagegen unwirksam. Auch mit Cholera-vibrionenfiltrat läßt sich ein Schutzeffekt erreichen, der über eine Zellblockade führt (vgl. Abschnitt I, 6).

Der Einfluß verschiedener Fütterungsformen auf den Ablauf einer MM-Infektion der Maus wurde von O'DELL, WRIGHT und BRETER untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß eine 14 Tage vor und 28 Tage nach der Infektion eingehaltene eiweißreiche Diät mit 60% Casein einen hohen Schutz vermittelte, vor allem wenn noch gleichzeitig Hefe (5%) und 1—2% Ribosenucleinsäure gegeben wurden.

Auch durch tägliche i. p.-Injektionen von Ribosenucleinsäure und Desoxyribosenucleinsäure (200 mg/kg täglich) ließ sich ein hoher prophylaktischer Schutz erzielen.

5. Wirts-Gewebs- und Zelltropismus.

Das Wirtsspektrum der Parapoliomyelitiden zeigt bei den einzelnen Stämmen gewisse Schwankungen. Sehr leicht lassen sich Mäuse, und zwar sowohl Jungtiere wie alte infizieren. Säuglingsmäuse scheinen etwas empfindlicher zu sein als ältere Tiere. Ferner läßt sich das Virus leicht auf Hamster, Wühlmäuse, Albinoratten und Baumwollratten übertragen. Ratten erkranken allerdings meist nicht manifest. Man hat in ihnen daher mit Recht das natürliche Virusreservoir vermutet. Auch eine Übertragung auf Meerschweinchen ist gelungen. Auffallenderweise lassen sich Meerschweinchen im Winter leichter infizieren als im Sommer (JUNGBLUT). Auch hier sind ältere Tiere resistenter als junge. Während die kleinen Nager wie Mäuse, Hamster usw. meist unter mehr encephalitischen Krankheitsbildern erkranken, zeigen Meerschweinchen fast stets das Bild einer klassischen Poliomyelitis sowohl klinisch wie histologisch (JUNGBLUT, FEINER, SANDERS).

Durch intramuskuläre Injektionen läßt sich der regionale Sitz der Lähmungen beim Meerschweinchen weitgehend vorausbestimmen (JUNGBLUT). JUNGBLUT versuchte Meerschweinchen gegen hochgereinigte Virusaufschwemmungen zu sensibilisieren, was nicht möglich war.

Nach FINDLAY u. HOWARD ist auch der Igel (*erinaceus europeus*) sehr empfänglich. Kücken lassen sich ebenfalls infizieren und zeigen gelegentlich Lähmungen. Das Virus findet sich dann im Blut, Milz und Gehirn. Es gelang aber nicht, einen „Hühnerstamm“ in Passagen zu halten. DEAN beobachtete nach s. cut. Infektion von 2 Schafen nach 7—10 Tagen fieberhafte Krankheitsbilder.

Schon sehr früh gelang auch die Übertragung der Stämme auf Hühnerembryonen. Dottersack und Chorioallantoisimpfung sind dabei etwa gleich vorteilhaft. Schlecht geht das Virus nur bei Allantoisimpfung an. Es wurden 14 und mehr Eipassagen erfolgreich durchgeführt. Nach der Beimpfung liegt die günstigste Bebrütungszeit bei 35° C. Die Embryonen sterben fast alle bis zum 5. Tage ab (SCHULTZ, ENRIGHT, POWELL, JAMESON). Der höchste Virustiter wird im Gehirn der Embryos erreicht (10⁻⁸). Außer Col. SK und MM ließ sich auch der Mengo-Stamm und das EMC-Virus im Gegensatz zu den deutschen Stämmen leicht auf Hühnerembryonen züchten (DICK, WARREN). Schon von JUNGBLUT war festgestellt worden, daß die Pathogenität dieser Stämme für Rhesusaffen gering war. Meist wurden nur subklinische Infektionen erzielt. Voll empfänglich erwiesen sich dagegen Cynomolgen (JUNGBLUT), doch lassen sich auch bei diesen Affen die Stämme Col. SK und MM nur in einer begrenzten Zahl von Passagen halten. Im Gegensatz zu diesem Verhalten sind Mengo-, EMC- und die deutschen Stämme auch für Rhesusaffen auffallend pathogen. Vom EMC-Virus weiß man, daß es auch bei Schimpansen Erkrankungen macht und mit dem Mengo-Virus wurden auch schon Cercopitheken (*Cercopithecus aethiops*) erfolgreich infiziert (DICK, SMITHBURN, HADDOW).

Bei Ichnemonarten (Mungo) wurde das Virus zwar gefunden (Mengo-Stamm), aber über keine Erkrankung berichtet.

Das Studium des Verhaltens dieser Viren in verschiedenen Insekten hatte besonderes epidemiologisches Interesse, da DICK, BEST, HADDOW und SMITHBURN den Mengo-Stamm in verschiedenen Mosquitosarten (*Taeniorhynchus*) nachweisen konnten. FINDLAY fand das Virus nach Fütterung und Verimpfung längere Zeit in Küchenschaben (*periplaneta americana*). Auch Igel flöhe infizierten sich unter natürlichen Umständen an künstlich infizierten Igel. Sie übertrugen dagegen das Virus beim Saugakt nicht auf gesunde Tiere. SCHULZ-EHLBECK fand in Zecken (*Ornithodoros moubata*) das Virus, nachdem diese Blut von infizierten Mäusen gesogen hatten. Auch hier gelang aber keine Übertragung auf gesunde Tiere durch den Saugakt. Eine Prüfung der Coxaldrüsenflüssigkeit dieser Tiere sowie ihrer Eier auf Virusgehalt verlief erfolglos. Es wird angenommen, daß das Virus nicht den Zeckendarm durchwandert, sondern daß es in diesem mit dem Blut verdaut und inaktiviert wird.

Die Züchtung dieser Viren in Gewebskulturen gelingt am leichtesten auf embryonalem Mäusegehirn in Ochsenserumfiltrat (JUNGBLUT). Auch auf Kulturen von embryonalem Meerschweinchengehirn läßt sich eine Virusvermehrung nachweisen (SANDERS, JUNGBLUT). Weitere erfolgreiche Viruszüchtungen wurden auch auf Kulturen embryonaler Gewebe von Herz, Darm und Schwanzgewebe von Mäusen durchgeführt.

Versuche über Virusvermehrung in Bakterien und Protozoenkulturen führten erfolglos BRUTSAERT, JUNGBLUT und KNOX durch.

6. Hämagglutination durch Parapoliomyelitisviren.

Die Entdeckung von HIRST, daß Influenzavirus Hühnerblutkörperchen zu agglutinieren vermag, hat die Erforschung dieses Erregers, der heute zu den am besten bekannten Virusarten gehört, ganz wesentlich gefördert. Es war dadurch möglich geworden, quantitative



Abb. 1. i. p. Infektion mit MM-Virus bei Meerschweinchen. Links normal, rechts gelähmt.

Tabelle 4. *Einfluß verschiedener molarer KCl-Konzentrationen auf die Agglutinationsfähigkeit von HBK.* (Aus: MAUER und VIVELL.)

Virus-verd.	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5120	1:10240	1:20480	1:40960	1:81920
Molare Konzentration												
0,025	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,05	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	±	—	—	—	—
0,075	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++	+	—	—	—	—
0,10	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++	+	—	—	—	—
0,15	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++	++	+	±	—	—
0,20	++++	++++	++	++	+	±	—	—	—	—	—	—
0,25	+	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Nach Tab. 2 hemmt CaCl_2 die Agglutination. Diese Hemmung konnte auch bei MgCl_2 gefunden werden. Nach Untersuchungen von GARD und HELLER wird die Blockierung der Hämagglutination im wesentlichen von der Zahl der negativen Ladungen der Anionen bestimmt. So hat z. B. das 6wertige Anion Hexametaphosphat einen außerordentlich starken Hemmeffekt. Der Angriffspunkt dieser Hämagglutinationshemmung scheint dabei eher am Erythrocyten als am Virus zu liegen, da die Hemmung bei Hexametaphosphat unabhängig von der Zahl der agglutinierenden Viruseinheiten ist, während sich z. B. für die Immunkörperhemmung eine direkte Beziehung zwischen Virusgehalt und Immunkörpertiter im Reaktionsansatz nachweisen läßt, wie man sie bei Antigen-Antikörperreaktionen regelmäßig findet.

Wie JUNGBLUT zeigen konnte, findet auch im CaCl_2 -Milieu eine Adsorption des Virus an die Blutzelle statt, obwohl keine Agglutination nachweisbar wird. Die Adsorption des Virus ist also nicht mit der Hämagglutination identisch, doch ist sie der erste notwendige Schritt, dem dann im geeigneten Ionenmilieu auch die Agglutination folgt.

JUNGBLUT, HORVATH und KNOX fanden, daß auch menschliche Speichelproben u. U. eine Hämagglutinationshemmung bewirken können. Dabei war diese Hemmung vor allem bei Patienten mit Poliomyelitis ausgeprägt. Speichel gesunder Kontrollpersonen hemmte nur selten und nicht in so hohem Titer. HOFMAN hat diesem Phänomen eine eingehende Studie gewidmet. Er fand, daß Kinder häufiger und in höherem Titer diesen Speichelfaktor (X-Faktor) ausgeschieden als Erwachsene. Poliomyelitispatienten hatten ebenfalls im Vergleich zu Gesunden und Patienten mit anderen Erkrankungen in statistisch zu sichernder Weise häufiger und mehr X-Faktor in ihrem Speichel. Im übrigen schwankte die Ausscheidung des X-Faktors von Tag zu Tag in weiten Grenzen z. T. in Abhängigkeit vom Barometerstand. Bei der Untersuchung der Natur des X-Faktors stellte sich heraus, daß er die Erythrocyten panagglutinabel machte (Phänomen von THOMSEN und FRIEDENREICH). Dieses sog. T-Agglutinin der Erythrocyten bildete sich parallel zum Verschwinden der Agglutinabilität für das Col. SK-Virus. Dabei wurde aber der für die Erythrocytentransformation zum T-Agglutinin verantwortliche X-Faktor später wieder frei. Diese Veränderung der Erythrocyten ging in der Kälte langsamer vor sich als bei 37° . Der X-Faktor erwies sich als thermolabil, konnte aber in gefrorenem Zustand mindestens 6 Monate aufbewahrt werden. Eine Empfindlichkeit gegen pH -Änderungen im Bereich von 4—9 war nicht nachweisbar. Bei 40000 Umdrehungen pro Minute reicherte er

sich im Sediment an. Menschen- und Schaferythrocyten verhielten sich gegenüber dem X-Faktor gleich, während z. B. Mäuseerythrocyten nicht transformiert werden konnten. Der X-Faktor konnte durch Choleravibrionenfiltrat inaktiviert werden, was darauf hindeutet, daß seine Wirkung in gleicher Richtung geht. HOFMAN nennt daher den Speichelfaktor in Analogie zu dem Receptor destroying enzyme (RDE) von BURNET bei der Grippevirushämagglutination „saliva RDE“. Es scheint, daß der Col. SK-Virus-Receptor mit dem Substrat identisch ist, aus dem unter dem Einfluß des RDE das T-Antigen sich bildet. Es wird von HOFMAN schließlich eine Hypothese aufgestellt zur Erklärung des häufigen Vorkommens von „saliva RDE“ bei Poliomyelitispatienten und dessen Bedeutung. Danach sind Mucoids-substanzen des Speichels in der Lage, Poliomyelitisviren zu inaktivieren. Es kann nun sein, daß diese Mucoide wiederum durch das Speichel-RDE gehemmt werden. Im übrigen scheint die Sekretionsfähigkeit von „saliva RDE“ weitgehend konstitutionell bedingt zu sein.

Interessant ist, daß andere Hämagglutinationshemmstoffe, die z. B. die Grippevirusagglutination sehr stark beeinflussen, wie der Inhalt von pseudomucinösen Ovarialcystomen, die durch Parapoliomyelitisviren bedingten Agglutinationsvorgänge unbeeinflusst lassen.

Schon HALLAUER hat festgestellt, daß es sich um eine *Kälteagglutination* handelt, die z. T. in der Wärme reversibel ist. Die Reaktionskinetik des Agglutinations- und Elutionsvorgangs hängt allerdings wieder ganz entscheidend vom Ionenmilieu ab, in dem die Reaktionen ablaufen. So ist z. B. in glucosehaltigen Medien mit verringertem Elektrolytgehalt die Adsorption in kürzester Zeit komplett und hierbei sogar völlig unabhängig von der Reaktionstemperatur, während in isotonischer NaCl-Lösung der Adsorptionsvorgang stark verlangsamt ist und nur in der Kälte vor sich geht.

Die folgende Abbildung zeigt eine Analyse der Reaktionskinetik des Adsorptions- und Elutionsvorganges in physiologischer NaCl-Lösung.

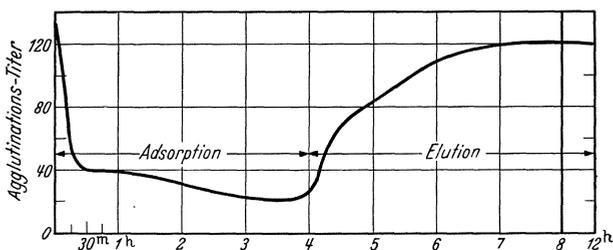


Abb. 2. Reaktionskinetik der Agglutination und Elution in physiologischer NaCl-Lösung. (Aus: MAUER und VIVELL.) Virus-Suspension 1:5, Erythrocyten-Konz.: 0,25%, Reaktionsmilieu: NaCl 0,85%, Adsorption ausgeführt bei 4°C, Elution ausgeführt bei 23°C, Agglutinationstiter im Kontrollversuch 1:150.

Nach diesem Versuch kann etwa 80% des in der Kälte an die Erythrocyten gebundenen Virus in der Wärme wieder eluiert werden. In physiologischer KCl-Lösung läuft der Adsorptionsvorgang viel rascher ab und eine Elution ist praktisch nicht zu erreichen. HALLAUER stellte eine quantitative Elution vor allem in hypertonischem NaCl-Milieu fest, während es bei Hypotonie im Reaktionsansatz zur starken Bindung kommt. Diese Elutions- und Adsorptionsvorgänge sind dabei ganz temperaturunabhängig und können zur Anreicherung des Virus benutzt werden. Dabei wird das Virus zunächst an Erythrocyten in NaCl-Glucoselösung (0,075 molar) adsorbiert, der Überstand abgehoben und nun in einem Zehntel des Ausgangsvolumens bei 0,6 molar Kochsalzlösung eluiert. Sowohl die Adsorption wie die Elution können dabei bei 4°C ausgeführt werden, da sie temperaturunabhängig sind.

Die Elution der Parapoliomyelitisviren in der Wärme oder in hypertonischem Milieu unterscheidet sich von der Spontanelution des Grippevirus dadurch, daß die letztere im gleichen Reaktionsmilieu bei gleicher Temperatur erfolgt. Außerdem verlieren bei der Grippeviruselution die Erythrocyten ihre Agglutinabilität durch das Grippevirus, während von Parapoliomyelitisviren eluierte Erythrocyten für dieses Virus voll agglutinabel bleiben.

Warum die Agglutination gerade durch K-Ionen so stark beeinflußt wird, ist noch nicht geklärt. JUNGBLUT vermutet, daß der Angriff des K-Ions eher an der Zelle als am Virus zu

suchen sei. K dringt leicht in die Zelle ein, während Na sich in der extracellulären Flüssigkeit anreichert.

Das Virusagglutinin ist thermolabil wie das Virus selbst, d. h. es wird bei etwa 55° C zerstört. Die Stärke der Agglutination wechselt stark nach den jeweils verwendeten Schaferythrocyten (VERLINDE). Mit Erythrocyten von Mutterschafen läßt sich oft gar keine Agglutination erzielen. Auch mit dem Alter der Erythrocyten nimmt der Agglutinations-titer rasch ab und beträgt nach 7 Tagen noch etwa die Hälfte des Ausgangstiter. Für den Agglutinationsversuch verwendet man am besten sehr dünne Erythrocytensuspensionen (zwischen 0,25—0,1%). pH-Änderungen im Bereich von 4—9 beeinflussen die Reaktionsstärke kaum. Nach Untersuchungen von VERLINDE, DE BAAN soll man nur frisch bereitete virushaltige Mäusegehirnsuspensionen verwenden, da das Hämagglutinin rasch an Wirkung einbüßt, obwohl der Infektionstiter hoch bleibt. Wir selbst haben einen solchen Titerabfall sogar beim später zu beschreibenden Hemmungstest beobachtet, wenn wir in isotonischem KCl-Milieu arbeiteten. Dann war oft bis zum Ansatz des Hauptversuchs der im Vorversuch ermittelte Titer der Viruslösung schon so abgesunken, daß der Hauptversuch nicht mehr ablesbar war.

Auch durch Ultraviolettbestrahlung gelingt eine Separierung des Hämagglutinins, das unbeeinflußt bleibt, von der Infektiosität des Virus, die zerstört wird. Auffallenderweise sinkt auch bei ununterbrochen fortgesetzten Hirnpassagen des Virus dessen Hämagglutinationskraft schließlich auf unmeßbare Werte herab. Längeres Aufbewahren der Virusproben in NaCl-Glycerin sowie zwischengeschaltete Eipassagen stellen dann aber rasch das Hämagglutinin wieder her (HALLAUER). Ein ähnliches Verhalten zeigt auch das Hämagglutinin des St. Louis-Encephalitis-Virus, wie SABIN und BUESCHER zeigen konnten.

Eine unspezifische Hämagglutination von HBK läßt sich sowohl in unzentrifugierten Gehirnsuspensionen normaler Mäuse nachweisen wie auch in Seitzfiltraten solcher Suspensionen. Es ist daher notwendig, vorher ausreichend zu zentrifugieren. Dieses unspezifische Hämagglutinin kann durch Meerschweinchenniere abgebunden werden, was mit dem spezifischen Agglutinin nicht möglich ist.

Obwohl, wie wir sehen, die Parapoliomyelitiden unter den zur Familie der Poliomyelitiden gerechneten Erregern die ausgeprägteste Pantropie besitzen und in den Organen und im Blut der Maus ungewöhnlich hohe Virustiter erreicht werden, gelangen Hämagglutinationsreaktionen bisher nur mit Gehirnsuspensionen von infizierten Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Hamstern und Hühnerembryonen.

Die folgende Tabelle zeigt den Ausfall eigener Versuche mit verschiedenen Organ-suspensionen infizierter Mäuse.

Tabelle 5. *Agglutinationsversuche mit verschiedenen Organsuspensionen der Maus in physiologischer KCl-Lösung. (Aus: VIVELL-MAUER.)*

Virus-Verd.	1:6	1:12	1:24	1:48	1:96	1:192	1:384	1:768	1:1536	1:3072
Leber	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Milz	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Herz	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lunge	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gehirn	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++

In gleicher Weise konnte VERLINDE keine Agglutinationsreaktionen mit virushaltiger Amnion- und Allantoisflüssigkeit von Hühnerembryonen finden, trotz Virustitern bis zu 10⁻⁸! Diese Autoren zeigten allerdings, daß es in Virus-Gehirnsuspensionen zur fast vollständigen Adsorption des Virus kommt, während diese in den extraembryonalen Flüssigkeiten nur ganz unvollständig ist. Es scheint, daß eine Virusbindung von mehr als 10⁻⁴ MLD₅₀ zur Auslösung des Agglutinationsphänomens bei diesen Viren erforderlich ist. In diesem Sinne sprechen auch eigene Versuche, wonach wir nach völliger Hitzezerstörung des Hämagglutinins noch immer einen Infektionstiter über 10⁻³ nachweisen konnten. Auch JUNGBLUT und HORVATH konnten diese Feststellung machen, als sie die Hämagglutinationskraft sowie die Infektiosität in verschiedenen Gehirnsuspensionen vergleichend titrierten (Tabelle 6).

Die biologische Prüfung des Virustiters im Tierversuch ist demnach eine wesentlich empfindlichere Methode als die des Hämagglutininnachweises im Reagensglas, eine Beobachtung, die den Erfahrungen beim Grippevirus entspricht. Daß es sich bei dieser Agglutination um quantitative Phänomene handelt, dafür sprechen auch Versuche von LAHELLE und HORSFALL, die mit dem hochvirulenten GD VII-Stamm des Theiler-Virus menschliche

0-Erythrocyten agglutinieren konnten, während dies mit dem wesentlich weniger virulenten FA-Stamm des gleichen Virus nicht gelang. FA-Immenserum konnte aber in spezifischer Weise die durch GD VII bedingte Hämagglutination hemmen.

Der Einwand, daß die echten, sog. klassischen Poliomyelitisstämme nur deshalb nicht agglutinieren, weil sie einen wesentlich niedrigeren Infektionstiter im Tiere erreichen, dürfte nicht stichhaltig sein, da auch die von JUNGEBLUT durch cerebrale Schnellpassagen in ihrem Titer stark gesteigerten Lansing-Stämme (HIGH-LANSING) LH und MEFH annähernd dieselbe Infektiosität wie das MM-Virus haben und trotzdem nicht agglutinieren. Allerdings berichtet HALLAUER über einzelne Versuche, bei denen er auch mit solchen Stämmen Agglutinationen gesehen hat, empfiehlt aber selbst eine Nachprüfung.

Man könnte annehmen, daß die ausbleibende Agglutination bei Versuchen mit anderen Organsuspensionen als mit dem Gehirn auf Hemmstoffen in diesen Extrakten beruhe, wie dies FASTLER sowie BIELING und OELRICHS auch für die in den Organextrakten nachgewiesene

Tabelle 6. *Parallelismus zwischen Hämagglutinationstiter und Infektiosität.* (Nach JUNGEBLUT.)

Wirt	Infektionskraft	Hämagglutinationstiter (Reziproke Endverdünnung)
Cynomolgus-Affe . . .	10^{-1} — 10^{-3}	—
Meerschweinchen . . .	10^{-3} — 10^{-5}	20
Ratte I	10^{-5}	10
Ratte II	10^{-5}	10
Ratte III	10^{-7}	40
Hamster	10^{-6} — 10^{-7}	80
Maus (in Inkubation) .	10^{-6} — 10^{-7}	240
Maus (gelähmt)	10^{-9} — 10^{-10}	1280

Hemmung der Agglutination durch den Theiler GD VII-Stamm bzw. das Influenza-Virus vermuten. Dies scheint aber nach eigenen sowie Erfahrungen von VERLINDE nicht der Fall zu sein, denn weder Mäusemilzextrakte noch Allantoisflüssigkeit hemmen die Agglutinationskraft von virushaltigen Gehirnsuspensionen.

Welcher Faktor verantwortlich ist, daß nur in Gehirnsuspensionen eine vollständige Virus-Erythrocyten-Bindung mit Agglutination zustande kommt, ist noch unbekannt. VERLINDE meint, daß er vielleicht in den durch biochemische Alterationen begleiteten virus-

bedingten ZNS-Läsionen zu suchen sei, und schließlich hat man sogar vermutet, daß das hämagglutinierende Prinzip nicht auf dem Virus selbst, sondern auf Veränderungen im ZNS beruhen soll. Ähnliche Gedanken haben auch GARD und HELLER ausgesprochen, da sie keine Korrelation zwischen dem HHT und der Neutralisation bei ihren Reihenuntersuchungen menschlicher Seren finden konnten. Sie meinen, ob nicht schwere entzündliche Erkrankungen des Gehirns ganz allgemein zur Entstehung eines solchen Hämagglutinins im Organismus führen, das dann über den Weg der Autoantikörperbildung Hämagglutinationshemmstoffe im Organismus entstehen läßt, die schließlich im Hämagglutinationshemmtest nachgewiesen werden. Gegen diese Annahme, daß das Agglutinin mit dem Virus selbst nichts zu tun habe, sprechen aber sehr gewichtige Gründe. Vor allem wird die virusbedingte Agglutination ausschließlich durch spezifische tierische Immensereren gehemmt, während Immensereren anderer neurotroper Virusstämme diese Agglutination in keiner Weise beeinflussen. Man kann diese spezifische Hämagglutinationshemmung sogar zur Einordnung unbekannter Virusstämme in die Parapoliomyelitisgruppe benutzen, wie uns dies z. B. bei dem Virus Li 32 von BELLER und KELLER gelang. Eine ähnliche ganz spezifische Hemmung kennt man heute auch bei dem GD VII-Virus der Mäuseencephalomyelitis, dem Weststamm der Pferdeencephalitis, dem St. Louis-Virus u. a. neurotrophen Virusstämmen, die sich nicht nur im Neutralisationsversuch, sondern auch in der Hämagglutinationshemmung scharf unterscheiden lassen. Für die weitgehende Identität von Hämagglutinin und Virus spricht auch die direkte Korrelation zwischen Agglutinations- und Infektionstiter, sowie zwischen Hemmungs- und Neutralisationstiter von Immensereren. Virus und Hämagglutinin haben außerdem gleiche Eigenschaften. Beide sind nicht dialysabel, werden durch Erhitzen auf 56° zerstört und zeigen gleiche Unempfindlichkeit gegenüber Ätherextraktion.

Eine Hemmung der virusbedingten Hämagglutination ist außer durch Speichel bzw. bestimmte Ionen auch durch Kulturfiltrate von Cholera vibriolen gelungen. Man wußte schon seit längerem, daß diese Filtrate ebenso wie etwa das α -Toxin der Fränkelbacillen (CL. WELCHII) die Rezeptoren der Grippeviren an Erythrocyten zerstören. Sie bewirken damit gleichzeitig ebenso wie auch der Speichelfaktor eine Panagglutinabilität gegenüber Normalseren und Agglutinabilität gegen inkomplette Rhesusantikörper (Phänomen nach THOMSEN und FRIEDENREICH). Man kann daher annehmen, daß die Rezeptoren der Parapoliomyelitisviren an Erythrocyten dieselben sind wie die der Grippeviren, wenngleich eine Zerstörung dieser Rezeptoren durch diese Viren nicht nachweisbar ist (HOFMAN).

So konnte auch in Tierversuchen gezeigt werden, daß Mäuse, die mit sonst tödlichen Virusdosen intraperitoneal behandelt worden waren, bei gleichzeitigen Gaben von Cholera-

vibrionenfiltraten i. p. z. T. überlebten, vor allem, wenn diese Bakterienfiltratbehandlungen mehrere Tage fortgesetzt wurden. Es war also dadurch offenbar eine Blockade der Zellen für den Virusangriff möglich. Wie erwartet, entwickelten die geschützten Tiere zum größten Teil keine Immunität, da es im Organismus offenbar gar nicht zu einer Vermehrung des Virus bzw. zu einer Bindung an die Zellen gekommen war. Wenn das Virus intracerebral und das Filtrat der Cholera bacillen i. p. verabreicht wurde, trat keinerlei Schutzeffekt auf (VERLINDE u. a.).

Während das Cholera vibrionenfiltrat wohl auf enzymatischem Wege die Viruszellreceptoren beeinflusst, besteht bis jetzt kein Anhalt, daß das Virus selbst eine enzymatische Tätigkeit zu entfalten vermag, zumal es auch die Fähigkeit der Spontanelution, die das Grippevirus auszeichnet, vermissen läßt.

7. Hämagglutinationshemmungstest und Ergebnisse serologischer Studien.

Ebenso wie beim Grippevirus wurde auch bei den Parapoliomyelitisviren rasch ein Hemmungstest ausgearbeitet, der in der Zwischenzeit schon erfolgreich zu Stammtypisierungen sowie zu Reihenuntersuchungen an menschlichen Seren verwendet wurde.

Die von den einzelnen Autoren angewandte Technik unterscheidet sich etwas voneinander. Wir selbst haben uns mit Erfolg einer Methode bedient, die bei Kontrolluntersuchungen durch JUNGEBLUT und HOFMAN mit einer etwas anderen Methode vergleichbare Ergebnisse lieferte.

Die folgende Tabelle zeigt die Ablesung eines Hauptversuchs mit einem tierischen Immunsorum, einem negativen und positiven menschlichen Serum. Ein Titer 1:10 und höher wird dabei als positiv bewertet.

Tabelle 7. *Ablesungsbeispiel eines Hämagglutinationshemmungstestes mit einem tierischen Immunsorum, positiven und negativen menschlichen Serum.*

Serum	Serumverdünnung							
	1:5	10	20	40	80	160	320	640
Kaninchenimmunsorum . . .	—	—	—	—	—	—	+	+
positives menschliches Serum .	—	—	—	+	+	+	+	+
negatives menschliches Serum .	+	+	+	+	+	+	+	+

JUNGEBLUT verwendet für den Hemmungstest statt Hammelblutkörperchen menschliche 0-Erythrocyten in K-Veronalpuffer (Phosphatpuffer sind ungeeignet, da sie das Hämagglutinin hemmen!). Dies hat den praktischen Vorteil, daß sich dann eine vorherige Absorbierung der menschlichen Seren mit HBK zur Entfernung der heterophilen Hammelblutagglutinine erübrigt. Er bewertet Titer 1:10 als fraglich, 1:20 als positiv.

GARD und HELLER benutzten als Lösungsmittel für die Erythrocyten NaCl-Lösung mit Veronalpuffer und für das Virushämagglutinin 10% Schafsgehirnextrakt, der bei 12000 Umdr. pro Minute $\frac{1}{2}$ Stunde klar zentrifugiert wurde.

Über Reihenuntersuchungen mit dem HHT liegen jetzt Berichte aus den USA (JUNGEBLUT, HORVATH, DALLDORF), Holland (HOFMAN, JUNGEBLUT), Schweden (GARD und HELLER), Schweiz (HALLAUER) sowie Deutschland (VIVELL, GERSTNER u. YOLAGELDILI, KELLER u. VIVELL sowie SCHMITT) vor.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die dabei gewonnenen Ergebnisse.

Zur Zusammenstellung dieser Tabelle muß bemerkt werden, daß wir uns weitgehend auf die in den Einsendungszetteln angegebenen Diagnosen stützen mußten, da das Untersuchungsgut aus verschiedensten Kliniken Deutschlands, Österreichs und der Schweiz stammt. Die klinischen Bezeichnungen: Abakterielle Meningitis, Poliomyelitis und Encephalitis sind aber nach unserem heutigen Wissen keine ätiologischen Diagnosen, sondern bezeichnen klinische Syndrome, die fließende Übergänge ineinander zeigen und die durch eine Unzahl von Erregern bedingt sein können, soweit sie überhaupt erregerbedingt sind. In der Rubrik „andere ZNS-Erkrankungen“ erscheint alles, was nicht ohne weiteres in den Hauptgruppen: Abakterielle Meningitis, Poliomyelitis und Encephalitis untergebracht werden konnte, wie etwa Myelitiden, Polyneuritiden, GUILLAIN-BARRÉsche Syndrome, Polyradikulitis, Multiple Sklerose, degenerative, vasculäre und bakterielle ZNS-Erkrankungen sowie solche unbekannter Genese, ferner einige Fälle symptomatischer Psychosen und Hirntumoren, also gemischt entzündliche und nicht-entzündliche Erkrankungen des ZNS.

Tabelle 8. Übersicht über eigene Erfahrungen mit dem HHT gegen Parapoliomyelitisviren.

Patienten	Ges. Z.	negativ	Titer								positiv %	T- Werte
			5	10	20	40	80	160	320	gesamt		
Abakt. Meningitis	213	187	5	7	6	4	4	0	0	26	12,2	+3,8
Poliomyelitis	191	163	4	6	8	3	4	2	1	28	14,7	+4,9
Encephalitis	146	143	0	1	1	1	0	0	0	3	2,1	-0,8
Andere ZNS-Erkrankungen	114	110	1	0	1	2	0	0	0	4	3,5	±0
Gesamt	664	603	10	14	16	10	8	2	1	61	9,2	
Kontrollen:												
Normalseren	72	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Patienten ohne ZNS-Erkrankungen . .	224	217	1	2	2	1	0	0	1	7	3,1	
Schwangere und Wöchnerinnen	64	58	0	3	2	1	0	0	0	6	9,4	
Gesamt	360	347	1	5	4	2	0	0	1	13	3,5	±0
ZNS-Erkrankungen + Kontrollen	1024	950	11	19	20	12	8	2	2	74	7,2	

Die statistische Sicherung der Ergebnisse erfolgte nach dem Differenzenverfahren nach VON SCHELLING. Danach muß $T =$ Kennziffer der Treffsicherheit größer als 3 sein, wenn die Differenz der relativen Häufigkeiten mit 99,73% Wahrscheinlichkeit als überzufällig zu betrachten ist. Dies trifft für die Patienten mit abakterieller Meningitis und Poliomyelitis zu.

Bei der Durchsicht dieser Tabelle fällt auf, daß abakterielle Meningitiden und Poliomyelitisfälle auffallend häufig positive Reaktionen zeigten, während der Prozentsatz in den Kontrollen außer bei den Schwangeren und Wöchnerinnen niedrig bleibt. Dabei unterscheiden sich die positiv reagierenden Fälle klinisch in nichts von klassischen Poliomyelitiden oder deren aparyalytischen Verlaufsformen.

Auffallend häufige positive Reaktionen in der Schwangerschaft fanden wir außer mit dem HHT auch bei anderen serologischen Reaktionen wie der Coxsackie-KBR oder dem Sabin-Feldman-Test auf Toxoplasmose. Eine Erklärung für diesen Befund ist nicht ganz einfach. Wir nehmen an, daß die Schwangerschaft zu einer Aktivierung ursprünglich spezifisch entstandener, dann aber unmeßbar gewordener Antikörper führt, daß es sich also um eine unspezifisch ausgelöste anamnestiche Reaktion spezifischer Antikörper handelt. Auch JUNGBLUT hat solche Häufungen positiver Antikörpernachweise im Neutralisationstest gegen den Col. SK-Stamm und das Yale SK-Virus beobachtet und bemerkt, daß auch Seren tragender Tiere (Mäuse, Affen und Pferde) häufig positiv reagieren.

Der praktische Wert des Antikörpernachweises mit dem HHT hängt wesentlich vom Beweis seiner Spezifität ab. Dafür kommt am einfachsten eine vergleichende Untersuchung mit dem Neutralisationstest in Frage. GARD und HELLER, die die ersten solchen Untersuchungen durchführten, stellten fest, daß keines der von ihnen im HHT untersuchten Seren mit hohem Hemmungstiter einen positiven Neutralisationstest am Tier ergab. Leider geben die Autoren nicht an, wieviele solche Vergleichsuntersuchungen durchgeführt wurden. Sie zogen aus diesen Erfahrungen den Schluß, daß der Nachweis von Hämagglutinationshemmstoffen in menschlichen Seren nicht ohne weiteres als Beweis einer stattgehabten Infektion mit Viren der EMC-Gruppe gelten dürfe. Da sie ebenso, wie wir bei 12,5% der von ihnen untersuchten 384 Personen mit entzündlichen Erkrankungen des ZNS (Poliomyelitis, aseptische Meningitis, Encephalitis) sicher verwertbare Hemmungstiter fanden, während von 146 Kontrollseren nur 0,7% positiv reagierten, zogen sie folgenden Schluß: "The inhibitor found might still be an antibody, although

heterologous, or it might be a non specific substance appearing in the blood in connection with disturbances of the CNS.”

Unsere weiteren Erfahrungen gingen nun im Gegensatz zu GARD dahin, daß man durchaus menschliche Seren finden kann, die sowohl im Neutralisationstest wie in der Hämagglutinationshemmung positiv reagieren. Einzelne solcher Seren wurden auch durch JUNGBLUT nachuntersucht und unsere Befunde wurden von dieser Seite bestätigt (JUNGBLUT, HOFMAN). Allerdings fiel auch uns auf, daß eine nennenswerte Übereinstimmung positiver Neutralisationsteste und Hemmungsreaktionen nicht nachweisbar ist. Eine solche Übereinstimmung ist aber auch u. E. keineswegs a priori zu erwarten.

DALLDORF und JUNGBLUT haben mexikanische Seren, in denen besonders häufig positive Neutralisationen bzw. Hemmungen nachweisbar waren, vergleichend untersucht. Aus diesen noch nicht publizierten Arbeiten können wir durch eine briefliche Mitteilung von DALLDORF die folgende Vergleichstabelle bringen:

Es ließ sich aus dieser Zusammenstellung eine hohe statistische Wahrscheinlichkeit errechnen, daß das Zusammenreffen der beiden Reaktionen überzufällig ist.

DALLDORF meint deshalb, daß der Hemmungstest manchmal spezifisch ist, daß es aber auch unspezifische Reaktionen gibt. Er schreibt: “I suppose GARD’s results may suggest any nervous system damage can cause HJ-antibodies to appear.”

Wir selbst haben der Frage der *Spezifität* des HHT in besonderem Maße unsere Aufmerksamkeit geschenkt und versucht, auf tierexperimentellem Wege zu einer Klärung zu kommen. Nach einmaliger Infektion mit Viren der Parapoliomyelitisgruppe erscheinen in tierischen Seren (Affen, Kaninchen) rasch Hämagglutinationshemmstoffe, die ihr Titermaximum etwa um den 10. Tag erreichen und die sehr lange noch nachweisbar sind. Gegen alle anderen neurotrophen Viren, die wir und andere Autoren (HALLAUER, VERLINDE) vergleichend prüften (Theiler, Choriomeningitis, verschiedene klassische Poliomyelitisstämme, Japan-B-Encephalitis, St. Louis-Encephalitis, Ost- und Weststamm der Pferdeencephalomyelitis, Rabies, Coxsackie A und B) bildeten die Tiere keine im HHT nachweisbaren Hemmkörper. Danach ist also im Tierversuch eine hohe Spezifität dieser Hemmkörper bewiesen. Es war auf diese Weise auch schon möglich, unbekannte Virustypen auf Grund dieser Hämagglutinations- und entsprechender Hemmungsreaktionen ihrer Immunsereen in die Gruppe der Parapoliomyelitisviren einzuordnen.

KELLER und VIVELL konnten bei der Untersuchung von 6 Patienten aus einer ländlichen Gegend südöstlich von Bremen, die im Rahmen einer kleinen Epidemie an einer abakteriellen Meningitis erkrankt waren, bei allen z. T. hoch positive Hemmungstiter nachweisen und, soweit untersucht, auch positive Neutralisationsteste finden. An diese Meningitiden schloß sich epidemiologisch im Nov. 1951 der einzige klassische Poliomyelitisfall an, der in diesem Raum 1951 beobachtet wurde. Andere von uns durchuntersuchte Poliomyelitisepidemien waren praktisch frei von positiven Hemmungstesten.

Auch JUNGBLUT fand bei noch wenig ausgedehnten Untersuchungen mit dem Hemmungstest deutliche regionale Unterschiede im Vorkommen positiver Reaktionen. Während 80 Normalpersonen aus New York zu 2,5% positive Hemmungsteste

Tabelle 9. *Untersuchung mexikanischer Seren auf Neutralisation und Hämagglutinationshemmung nach DALLDORF.*

	Neutralisation			gesamt
	+	Ø	gesamt	
Hämagglutinationshemmung	+	25	20	45
	Ø	14	38	52
Gesamt		39	58	97

zeigten, waren es bei 40 Poliomyelitispatienten aus Jersey City 12% und bei 8 Poliomyelitispatienten aus Minneapolis 37%. Neuere noch unveröffentlichte Studien aus Mexiko ergaben noch höhere Prozentzahlen für positive Neutralisations- und Hemmungsteste bei ZNS-Erkrankungen (DALLDORF, Tab. 9).

Es fiel uns auf, daß die Zahl der positiven Hemmungsteste 1951 in dem poliomyelitisruhigen Jahr eher höher war als 1952, als Deutschland eine sehr schwere Epidemie erlebte. Die folgende Tabelle gibt diese Verhältnisse wieder.

Tabelle 10. Vergleich zwischen dem Nachweis positiver Reaktionen im HHT und der Zahl der Poliomyelitispatienten in den Jahren 1951—1952.

Poliomyelitis + abakterielle Meningitis:	gesamt	Ø	+	+%	Poliomyelitisfälle
1951	70	59	11	15,7	1268
1952	228	196	32	14,4	9512

Bei unseren in engem Anschluß an die Klinik betriebenen Studien über Antikörperverläufe bei menschlichen Erkrankungen konnten wir auch mehrfach bei einzelnen im Hemmungstest positiven Seren mehrere Serumproben untersuchen.

Es ergab sich dabei teilweise ein Antikörperanstieg, teilweise ein Abfall im Anschluß an die Infektion, und zwar besonders dann, wenn der Titer der 1. und 2. Woche relativ hoch war. Dabei fiel uns allerdings auf, daß die Antikörperausschläge meist wesentlich geringer waren als die, die man in tierischen Seren nach experimenteller Infektion nachweisen kann. Das würde aber mit der Auffassung, daß es sich um anthropozoonotische, von einem Tierreservoir ausgehende Infektionen handelt, durchaus in Einklang zu bringen sein.

Die folgende Tabelle zeigt das Ergebnis solcher Mehrfachuntersuchungen.

Tabelle 11. Übersicht über Kontrolluntersuchungen positiver Seren mit dem HHT gegen Parapoliomyelitisviren.

Diagnose	Wochen nach Erkrankungsbeginn								
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Abakterielle Meningitis . . .	1.	1:80		1:40					
	2.	1:80		Ø					
	3.	1:20		1:20					
	4.	1:20		5 Wochen später	Ø			
	5.			1:20				1:20
	6.	1:40		5 Wochen später	1:80			
	7.	1:20		6 Wochen später	Ø			
Poliomyelitis	1.	1:320		5 Wochen später	1:80			
	2.	1:10	1:40		Ø			
	3.	1:80		1:20					
Sonstige ZNS-Erkrankungen	1.	1:40		3 Wochen später	Ø			
	2.			1:20	1:10	Ø		
	3.	1:40		5 Wochen später	1:20			
	4.	1:10		4 Wochen später	1:40			

Da unsere Untersuchungen mit dem Hemmungstest ununterbrochen jetzt über 2 Jahre lang fortgeführt wurden, konnten wir auch das jahreszeitliche Vorkommen positiver Reaktionen studieren. Die folgende Abbildung 3 gibt die Zahl der positiven Reaktionen in Prozent zur Zahl der in den einzelnen Monaten untersuchten Seren an.

Die in dieser Abbildung zum Ausdruck kommende Abhängigkeit des Nachweises positiver Reaktionen von der Jahreszeit deutet darauf hin, daß wir es bei den Parapoliomyelitisinfektionen mit einer Saisonkrankheit nach Art der Poliomyelitis zu tun haben.

Wir fügen weiterhin eine Kurve (Abb. 4) über die Altersverteilung neutralisierender Antikörper im Serum mexikanischer Indios an, die wir ebenfalls der Freundlichkeit von DALLDORF, Albany, verdanken.

Unsere eigene Altersverteilungskurve der HHT und KBR auf Parapoliomyelitisinfektionen findet sich in Abb. 15 im Abschnitt II, 6, c über die Pseudopoliomyelitis bzw. Coxsackie-Infektionen bei den vergleichenden Antikörperstudien

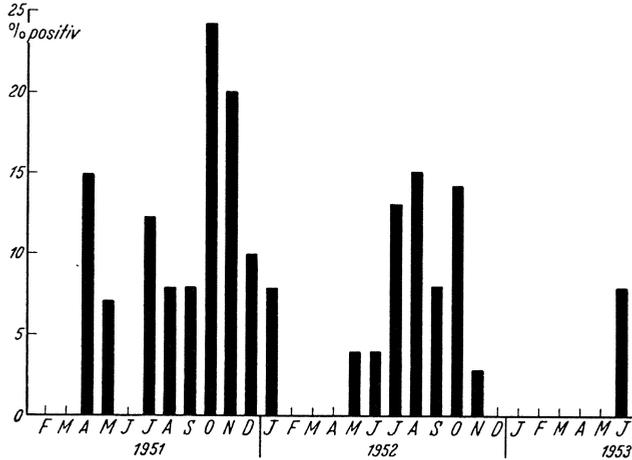


Abb. 3. Jahreszeitliche Häufung positiver Reaktionen im Hemmungstest.

gegen verschiedene Erreger. Sie verläuft etwa gleichsinnig mit den Antikörperkurven gegen das Theiler- und Choriomeningitisvirus. Auf dieser Darstellung tritt sehr deutlich ein epidemisch und ein anthroponotisch aufzufassendes Kurvenbündel auf. Daß sich dabei die Kurve der KBR bei Coxsackie-Infektionen in der Mitte hält, hat seine besonderen noch näher zu erörternden Gründe.

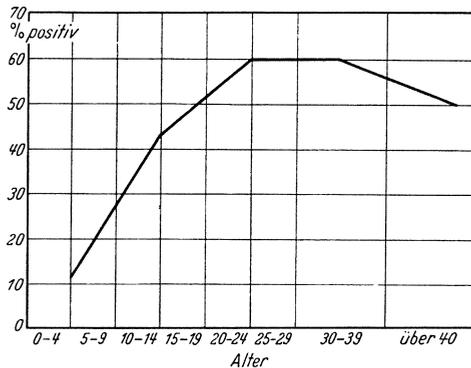


Abb. 4. Altersverteilung neutralisierender Antikörper gegen MM-Virus in Seren aus Mexiko (nach DALLDORF).

Abschließend können wir feststellen, daß es zwar unspezifische Reaktionen im HHT geben kann, daß aber trotzdem diese Testmethode eine brauchbare und praktisch ausreichend empfindliche und spezifische Antikörpernachweismethode ist.

8. Interferenzphänomene bei Parapoliomyelitisviren.

Unter Interferenz verstehen wir eine gegenseitige antagonistische Beeinflussung zweier Erreger im Wirtsorganismus, die nicht auf Antikörperwirkung beruht, wobei celluläre Mechanismen zur Auswirkung kommen, die sich ebensogut an der Zelloberfläche wie im Zellinneren abspielen können (VIVELL). Handelt es sich um zwei serologisch differente Erreger,

dann sprechen wir von Fremdinterferenz, bei immunologisch identischen Keimen dagegen von Selbstinterferenz. Bei den Parapoliomyelitisviren sind nun sowohl Fremd- wie Selbstinterferenzerscheinungen beobachtet worden.

1942 wurden die ersten Untersuchungen darüber von JUNGEBLUT und SANDERS mitgeteilt. Diese Autoren stellten fest, daß die Gegenwart des weitgehend für Affen apathogenen Stammes Col. SK im ZNS Affen vor Reinfektion mit den klassischen Poliomyelitisstämmen Yale SK, RMV und Aycock schützt. Dieser Schutzeffekt trat schon innerhalb der ersten Stunden bzw. bei gleichzeitiger Gabe der beiden Viren auf, so daß an eine Antikörperwirkung nicht gedacht werden konnte. Da man in diesen Beobachtungen eine therapeutische Chance gegen die Poliomyelitis vermutete, wurde diese Erscheinung in groß angelegten Versuchen an über 500 Affen näher zu analysieren versucht. Der Interferenzeffekt läßt sich sowohl bei gleichzeitiger intracerebraler Verimpfung der beiden Viren wie auch bei getrennter Injektion an verschiedenen Stellen nachweisen. Es gelang schließlich auch, die quantitativen Verhältnisse näher zu bestimmen, da 0,5 cm³ einer 10%igen Mäusegehirnaufschwemmung gegen 100 lähmende Einheiten von Affenvirus schützte. Sobald das murine Virus durch Hitze inaktiviert war, verlor es seine Interferenzkraft. Herpes-infiziertes Mäusegehirn zeigte keinen Schutzeffekt, ebensowenig Gehirnaufschwemmungen normaler Mäuse. Murines SK-Virus war selbst bei i. v. Gabe noch nach der i. cer. Injektion der klassischen Poliomyelitisstämme wirksam und eben hier schienen sich ein therapeutischer Angriffspunkt zu finden. Von den so behandelten Affen bekamen 22% eine Paralyse, während sie bei den Kontrollen in 72% der Fälle auftrat. Das i. v. injizierte Virus fand sich bei den geschützten Tieren am 2. und 7. Tag in hoher Konzentration im Gehirn, während es bei den gelähmten Tieren in der Regel dort nicht nachweisbar war.

In weiteren sehr umfangreichen Untersuchungen versuchte nun JUNGEBLUT ein nicht mehr infektiöses, aber noch interferierendes Agens aus dem voll aktiven Virus zu isolieren, doch waren alle Versuche durch Ultrazentrifugation, Ultrafiltration, Dialyse oder chemische Inaktivierung mit Phenol oder Formol, ein solches Antigen zu bekommen, erfolglos. Ultraviolett bestrahltes Virus ergab, soweit es selbst noch infektiös war, einen gewissen Effekt. Nach zahlreichen Versuchen kam JUNGEBLUT 1948 schließlich zu der Auffassung, daß die bisher beobachteten Interferenzerscheinungen bei der Poliomyelitis sich nicht für eine therapeutische Verwendung beim Menschen ausnutzen lassen, da die Interferenzfähigkeit in nennenswerter Weise nur dem lebenden murinen Virus zukommt und bisher jeder Versuch, die Virulenz abzuschwächen, aber die Interferenzkraft zu erhalten, fehlschlug.

JUNGEBLUT und SANDERS hatten die Interferenzerscheinung zwischen Affen und murinem Poliomyelitisvirus auch in umgekehrter Richtung geprüft und dabei zunächst keinen Schutzeffekt gegen den Col. SK-Stamm gesehen. DALLDORF und WITHNEY konnten dagegen am Junghamster eine solche reziproke Interferenz mit aller Deutlichkeit demonstrieren, die dann auch von JUNGEBLUT nochmals in Meerschweinchenexperimenten bestätigt wurde. Das Col. SK-Virus unterschied sich in seiner Interferenzkraft nicht von dem später isolierten MM-Virus.

In eigenen experimentellen Studien haben wir uns 1950 mit Selbstinterferenzerscheinungen bei dem MM-Virus beschäftigt und gefunden, daß bei Doppelinfektionen einer Maus mit sonst tödlichen Virusdosen eine gegenseitige Abschwächung der beiden zu verschiedenen Zeiten ablaufenden Infektionen zustande kommen kann, so daß ein Teil der Versuchstiere überlebt. Diese Selbstinterferenz ist von bestimmten näher untersuchten quantitativen Verhältnissen zwischen den beiden Infektionen abhängig und nur in einem zeitlich eng begrenzten Rahmen bei gleichem Infektionsort zu reproduzieren. Das Optimum des Schutzeffektes liegt bei einem Zeitintervall von 24—48 Stunden zwischen den beiden Infektionen. Die folgende Tabelle zeigt das zusammengefaßte Ergebnis von 3 solchen Interferenzversuchen bei Änderung der Virusdosis der Vorinfektion.

Tabelle 12. *Selbstinterferenzversuche mit dem MM-Virus bei Änderung der Vorinfektion.*

Zahl der Versuchstiere	Vorinfektion	Nachinfektion nach 24 Std.	Durchschnittliche Überlebenszeit in Tagen	Zahl der überlebenden Tiere in %
10	10 ⁻²	10 ⁻²	4,4	0
17	10 ⁻³	10 ⁻²	5,4	0
21	10 ⁻⁴	10 ⁻²	6,1	28,5%
20	10 ⁻⁵	10 ⁻²	6,7	30,0%
6	10 ⁻⁶	10 ⁻²	4,2	0

Es läßt sich aus diesem Versuchsergebnis leicht ablesen, daß bestimmte quantitative Beziehungen zwischen der Vor- und Nachinfektion einen optimalen Interferenzeffekt ergeben. Eine völlig unwirksame Vorinfektion, die in den Kontrollen keine einzige Maus getötet hat

(10⁻⁶) erwies sich auch im Interferenzversuch als völlig unwirksam. Die praktische Bedeutung solcher Selbstinterferenzerscheinungen scheint uns größer zu sein als die der Fremdinterferenz, da man unter natürlichen Verhältnissen wohl oft mit Mehrfachansteckungen bei gleicher Eintrittsstelle und aus der gleichen Infektionsquelle in verschiedenen Zeitintervallen rechnen muß, wodurch solche Selbstinterferenzphänomene wirksam werden können.

9. Symptomatologie der Versuchstiererkrankung.

Mäuse können auf verschiedensten Wegen wie i. cer., i. m., s. cut., i. p., i. v., i. nas., rectal und selbst durch Einreiben des Virus in die Haut oder die Cornea infiziert werden. Bei massiven Infektionen erfolgt der Tod der Tiere z. T. schon nach 48 Stunden. Mit kleineren Dosen dauert es bis zu 10 Tagen. Die Mäuse zeigen meist Beinlähmungen, die häufiger an den hinteren Extremitäten sitzen, Tremor, Buckel, Krämpfe, Rollbewegung, Torsionsdystonien und andere encephalitishe Symptome. Gelegentlich werden auch eindrucksvolle Tetraplegien beobachtet. Sobald das Lähmungsstadium erreicht ist, schreitet die Krankheit unaufhaltsam und rasch einem tödlichen Ende zu. Ein Überleben gelähmter Tiere wurde nie beobachtet. Diese mehr gemischt myelitisch-encephalitishe Bilder bei den Mäusen werden bei den Meerschweinchen nicht gesehen. Dort verläuft die Erkrankung unter dem klassischen Bild der Poliomyelitis wieder meist mit Beinlähmung hinten beginnend. Dem entsprechen auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen. Auch bei Affen wird klinisch am häufigsten ein der menschlichen Poliomyelitis entsprechendes Bild erzeugt.

Den Einfluß der Infektion auf gravide Mäuse untersuchte vor allem KNOX. Durch die Gravität werden Mäuse leichter empfänglich für die Infektion mit Col. SK. Vom 4. Schwangerschaftstag an beginnt ein langsamer Anstieg dieser Empfänglichkeit, die in den letzten 4 Tagen der Tragzeit doppelt so hoch liegt wie bei nicht tragenden gleichaltrigen Weibchen. Von 100 tragenden Mäusen, die oral infiziert wurden, konnten nur 18 Würfe gewonnen werden, von denen 25 Jungtiere überlebten, während 75 krank waren und starben. In der ersten Schwangerschaftshälfte abortierten bis 88% der infizierten Mütter. In den Feten konnte stets das Virus gefunden werden. Wenn lebende Junge in der Inkubation oder z. Z. des Beginns der mütterlichen Erkrankung geworfen wurden, waren diese fast stets gesund.

Würfe von immunen Müttern waren gegen eine intranasale Infektion während der Stillzeit geschützt, und danach noch bis etwa zum 60. Lebenstag. Später wurden sie zunehmend empfänglich, d. h. der passiv übertragene Schutz verschwand. Durch Austausch von Jungtieren immuner und nicht immuner Mütter konnte festgestellt werden, daß der größte Teil der Immunkörper nicht diaplacental, sondern durch die Muttermilch übertragen wurde. Milch immuner Tiere enthielt auch *in vitro* neutralisierende Immunstoffe, während die normale Mäusemilch unwirksam war (ANDERSON, BOLIN, CURLEY, GORDON).

10. Pathologie der Parapoliomyelitisinfektion.

Die Art der im Zentralnervensystem registrierten Veränderungen variiert bei den Parapoliomyelitisviren etwas je nach dem Stamm und vor allem je nach dem Versuchstier. Affen zeigen meist das von der Poliomyelitis her bekannte Bild von Rückenmarksläsionen mit perivaskulären Infiltraten, Hämorrhagien, Ganglienzellnekrosen und Neuronophagien im Vorderhornbereich. Auffallend bleibt allerdings, besonders bei intracerebraler Inoculation dieser Viren, der starke Befall des Gehirns selbst. Die meningeale Beteiligung ist meist gering. Bei kleineren Nagern (Mäuse) steht dagegen nach intracerebraler Inoculation eine intensive Encephalitis mit Hauptlokalisation im Stammhirn, Cerebellum, Rhinencephalon und auch in der Großhirnrinde ganz im Vordergrund. Auch im Rückenmark finden sich Veränderungen, die aber weniger intensiv sind. Das klinische Bild dieser Versuchstiererkrankung trägt dementsprechend mehr encephalitishe Züge. Nur nach peripheren Inoculationsweisen gleichen sich die Befunde mit erheblicher Zunahme myelitischer Prozesse ebenfalls dem Bild einer Poliomyelitis anterior mehr an. Bei Hamstern und vor allem bei Meerschweinchen steht der Schaden an den Vorderhornzellen im Vordergrund; die Veränderungen werden um so geringer, je höher man im Zentralnervensystem danach sucht. Bei diesen Tieren ist auch die Klinik ganz die einer klassischen Poliomyelitis.

Wir haben es hier also mit einer Art von Tropismusänderung innerhalb des gleichen Organs bei verschiedenen Tieren zu tun, die in ähnlicher Weise auch schon beim Lansing-Stamm des Poliomyelitisvirus zur Beobachtung kam. JUNGBLUT selbst hatte auf Grund dieser Befunde den einheitlichen Namen „Polioencephalomyelitisviren“ für die Parapoliomyelitisgruppe vorgeschlagen, doch hat er nicht an diesem Namen festgehalten. Die Veränderungen in den übrigen Organen wurden mehr und mehr studiert, nachdem man die Viscerotropie dieser Viren erkannt hatte. RUSTIGAN und PAPPENHEIMER fanden nach peripherer Inoculation dieser Viren entzündliche, aber auch degenerative Muskelveränderungen, die von VERLINDE und DALLDORF sowie

unserem Mitarbeiter GÄDEKE bestätigt wurden. SCHMIDT hat im Zusammenhang mit der Isolierung des EMC-Stammes bei einer interstitiellen Myokarditis eines Schimpansen besonders auf die fast regelmäßig auch bei den anderen Stämmen zu beobachtende oft recht ausgedehnte Myokarditis aufmerksam gemacht. Sie ist im wesentlichen interstitiell entzündlicher Natur.

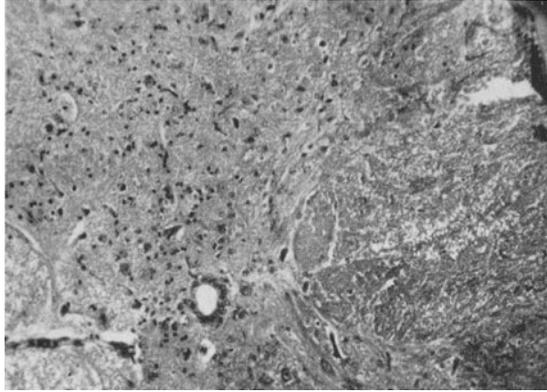


Abb. 5a. Rückenmark einer ausgewachsenen Maus, 7 Tage nach intraperitonealer Inoculation des MM-Stammes der Parapoliomyelitis-Viren; diffuse entzündliche Infiltration um den Zentralkanal und im Bereich der Vorderhörner. HE. 125 fach.

Durch histologische und cytologische Studien von GÄDEKE und BETKE wurde erstmals auf Veränderungen in lymphatischen Geweben bei den Versuchstieren hingewiesen, die bei der Autopsie von Poliomyelitispatienten gelegentlich schon

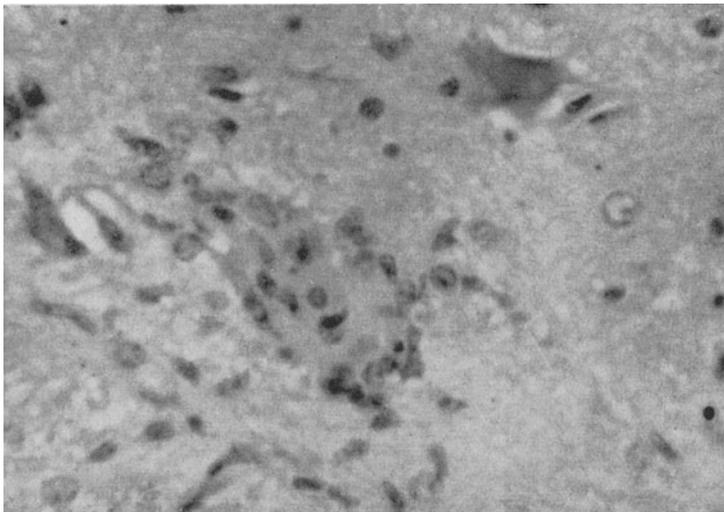


Abb. 5b. Neuronophagie im Vorderhorn des Rückenmarkes einer ausgewachsenen Maus, 7 Tage nach intraperitonealer Inoculation des MM-Stammes der Parapoliomyelitis-Viren.

beschrieben worden waren (HELLMANN; SOMMERS, WILSON, HARTMAN; BURROWS). Es wurde in Lymphknoten und Milz eine Schwellung und Ödem des Grundreticulums gesehen mit anschließendem Lymphocytenzerfall, Phagocytose der Kerntrümmer und Proliferation der reticulären Elemente. Bei überlebenden

Tieren ging der Prozeß in eine lymphatische Hyperplasie aus. Die reticulären Strukturen der Leber reagierten in gleichem Sinne mit. Gleichlaufend, und zwar parallel mit der Schwere der Zell- und Gewebsveränderungen in den lymphatischen Organen, wurde eine mehr oder weniger starke Lipoidentspeicherung in der Nebennierenrinde festgestellt.

Wenn auch die extraneuralen Gewebsreaktionen vor allem am reticulären und lymphatischen Gewebe der Milz, Leber und Lymphknoten als z. T. unspezifisch angesehen werden können, so weist doch der gleichzeitige Virusbefund in diesen Organen darauf hin, daß auch das Virus selbst ursächlich, wenngleich manchmal vielleicht auf indirektem Wege am Zustandekommen dieser pathologisch-anatomischen Veränderungen beteiligt ist.

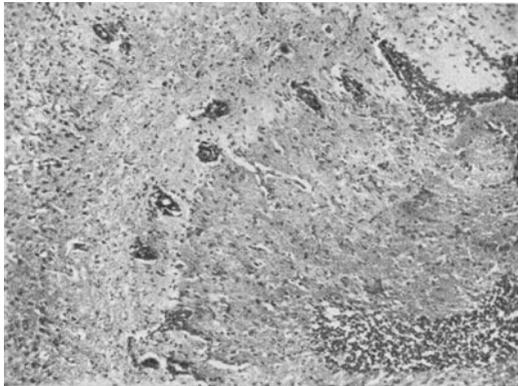
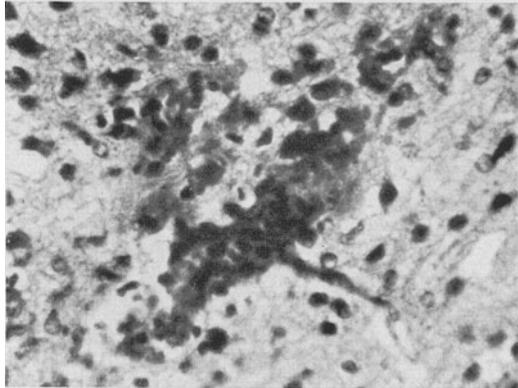


Abb. 6a u. b. Gehirn einer ausgewachsenen Maus, etwa 9 Tage nach subcutaner Inoculation des „Ortlieb“-Stammes der Parapoliomyelitis-Viren; perivenöse Encephalitis. a) Subcorticales Marklager mit zahlreichen perivascularären Infiltraten; b) entzündlich leukocytäres und rundzelliges Infiltrat um eine kleine Vene mit Übergang in das Gehirnparenchym. HE. 125- und 560fach. [Aus R. GÄDEKE: Virchows Arch. 322, 563 (1952).]

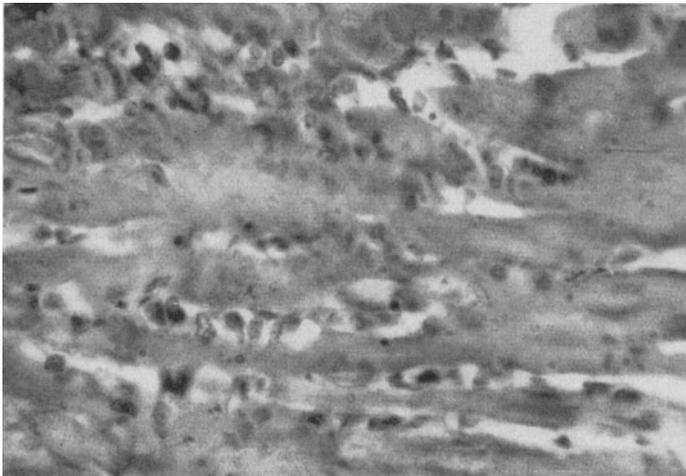


Abb. 7. Myokard einer ausgewachsenen Maus, 7 Tage nach intraperitonealer Inoculation des MM-Stammes der Parapoliomyelitis-Viren. Interstitielle leuko-monocytäre Infiltration, Schwellung und schollige Degeneration der Muskelfasern. HE. 560fach.

11. Zur Klinik der Parapoliomyelitiserkrankungen.

Die am meisten interessierenden Fragen lauten naturgemäß: Haben die Parapoliomyelitismviren überhaupt eine Bedeutung als Krankheitserreger für den Menschen oder handelt es sich nur um en- bzw. epizoonotisch sich ausbreitende Viren, wie wir dies z. B. vom Theiler-Virus der Mäuseencephalomyelitis oder dem Teschener Virus der Schweinelähme vermuten? Welcher Natur sind die von ihnen verursachten Krankheiten und welche Beweise haben wir, daß sie tatsächlich menschenpathogen sind?

Die Entscheidung dieser Fragen muß in erster Linie von den Fällen ausgehen, bei denen neben dem Virusnachweis selbst auch ein ansteigender Immunkörpertiter in der Rekonvaleszenz gefunden wurde.

Da das Col. SK-Virus und der AK-Stamm als Affenpassagerviren lange Zeit in Laboratorien gehalten wurden und dann erst bei Adaptationsversuchen an die Maus einen hochvirulenten Parapoliomyelitiss Stamm lieferten, der mit dem Ausgangsvirus zunächst noch serologisch verwandt war, diese gemeinsame Antigenkomponente aber offenbar bald ganz einbüßte, sind diese beiden Stämme für eine Beantwortung unserer Frage nach der Menschenpathogenität dieser Viren nicht geeignet.

Der MM-Stamm wurde bei einem tödlich verlaufenen Poliomyelitisfall isoliert, bei dem eine Überprüfung der Antikörperreaktion nicht mehr möglich war. Dasselbe gilt für unseren bei einer Encephalitis isolierten Stamm Ortlieb. Das EMC-Virus stammt nicht vom Menschen und bei dem Stamm Li 32 unterblieb eine serologische Prüfung. Es bleiben demnach als einigermaßen gesicherte Unterlage die genau studierte Laboratoriumsinfektion mit dem Mengo-Virus, die 5 von BIELING und KOCH beschriebenen Fälle mit Virus- und teilweisem Antikörpernachweis sowie die beiden neuesten Beobachtungen über die von VERLINDE in Holland isolierten Stämme übrig. Während die Laboratoriumsinfektion in Uganda — wie schon erwähnt — unter dem Bild einer aparytischen Poliomyelitis mit Hyperästhesie, kurz dauerndem Fieber, schweren Kopfschmerzen, Schwäche im re. Trapeziusmuskel verlief, sahen BIELING und KOCH mehr das Bild einer kurzdauernden abakteriellen Meningitis mit 2—4 Tagen Fieberdauer, vorwiegend lymphocytärer Pleocytose des Liquors bei meist normalen Eiweiß-, Zucker- und NaCl-Werten im Liquor. Die Pleocytose kann etwa 14 Tage andauern. Der Beginn ist meist akut mit Kopfschmerzen, schwerem Krankheitsgefühl, Erbrechen und mehr oder weniger deutlichen meningitischen Symptomen. Meist kam eine rasch vorübergehende Bronchitis oder Pharyngitis zur Beobachtung. Auch dieses Syndrom paßt — vor allem bei der von den Autoren selbst betonten Häufung in der heißen Jahreszeit, auch zu Herbstbeginn — sehr zu einer aparytischen Poliomyelitis. Die beiden Fälle von VERLINDE und VAN TONGEREN zeigten das Bild einer paralytischen Poliomyelitis und einer Encephalomyelitis. Beide Patienten stammten aus weit auseinanderliegenden Gegenden. Die isolierten Viren sind zweifellos vom Col. SK-Typ und im Blut der Patienten fanden sich ansteigende Antikörper. Die Isolierungen scheinen gerade hier unter Beachtung aller inzwischen gesammelten Erfahrungen durchgeführt und die Schlußfolgerungen, die wir schon erwähnt haben, mit Kritik gezogen.

Auf Grund rein serologischer Erfahrungen bei einer Epidemie abakterieller Meningitiden in Manila im Winter 1946 beschrieben SMADEL und WARREN ein als „Drei-Tage-Fieber“ bezeichnetes Krankheitsbild mit Schüttelfrost, Fieber, schweren Kopfschmerzen, Nackensteifheit und Pleocytose (50—500 Zellen). Bei 17 von 44 Patienten konnten sie Antikörper gegen den EMC-Stamm in der Rekonvaleszenz nachweisen. Bei einigen Patienten, bei denen mehrere Serumproben untersucht werden konnten, fanden sie auch einen Antikörperanstieg. Das von ihnen geschilderte Krankheitsbild entspricht im wesentlichen dem, was BIELING und KOCH auch auf Grund virologischer Befunde beschreiben.

Tabelle 13. *Tabellarische Übersicht über 3 serologisch gesicherte Fälle von Parapoliomyelitis aus Manila.* (Nach SMADEL.)

	1. Fall	2. Fall	3. Fall
<i>Klinik</i>			
Auftreten	plötzlich	plötzlich	plötzlich
Symptome	Kopfwch	Kopfwch	Kopfwch, Schüttelfrost
Fieber: Höhe	nicht gemessen	38,1° C	38,6° C
Dauer	—	2 Tage	3 Tage
Zeichen	Nackensteifheit, Kernig +, gesteigerte Reflexe, Pharyngitis	Koma, Kernig +	Pharyngitis
Erholung	prompt am 4. Tag	prompt am 3. Tag	prompt am 3. Tag
Weiße Blutkörperchen .	—	7800 (53% Lympho.)	4950 (38% Lympho.)
Liquorzellzahl	220 (95% Lympho.)	112 (78% Lympho.)	220 (21% Lympho.)
<i>Virusisolierungsversuche:</i>			
Material	Blut und Liquor	Blut und Liquor	Blut und Liquor
Resultat	6. Tag negativ	5. Tag negativ	7. Tag negativ
Serologische Unters. . .	6. Tag 24. Tag	5. Tag 23. Tag	7. Tag 25. Tag
Neutr. Parapoliom. .	100 2000	160 50000	160 30000
(EMC)			
Japan Enc.	— negativ	— negativ	— negativ
KBR Lymph. Chorio. .	negativ negativ	negativ negativ	negativ negativ
Mumps	negativ negativ	negativ negativ	negativ negativ

Wir selbst konnten mit dem Neutralisationstest und der Hämagglutinationshemmung bei sechs akut verlaufenen aseptischen Meningitiden im Raum südöstlich von Bremen, die offenbar in einem epidemiologischen Zusammenhang standen, Antikörper nachweisen. In einigen dieser Fälle war bei Doppeluntersuchung ein Anstieg von Antikörpern nachweisbar. Auffallend war, daß im November sich diesen Fällen der einzige klinisch mittelschwere Poliomyelitisfall anschloß, bei dem ebenfalls der Antikörpernachweis positiv ausfiel (PETERSEN).

In ihren Reihenuntersuchungen fanden KELLER und VIVELL ebenfalls mit dem HH-Test, wie dies aus der Tab. 8 hervorgeht, relativ häufig positive Befunde. Auch ein mittelschwerer Poliomyelitisfall aus Basel (die Seren verdanken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. BAUR, Bürgerspital) zeigte eine Antikörperkurve mit Anstieg nach der Infektion und späterem Abfall auf negative Werte.

Die entscheidende Frage nach der Pathogenität für den Menschen kann also dahin beantwortet werden, daß die bisher vorliegenden Untersuchungen, vor allem die virologisch und serologisch einigermaßen gesicherten 8 Fälle der Literatur (DICK, BIELING, KOCH, VERLINDE und VAN TONGEREN), die letalen Erkrankungen mit Virusnachweis (MM- und Ortlieb-Stamm), vor allem aber auch das Ergebnis der serologischen Studien der einzelnen Autoren in den verschiedenen Ländern (Manila, Mexiko, Bremen, Gießen, Freiburg und Umgebung) keinen Zweifel darüber lassen, daß die Viren der Parapoliomyelitisgruppe für den Menschen pathogen sein, d. h. genauer gesagt: ihn so infizieren können, daß es zu einem immunologisch nachweisbaren Reaktionskontakt mit dem Organismus kommt. Ob die Krankheitserscheinungen, die gleichzeitig mit dem Virusnachweis in Exkreten und dem in einzelnen Fällen gelungenen ansteigenden Antikörpernachweis aufgetreten sind, nun in der Tat durch diese Viren auch bedingt waren, diese Frage ist schon schwieriger und u. E. noch nicht mit absoluter Sicherheit zu beantworten. Desgleichen naturgemäß die Frage, ob diese Erreger das klinische Bild einer Poliomyelitis mit Lähmungen erzeugen können. Es ist nicht zu bestreiten, daß es in einzelnen Fällen sehr stark diesen Eindruck macht. Sehr viel

gesicherter scheint uns die Pathogenität dieser Viren in der Erzeugung leichter uncharakteristischer oder meningitischer bzw. encephalomyelitischer Bilder zu sein. *Und in dieser Beziehung kann ohne weiteres das klinische Bild der aparytischen Poliomyelitis vorgetäuscht werden.* Im ganzen gesehen sind aber diese Art Erkrankungen offenbar, soweit wir dies heute zu sagen vermögen, sehr viel seltener als die durch die klassischen Poliomyelitisviren hervorgerufenen Krankheitsbilder. Wir müssen das unseren vergleichenden Durchseuchungsstudien entnehmen, bei denen wir etwa in gleicher Häufigkeit und Stärke Immunkörper gegen die Viren der Encephalomyelitis und der lymphocytären Choriomeningitis der Maus fanden wie gegen den MM-Stamm (siehe Abb. 15). Bei den durch das erste der beiden Viren bedingten Erkrankungen handelt es sich nach bisheriger Auffassung um reine typische Zoonosen. Diese Meinung muß allerdings nach unseren Befunden auch etwas revidiert werden, denn sie zeigen uns, daß offenbar doch wenigstens eine Infektion, wenn auch nicht eine Erkrankung des Menschen vorkommt. Beim Choriomeningitis-Virus liegt schon ein typisches und sicher erwiesenes anthropozoonotisches Virus vor und bei den Parapoliomyelitisviren scheint ein bisher offenbar harmloser Nagerparasit sich in der Richtung eines anthropozoonotischen Virus zu entwickeln. Vieles deutet jedenfalls vorläufig darauf hin, daß das Reservoir der Parapoliomyelitisviren bei den Nagern (Ratte?) zu suchen ist (WARREN, RUSS und JEFFRIES). Ein schwerwichtiges Argument für den Nagerursprung der Parapoliomyelitisviren sieht JUNGBLUT in der Tatsache, daß weder das Col. SK noch das MM-Virus, also die typischen Vertreter dieser Gruppe, sich auf Affen in Dauerpassagen halten lassen. Er schreibt wörtlich: "While monkey pathogenicity may deteriorate through prolonged mouse passages, this criterium is perhaps the most compelling argument in favour of accepting them as authentic murine strains of human virus."

Anlässlich der Erkrankung von D. an einer Mengo-Infektion (siehe unter Mengo-Virus), die unter den Zeichen einer leichten Encephalomyelitis mit vorübergehenden Lähmungen (!) verlief, wurden auch 237 Seren auf neutralisierende Mengo-Antikörper gegen die 100—1000fache M. L. D. Maus getestet. Außer dem Serum von D. selbst erwiesen sich nur 2 Seren von Kindern im Alter von 4—6 Jahren als Antikörper-haltig. Die Kinder stammten aus einer Westprovinz von Uganda. Das waren 3,3% aus dem betreffenden Gebiet und 0,8% aller Seren aus den verschiedenen Distrikten. Es muß also angenommen werden, daß die Infektion auch auf natürlichem Wege, und zwar vom Tier und nicht epidemisch erworben werden kann. Hier darf auch mit größter Sicherheit angenommen werden, daß das Virus nicht von der inoculierten Maus stammte, zumal nicht nur der Affe, von dem das Virus isoliert wurde, Antikörper aufwies, sondern auch ungebrauchte Affen, die im Bezirk von Entebbe eingesperrt waren.

Im Zusammenhang mit den erstmals beim EMC-Stamm beobachteten schweren Myokardveränderungen vermutete man schon frühzeitig in dem kürzlich wieder von STOEBER eingehend beschriebenen Krankheitsbild der akuten interstitiellen Myokarditis junger Säuglinge eine klinische Manifestation einer solchen Parapoliomyelitisinfektion. Auch die klinischen Syndrome der Encephalomyokarditis, die in der neueren Literatur mehrere Beschreiber gefunden haben (SAPHIR, BETKE und HARMS u. a.) wurden mit den Parapoliomyelitisviren in Zusammenhang gebracht. Wir selbst haben uns bei jetzt 12 solchen Fällen akuter Myokarditis und Encephalomyokarditis, die von BETKE und HARMS beschrieben wurden, vergeblich bemüht, ein solches Virus zu finden bzw. bei den überlebenden Patienten Antikörper nachzuweisen. Die Bezeichnung „Encephalomyokarditis“, die man für die Parapoliomyelitisviren und ihre klinischen Manifestationen vorschlug, entspricht daher nicht dem, was wir auf Grund der bisherigen Beobachtungen

über das Krankheitsbild wissen, wengleich wir das gelegentliche Vorkommen solcher klinischer Syndrome, die auch KOCH beobachtet hat, nicht in Abrede stellen wollen. Die gleichzeitige Beteiligung des Herzens ist aber für so zahlreiche Virusinfektionen erwiesen, daß wir sie nicht mehr als für diese Virusgruppe pathognomonisch betrachten dürfen.

Die Erfahrungen, die VERLINDE mit dem AK-Stamm gemacht hat, lassen es auch möglich erscheinen, daß klassische Poliomyelitisstämme gelegentlich gemeinsame Antigenkomponenten mit den Parapoliomyelitisviren besitzen können, so daß die auffallend häufigen Antikörperbefunde bei Poliomyelitispatienten auch mit durch solche Antigenkombinationen bedingt sein könnten.

Außerdem darf bei der Frage der ätiologischen Beziehungen zwischen Virusbefunden und Krankheitserscheinungen nicht vergessen werden, daß wir besonders bei unklaren und mehrdeutigen Symptomenbildern auch mit neuen bisher unbekanntem Viren und deren epidemiologischer, ökologischer und pathogenetischer Beziehung zu den echten und Parapoliomyelitisviren rechnen müssen.

Wir erwähnen in diesem Zusammenhang nur kurz, daß z. B. in neuerer Zeit STEIGMAN, KOKKO und SILVERBERG bei einem nicht paralytischen Fall von Poliomyelitis ein Virus (sog. Mack-Virus) mit Hilfe der Gewebeskultur isoliert haben. Die Symptome waren die einer abakteriellen Meningitis mit Pleocytose im Liquor. Die Isolierung ist wiederholt gelungen und ebenso der Nachweis spezifischer ansteigender Antikörper gegen den Patientenstamm. Das Virus ist sicher immunologisch verschieden vom Poliomyelitisvirus, von begrenzter Affenpathogenität und nicht pathogen für Säuglingsmäuse und ältere Mäuse. Antikörper wurden im Serum Erwachsener und in "pools" von humanem γ -Globulin gefunden. Das gleiche Virus war ursprünglich von SABIN und STEIGMAN selbst in einer früheren Publikation anlässlich einer kleinen Poliomyelitisepidemie in Cincinnati 1947 als ein "poliomyelitis virus of very low virulence" angesehen worden. Hier scheidet also die Laboratoriumskontamination ganz weitgehend aus der Diskussion aus. Die Autoren halten das Virus zwar für einen menschlichen Parasiten, drücken sich aber hinsichtlich der pathogenen Bedeutung beim Menschen auch sehr vorsichtig aus: "The recovery of this unclassified virus and the appearance of specific neutralizing antibodies in convalescence should constitute noteworthy though not compelling evidence of a causal relationship."

Das Virus gehört sicher nicht zur Parapoliomyelitisgruppe. Sein Nachweis zeigt aber trotz aller noch erforderlichen Untersuchungen doch eines ganz sicher: *daß wir — was von uns nun schon mehrfach betont wurde — in der Folgezeit und besonders jetzt nach Entwicklung der Gewebzüchtungsmethode noch mit der Isolierung von weit mehr Viren zu rechnen haben*, und zwar aus verständlichen Gründen zunächst besonders häufig bei Poliomyelitispatienten, weil eben hier am meisten untersucht wird. Es zeigt weiterhin, daß in unklaren Fällen von Isolierungen die „Laboratoriumsinfektion“ keineswegs immer der Weisheit letzter Schluß ist. Mit ihr ist häufig zu rechnen. Das ist gewiß. Wenn aber alles dagegen spricht, kann man nicht auf dieser etwas billigen These beharren, sondern muß weiterforschen.

II. Pseudopoliomyelitis.

1. Entdeckung der Coxsackie-Viren und ihre Beziehungen zu anderen Virusgruppen.

Die Verwendung der Säuglingsmaus als Laboratoriumstier führte 1947 bei Versuchen primär mäusepathogene Poliomyelitisstämme aus Stuhlproben von Patienten mit spinaler Kinderlähmung anzuzüchten, zur Entdeckung einer neuen Virusgruppe durch DALLDORF und SICKLES. Diese Viren erhielten nach dem kleinen Städtchen Coxsackie am unteren Hudson im Staate New York, in dem die Erstisolierung eines solchen Virusstammes gelungen war, den Namen „Coxsackie-Viren“. Sie wurden definiert durch ihre fast ausschließliche Pathogenität für Säuglingsmäuse und -hamster sowie die charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den Versuchstieren, die in schweren zerstörenden Muskelprozessen mit oder ohne begleitende Encephalomalacie und anderen Organläsionen bestehen (DALLDORF, GIFFORD, SICKLES, PLAGER).

Die Untersuchung der ersten beiden von zwei Kindern mit paralytischer Poliomyelitis isolierten Stämme ergab, daß diese Viren in zahlreichen Eigenschaften vor allem hinsichtlich ihrer Größe sowie ihrer Empfindlichkeit gegen physikalische und chemische Einflüsse, den sog. klassischen Poliomyelitisviren glichen. Der Reaktionskontakt der isolierten Erreger mit dem Organismus konnte durch ansteigende Antikörper in der Rekonvaleszenz gesichert werden. Trotzdem war man verständlicherweise nicht ohne weiteres bereit, diese Viren mit einem Krankheitsbild ursächlich zu verbinden, dessen Erreger ja schon 39 Jahre vorher durch LANDSTEINER und POPPER in Wien entdeckt worden war, zumal man in den gleichen Stuhlproben der Kinder bei allerdings erst späterer Prüfung auch klassische, affenpathogene Poliomyelitisstämme fand (DALLDORF). Die Frage nach der Bedeutung dieser Erregergruppe für die Klinik wurde ein brennendes Problem, nachdem es in zahlreichen Ländern der Erde gelungen war, bei recht unterschiedlichen Krankheitsbildern vor allem aus Stuhl, Rachen und Blut der Patienten solche Virusstämme zu züchten, die definitionsgemäß in diese Virusgruppe eingeordnet werden mußten. Hatte man es hier mit zufällig entdeckten, für den Menschen apathogenen Schmarotzern des Ingestionstraktes zu tun oder entsprach der meist außerordentlich charakteristischen Versuchstierkrankung auch ein menschliches, klinisch scharf umrissenes Krankheitsbild? Die Lösung dieser Frage wurde in der Folgezeit noch dadurch erschwert, daß es DALLDORF bald gelang, durch histologische Untersuchungen der Versuchstiere zwei Hauptvirusgruppen A und B zu unterscheiden (DALLDORF, GIFFORD). Die Infektion mit einem A-Stamm verläuft bei der Säuglingsmaus, die klinisch an schweren Lähmungen erkrankt, überraschenderweise nicht mit Läsionen in der Rückenmark, sondern fast ausschließlich unter dem Bilde einer ZENKERSchen Degeneration umfangreicher Skelettmuskelpartien, als deren Folge eine myoglobinerische Nephrose zur Beobachtung kommen kann (GÄDEKE). Das Zentralnervensystem und die übrigen Organe bleiben weitgehend frei von faßbaren feingeweblichen Veränderungen, während das Virus selbst auch im Gehirn sich anreichert. Die A-Stämme sind nach diesen Befunden primär myotrope Viren, für die bisher kein Analogon in der Virusforschung besteht, wenn man von den begleitenden Myopathien bei Infektionen mit Parapoliomyelitisstämmen, Theiler-Viren u. a. (RUSTIGIAN, PAPPENHEIMER, VERLINDE) absieht. Die Lähmungen der Versuchstiere sind also gar nicht neural bedingt, sondern es handelt sich um rein *muskuläre Pseudoparesen*.

Die pathogenen Potenzen der B-Virusinfektionen sind im Gegensatz dazu viel umfangreicher. Man beobachtet je nach Virusstamm und Alter der Versuchstiere verschieden stark ausgeprägt Encephalomalacie, Fett- und Pankreasnekrosen sowie Läsionen in Leber, Milz, Lunge, Herz- und Skelettmuskel. Die meist viel geringer ausgedehnten Veränderungen der quergestreiften Muskulatur sind dabei weniger degenerativer als herdförmig leukocytär entzündlicher Natur.

Innerhalb dieser morphologisch charakterisierten Gruppen finden sich nun noch weitere antigene Unterschiede, die eine immunologische Differenzierung von bereits 12 A- und 4 B-Stämmen erlaubten. Die folgende Tab. 14 gibt einen Überblick über den derzeitigen Stand der Typendifferenzierungen in 3 großen Virusforschungslaboratorien der USA in Albany, Washington und New Haven. Die sich serologisch entsprechenden Virustypen sind nebeneinander angeführt.

Während DALLDORF seine Stämme innerhalb der Gruppen A und B serologisch einordnet, lehnt die MELNICKSche Arbeitsgruppe (GODMAN, BUNTING, MELNICK) dieses Klassifizierungsprinzip ab und bezeichnet die Stämme, um nichts zu präjudizieren, meist nach den Staaten, in denen sie aufgefunden wurden. Die beigegebenen Nummern zeigen an, die wievielte erfolgreiche Isolierung jeweils einen

neuen Typ ergab. So wurden z. B. allein in Texas 5 serologisch differente Stämme gefunden, bei der 1., 12., 13., 14. und 15. Isolierung. HUEBNER, ARMSTRONG, BEEMAN, COLE, BELL, BEIGELMAN, RANSON, PEERS, RISSER, STRONG fanden die meisten Coxsackie-Virusstämme bei Patienten mit Herpangina und wählen daher für diese, soweit sie nicht sofort mit den DALLDORFSchen Stämmen identifiziert werden konnten, die Bezeichnung H₁, H₂ usw. Wir halten es für zweckmäßig, mindestens vorläufig an der DALLDORFSchen Einteilung in eine A- und B-Gruppe festzuhalten, auch wenn nach

Untersuchungen von MELNICK, GODMAN und BUNTING angeblich keine ganz einwandfreie Trennung der beiden Gruppen auf Grund histologischer Kriterien möglich sein soll. Die jeweilige Bezeichnung eines neu isolierten Stammes nach dem Patienten, dem Isolierungsort bzw. der Krankheit muß zu einer nomenklatorischen Begriffsverwirrung führen, die schon jetzt das Studium der amerikanischen Arbeiten über diese Viren sehr erschwert. Wir verwenden in den folgenden Ausführungen darum nur die DALLDORFSchen Stammbezeichnungen. Die MELNICKSchen Stämme Texas 12 und Texas 14, die in der DALLDORFSchen Typenliste noch nicht enthalten sind, werden vorläufig von uns als A₁₁ und A₁₂ bezeichnet werden.

Eine solche Fülle antigener Differenzen bei Viren mit gleichem, eng umschriebenem Wirtsspektrum war in diesem Umfange bisher unbekannt und führte rasch zur Ansicht, daß man es hier mit völlig heterogenen Erregern zu tun habe (KILBOURNE).

Serologische Unterschiede — allerdings nicht in diesem Ausmaß — hatte man seit den Arbeiten von BODIAN, MORGAN, HOWE, KESSEL und PAIT aber auch bei den klassischen Poliomyelitisviren nachweisen können.

Wie bei den Parapoliomyelitisviren stellten sich deshalb, wenn auch in anderer Hinsicht, einer vorläufigen Klassifizierung gewisse Schwierigkeiten entgegen. Wir geben einen Klassifizierungsvorschlag wieder, den DALLDORF auf der schon erwähnten Konferenz der New York Academy of Sciences zur Diskussion gestellt hat, da wir ihn für den gegenwärtig besten und zweckmäßigsten halten.

Einteilungsvorschlag nach DALLDORF.

Familia: Enteroviraceae (diese Viren werden durch den Darm ausgeschieden bei infizierten Kranken und gesunden Keimträgern).

Tribus: Parvovirae: (Kleine Größe, Ätherresistenz, Resistenz gegen physikalisch-chemische Einflüsse).

Genus: *Coxsackie* (Pathogenität für Säuglingsmäuse und -hamster). Subklinische Infektion bei älteren Mäusen möglich, unbeschränkte Haltbarkeit bei -60° und in 50% Glycerin bei 4° C. Ätherresistenz, kein Aktivitätsverlust bei Zimmertemperatur zwischen p_H 4,0—8,0 und für 30 Minuten bei 49° C in physiologischer NaCl-Lösung mit 10% Ochsenbouillon.

Tabelle 14.
Typendifferenzen bei Coxsackie-Virusstämmen.

DALLDORF (Albany)	MELNICK (New Haven)	HUEBNER (Washington)
A ₁	Easton-2	Type 1
A ₂	Type 2 (Fleetwood)	Type 2
A ₃	Type 3 (Olson)	—
A ₄	Texas 1	Type 4
A ₅	Easton 14	H 1
A ₆	Israel 7	H 4
A ₇	Texas 15	—
A ₈	Easton 10	H 2
A ₉	Boston	—
A ₁₀	Alaska 5	H 3
B ₁	Conn. 5	—
B ₂	Ohio 1	—
B ₃	Nancy	—
B ₄	Texas 13	—
—	Texas 12	—
—	Texas 14	—

Gruppe A: Wirte: Mensch. Experimentell: Säuglingsmaus und -hamster, Hühnerembryo (einzelne Stämme).

Geographische Verbreitung: in der ganzen Welt.

Saisonale Verbreitung: Sommer-Herbsterkrankung.

Krankheitsbild beim Menschen: Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerz, Nackensteifheit, oft in Verbindung mit Poliomyelitis oder deren Bild nachahmend. Herpangina oder Pharyngitis mit kleinen herpetiformen Läsionen.

Bei Säuglingsmäusen: myopathische Lähmungen mit raschem Exitus, schwere generalisierte hyaline Nekrose der Skelettmuskulatur, Kreatininurie, Virustiter im Muskel höher als im Gehirn.

Größe: Stämme passieren Filter mit Porengröße von 30 $m\mu$.

Typen: mindestens 10 serologische Typen.

Gruppe B: Wirte: Mensch. Experimentell: Säuglingsmaus und -hamster.

Geographische Verbreitung: in der ganzen Welt.

Saisonale Verbreitung: Sommer-Herbsterkrankung.

Krankheitsbild: Mensch: Oft Fieber, Kopfschmerz und Muskelschmerzen im Brust- oder Bauchbereich (epidemische Pleurodynie oder Myalgia epidemica).

Bei Säuglingsmäusen: Tremor, Ataxie, Paralyse. In der Skelettmuskulatur finden sich lokale oder generalisierte hyaline Nekrosen, im Gehirn Encephalomalacie, in den Fettgewebslagern eine charakteristische Nekrose. Muskel und Gehirn der Tiere enthalten etwa gleiche Virusmengen. Das Pankreas kann bei Säuglings- und Erwachsenenmäusen Nekrosen zeigen.

Typen: Mindestens 3 serologisch verschiedene Typen.

2. Die Coxsackie-Viren und ihre Eigenschaften.

Die Forschungsergebnisse hinsichtlich der von ANDREWES aufgestellten Kriterien sind bei den Coxsackie-, also Pseudopoliomyelitis-Viren reichhaltiger als bei den Parapoliomyelitis-Viren, so daß wir etwas näher auf sie eingehen müssen. So mannigfaltig die klinischen Bilder sind, die durch diese Virusgruppe hervorgerufen werden können, so rechtfertigt sich im Zusammenhang mit einer Abhandlung über „Poliomyelitis-ähnliche“ Krankheiten die Bezeichnung „Pseudopoliomyelitis“ für die Coxsackie-Virusgruppe einfach dadurch, daß diese Viren fast alle, besonders A-paralytische klinische Erscheinungsformen der HEINE-MEDINSCHEN Erkrankung täuschend nachzuahmen vermögen.

a) Morphologie, physikalische Eigenschaften sowie Empfindlichkeit gegen physikalische und chemische Einflüsse.

Die Größenangaben dieser Viren sind je nach angewandter Untersuchungstechnik (Ultrafiltration oder Ultrazentrifugation) bei den einzelnen Autoren etwas abweichend voneinander. QUIGLEY berichtete schon 1949 über erste Versuche mit Elfordmembranen, bei denen das Virus A_1 noch durch 18 $m\mu$ Poren filtriert werden konnte. Er gab danach als wahrscheinliche Virusgröße 6—9 $m\mu$ an. Englische Autoren (HIMMELWEIT, FINDLAY, HOWARD) bestimmten dann mit Gradocolmembranen für denselben Stamm Werte um 15 $m\mu$. 4 serologisch differente Stämme wurden von MELNICK, RHIAN, WARREN, BREESE untersucht. B_1 , B_2 und A_4 waren mit dem Lansing-Stamm des Poliomyelitisvirus größenordnungsmäßig identisch (15—23 $m\mu$ mit Filtrations- und 24—32 $m\mu$ mit Ultrazentrifugationsverfahren), während sich der A_1 -Stamm als kleiner erwies. (Filtration 7—10 $m\mu$, Sedimentation 27 $m\mu$). Bei der Ultrazentrifugation bleibt das Virus bei 18000 Umdrehungen pro Minute noch im Überstand, während es sich bei 36000 Umdrehungen pro Minute im Sediment angereichert hat. QUIGLEY, der 1951 diese Angabe nochmals überprüfte, gibt für die Stämme A_2 , A_3 , A_4 , B_1 und B_2 10—15 $m\mu$ an und betont, daß zwar die Angaben der einzelnen Untersucher etwas voneinander abweichen, daß aber doch die Größe dieser Viren im Bereich der Werte liegt, die für die verschiedenen Poliomyelitisstämme ermittelt wurden.

COFFEY versuchte als erster vergeblich eine elektronenoptische Darstellung, während BRIEFS, BREESE, WARREN, HUEBNER glauben, nach starker Anreicherung (bis auf 10^{-15} MLD₅₀ und Reinigung der Stämme A₂ und A₁₀ im Elektronenmikroskop einheitliche Partikel von etwa 37 m μ erkennen zu können. Kleinere Teilchen fanden sich auch in Kontrollpräparaten aus nicht-infizierten Mäusemuskeln. Der A₂-Stamm zeigte nach Passagen auf Hühnerembryonen dieselben Größenverhältnisse wie im Muskelgewebe infizierter Säuglingsmäuse.

Die Empfindlichkeit dieser Viren gegen Wärme und p_H-Änderungen ist nach Untersuchungen von ROBINSON auffallend gering. Alle untersuchten Stämme (A₁—A₈ und B₁—B₂) überlebten Zimmertemperaturen bei p_H 2,3—9,4 für einen Tag und sogar sieben Tage bei p_H 4,0—8,0. A₂ und B₁ blieben 7 Tage bei p_H 2,3—9,0 infektionstüchtig. A₁ erwies sich als empfindlicher im stark sauren Milieu, während A₈ im stark alkalischen Bereich rascher inaktiviert wurde. Die Viren waren in reiner HCl-Lösung resistenter als in Veronal-Acetat-Puffer bei gleichem p_H.

Die Thermolabilität der 5 Virusstämme war bei fast allen gleich und entsprach ebenso wie die p_H-Empfindlichkeit der Poliomyelitisviren. Bei 53—55° C war nach 30 Minuten die Infektionskraft zerstört. 49° C wurde von allen Stämmen außer A₂ ohne nachweisbaren Titerverlust vertragen. Diese Wärmeresistenz war größer in physiologischer NaCl-Lösung mit 10% Bouillonzusatz als in Aqua destillata. Muskelsuspensionen verhielten sich wie Gehirnsuspensionen. Zu etwas größeren Unterschieden in der Wärmeresistenz dieser Viren kamen STANLEY, DORMAN, HAYES, PONSFORD bei der Untersuchung australischer Coxsackie-Virusstämme. Unterkühlt ist das Virus vor allem in Glycerin sicher jahrelang haltbar. Man hat es auch aus eingefrorenen Stuhlproben noch jahrelang isolieren können. Unsere Vergleichsvirusstämme, die wir von DALLDORF gesandt bekamen, überstanden eine Schiffsreise aus den USA von 3 Wochen und zeigten alle noch volle Virulenz.

Weder Kresol, noch Alkohol, Äther, Lysol (2%), Merthiolate (1:10000) oder die Antibiotica Penicillin, Streptomycin, Chloromycetin, Aureomycin töten das Virus ab. Die Kresolbrühe, in der die Instrumente desinfiziert werden, kann zur Infektionsquelle werden (DALLDORF, STANLEY, DORMAN, HAYES, PONSFORD). SULKIN und WALLIS fanden allerdings bei der Überprüfung der Stämme A₁—A₄ und B₁—B₃, daß der B₂-Stamm im Gegensatz zu allen anderen Coxsackie-Viren ätherempfindlich ist. Dieses Verhalten kann zur Abgrenzung dieses Stammes von den anderen Coxsackie-Stämmen benutzt werden. Da die Aufbereitung der Stuhlproben zur Verimpfung auf Säuglingsmäuse in vielen Laboratorien durch Ätherbehandlung erfolgt, besteht die Möglichkeit, daß dieser Stamm vor dem Nachweis schon zerstört wird. Eine ähnliche Ätherempfindlichkeit zeigen auch die Herpesviren, die ebenfalls sehr gut auf Säuglingsmäusen angehen und die leicht mit Coxsackie-Stämmen verwechselt werden können. Herpesstämme lassen sich aber im Gegensatz zu den Coxsackie-Viren auf Kaninchenhornhaut und erwachsene Mäuse (intracerebral) überimpfen (CURNEN, GODENNE).

Außerordentlich empfindlich sind Coxsackie-Viren gegen Formol. Durch 0,25% Formol werden sie in kürzester Zeit abgetötet (STANLEY, HAYES, DORMAN). Wir benutzen für unsere Desinfektionsmaßnahmen daher nur Lösungen mit Formolzusatz.

b) Wirts-, Gewebs- und Zelltropismus sowie Klinik der Versuchstiererkrankung.

Die Zusammenfassung der Coxsackie-Viren zu einer einheitlichen Virusgruppe beruht fast ausschließlich auf ihrer selektiven Pathogenität für Säuglingsmäuse und -hamster. Mit A-Stämmen können diese Tiere meist bis zum 12. Lebenstag infiziert werden. Die Empfänglichkeit wechselt allerdings von Wurf zu Wurf etwas, so daß empfohlen wurde, je 2 Würfe für einen Isolierungsversuch anzusetzen (SULKIN, SCHWAB, WALLIS). Die Inkubationszeit, die meist 2—3 Tage beträgt, wird dabei mit dem Alter der Tiere etwas länger (DALLDORF, SICKLES, PLAGER, GIFFORD). Die mit A-Viren infizierten Säuglingsmäuse zeigen Freßunlust, allgemeine Schwäche, Wachstumsstillstand und schließlich zunehmende Bewegungsunfähigkeit, die meist damit beginnt, daß die hinteren Extremitäten nur noch mit Mühe bewegt werden können. Die Endstadien sind durch eine totale Paralyse mit Schnappatmung und Cyanose charakterisiert. BEEMAN, HUEBNER und COLE haben darauf aufmerksam gemacht, daß sich das klinische Bild der A₁-Infektion etwas von der der übrigen A-Stämme unterscheidet. Das A₁-Virus scheint ja auch kleiner zu sein als die übrigen (s. Abschnitt III, 1). Die Mäuse zeigen statt schlaffer Lähmungen mehr solche spastischer Natur, obwohl sich histologisch keine zentralnervösen Veränderungen finden lassen. Allerdings sind die Muskelläsionen weniger ausgedehnt und mehr herdförmig als bei den anderen A-Stämmen. Gelegentlich entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Abdominalhernie, die auch wir beobachten konnten (LÉPINE, SAUTTER, REINIÉ). Bei der Sektion findet man dann meist eine maximal gefüllte Harnblase.

Außer weißen Säuglingsmäusen lassen sich auch solche der *Mus arvalis* (DORN, KELLER), der Wühlmaus (CHEEVER, DANIELS, FREEMAN) und eines nordafrikanischen Nagers (*meriones*)

shawi) leicht infizieren (LÉPINE, CHAUMONT, BLUSSON). Bei letzterer Tiergattung gelangen mit einem in Frankreich isolierten A-Stamm auch noch tödliche Infektionen bei bis zu einem Monat alten Tieren, während Säuglingsmäuse der Baumwollratte (*Sigmodon hispidus hispidus*) unempfindlich waren. BERGER, FREUDENBERG und ROULET konnten zeigen, daß man auch bei Säuglingsratten allerdings diskrete Muskelläsionen finden kann, ohne daß diese Tiere aber der Infektion erliegen. Inapparente Coxsackie-A-Infektionen bei neugeborenen Meerschweinchen, die keinerlei histologisch faßbare Veränderungen der Skelettmuskulatur zeigten, konnten GÄDEKE und WALTENBERGER durch typische Verschiebungen im Na-K-Gehalt der Muskulatur dieser Tiere, die denen der kranken Säuglingsmäuse entsprechen, nachweisen. Die Infektion der Säuglingsmäuse mit A-Viren gelingt intranasal, oral, subcutan, intracutan, intraperitoneal, intravenös und intracerebral (KAPLAN, MELNICK). Ja, selbst bei Infektionen des Muttertieres tritt das Virus diaplacentar auf die Feten über (BERGER, ROULET). Auf die histologischen Veränderungen nach A-Virus-Infektionen soll hier nicht näher eingegangen werden. Sie haben eine eingehende Darstellung durch GÄDEKE aus unserer Klinik gefunden.

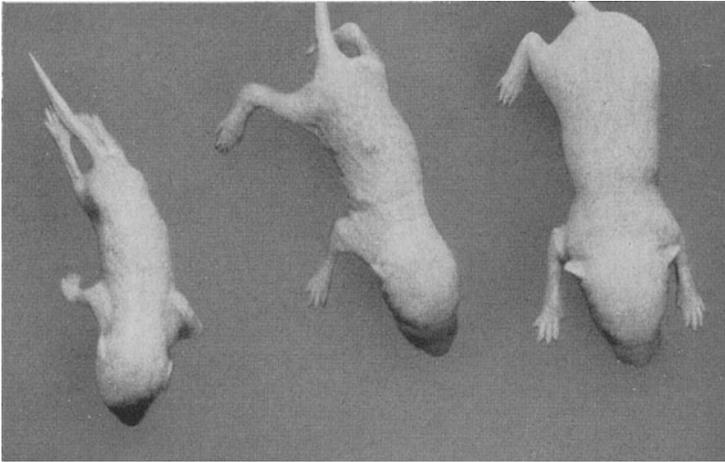


Abb. 8. Mit Coxsackie A-Viren infizierte Säuglingsmäuse.

Während die A-Stämme trotz verschiedenster serologischer Differenzen histologisch ein recht einheitliches Bild bieten, ist dies bei den B-Viren, wie schon erwähnt, nicht der Fall. Die Inkubationszeit ist nach Infektion mit B-Stämmen meist länger als bei den A-Viren. Das klinische Bild der experimentellen Infektionen ist wiederum recht charakteristisch und besteht in Unruhezuständen, erhöhter Irritabilität, Krämpfen, Torsionsdystonien, Rollbewegungen, gelegentlich auch Strecklähmungen, Dauerspasmus und auch schlaffen Paralyse. Es ist im ganzen also durch die schweren cerebralen Veränderungen bedingt.

Einige B-Stämme lassen sich nur auf 1—2 Tage alte Säuglingsmäuse übertragen (CHEEVER, DANIELS, FREEMAN), während andere selbst noch für einen Monat alte und ältere Tiere eine geringe Pathogenität besitzen. Der bei der Infektion erreichte Virustiter im Tier ist bei B-Stämmen niedriger (10^{-2} — 10^{-4}) als bei A-Viren (10^{-5} — 10^{-7}). Die Isolierung von B-Stämmen ist daher viel schwieriger als die der A-Viren. Dies ist von grundsätzlicher Bedeutung, da man bei den offenbar nicht ganz seltenen Doppelinfektionen mit A- und B-Viren meist nur die A-Stämme anzüchtet, während sich die B-Viren dem Nachweis entziehen (HUEBNER, RISSER, BELL, BEEMAN, BEIGELMAN, STRONG).

HOWES fand bei einem Vergleich eines in Australien isolierten B-Stammes mit dem B₁-Virus, daß vom 1.—8. Lebenstag ein rasches Absinken des Letaleffektes (LD_{50}) und der Infektionskraft (ID_{50}), gemessen am Auftreten von Pankreasnekrosen bei den Versuchstieren, eintritt. Vom 8.—11. Lebenstag sinkt die LD_{50} weiter ab, die ID_{50} aber steigt wieder an. Vom 11.—13. Tag wird plötzlich auch der Letaleffekt wieder deutlicher, und in der 3.—4. Woche erreichen ID_{50} und LD_{50} ein neues Maximum, um dann langsam wieder abzusinken.

Die Möglichkeit einer klaren histologischen Abgrenzung der A-Stämme von den B-Viren wird von der Arbeitsgruppe um MELNICK bestritten, da z. B. der B₂-Stamm (Nancy) kaum von einem rein myopathischen Virusstamm unterscheidbar ist und auch bei A-Virus-Infektionen Myokardveränderungen sich finden. Bei diesem Einwand muß, wie dies DALLDORF schon gezeigt hat, berücksichtigt werden, daß sehr häufig Doppelinfektionen mit A und B vorliegen.

Von besonderem Interesse ist, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen vor allem bei den B-Viren je nach Alter, Tiere, Virustiter und Inoculationsweise außerordentlich stark wechseln können (MELNICK, PAPPENHEIMER, DANIELS, CHEEVER, WELLER). Selbst bei serologisch ganz einheitlichen Stämmen, wie z. B. bei dem DALLDORFSCHEN B₁- und dem MELNICKSCHEN Conn. 5-Stamm, findet sich ein völlig verschiedenes Verhalten im Tierversuch. Es scheint, daß hier das Auftreten bestimmter histologischer Veränderungen von der Übertragungsart der Viren bestimmt wird. So kann die Fähigkeit, Pankreasnekrosen zu erzeugen (PAPPENHEIMER, KUNZ, RICHARDSON) bei intracerebralen Viruspassagen unwiederbringlich verlorengehen (DALLDORF, GIFFORD). Ähnliche Beobachtungen konnten JUNGBLUT u. STEENBERG bei den zur gleichen Familie gehörenden Parapoliomyelitis-Viren machen, bei denen rein neurotrophe bzw. vorwiegend viscerotrope, serologisch aber ganz einheitliche Stämme herauszuchtbar sind. Es sind dies eindrucksvolle Beispiele der auch bei anderen Viren beobachteten starken Anpassungsfähigkeit dieser kleinsten Krankheitserreger.

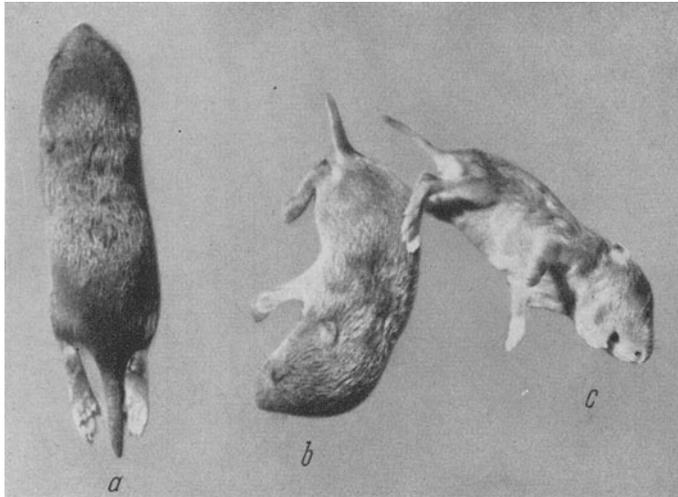


Abb. 9. Mit Coxsackie B-Viren infizierte Säuglingsmäuse (*Mus arvalis*). *a* Streckklähmung der hinteren Extremitäten; *b* Torsionsdystonien; *c* totes Tier.

Die so charakteristische Einschränkung der Pathogenität auf Säuglingsmäuse wurde durchbrochen, als KILBOURNE und HORSFALL durch vorherige Cortisonapplikation den Conn. 5-Stamm (B₁) auf erwachsene Mäuse übertragen konnten. Es gelang dann KUNZ, RICHARDSON u. PAPPENHEIMER zu zeigen, daß die Mütter von Säuglingsmäusen, die mit dem Conn. 5-Stamm infiziert waren, auch ohne vorherige Cortisongaben krank wurden und Nekrosen in Pankreas und Leber aufwiesen. Diese Erhöhung der Pathogenität verschiedener Coxsackie-Viren durch vorherige Cortisonbehandlung der Versuchstiere (FINDLAY, HOWARD), die wir bei Nachprüfung an unseren Stämmen ebenso wie andere Autoren (DALLDORF, GIFFORD, HORSTMANN, HOWES) nicht reproduzieren konnten, veranlaßte SULKIN, WALLIS, DONALDSON sogar zu einem Versuch, dieses Verhalten zur Differenzierung verschiedener Coxsackie-Stämme auszunutzen. Eine nennenswerte Anpassung an 15 g schwere Mäuse gelang unter solchen Bedingungen nur mit dem B₁- und B₃-Virus, die bei diesen Tieren nach Cortisonbehandlung ohne Schwierigkeiten in Passagen gehalten werden konnten, wobei aber keine Adaptation auf nicht vorherbehandelte 15 g schwere Tiere eintrat. BERGER und ROULET beobachteten schließlich, daß Muttertiere, die subcutan mit A₁- oder B₁-Viren infiziert wurden, an einer Encephalitis zugrunde gingen, während ihre Jungen ebenfalls infiziert waren, aber fast ausschließlich Muskelläsionen boten. Das Virus war also in der Schwangerschaft auf die Frucht übertragen worden. Wir selbst konnten diesen Befund bei unseren Stämmen nicht erheben.

Außer Nagern wurden vor allem Affen in Analogie zu den klassischen Poliomyelitisviren zu Versuchen mit Coxsackie-Viren herangezogen. Studien an Schimpansen und Cynomolgen ergaben meist subklinisch verlaufende Infektionen, bei denen aber das Virus aus Stuhl, Blut und Gehirn der Tiere isoliert werden konnte (HORSTMANN) und typische Antikörperanstiege auftraten. Gelegentlich wurde dabei bei Cynomolgen nach 5—10 Tagen Fieber beobachtet, das 2—5 Tage lang anhielt (MELNICK, LEDINKO). Bei Rhesusaffen und Cercopitheken ging die Infektion nicht an. MELNICK hat daher bei Schimpansen seine wichtigen Versuche über die

pathogenetischen Vorgänge bei der Coxsackie-Virusinfektion durchgeführt, auf die wir im Abschnitt II, 8 noch zurückkommen müssen. Aus immunologischen Studien an frisch aus Afrika importierten Affen geht hervor, daß diese Tiere offenbar auch unter natürlichen Bedingungen mit solchen Coxsackie-Viren infiziert werden können, da man Antikörper z. B. gegen den Stamm A₁ in ihrem Serum fand (MELNICK, KAPLAN, KRAFFT).

DEAN untersuchte die Empfänglichkeit von Kälbern, Schafen, Schweinen, Hunden und Katzen auf intracerebrale und intraperitoneale Infektion mit A- und B-Stämmen. Die Tiere erkrankten nicht, zeigten aber am 14. Tag nach der Infektion Antikörper gegen den homologen Virusstamm, wobei die Antikörperbildung gegen A-Stämme ausgeprägter war als gegen die B-Viren. Auch in Seren von Wildkaninchen konnten zufällig Antikörper gefunden werden (MORRIS).

Die Tatsache, daß man schon frühzeitig Coxsackie-Viren in Haus-, Fleisch- und Schmeißfliegen (*Musca domestica*, *phaenicia sericata* und *palescens*, *sarcophagula* und *sarcophaga*) isolieren konnte (MELNICK, SHAW, CURNEN), gab Veranlassung, zu prüfen, ob diese Viren sich auch in diesen Insekten, die evtl. als Vektoren eine epidemiologische Bedeutung haben, vermehren. MELNICK und PENNER fanden bei Experimenten an *phormia regina*, *phaenicia sericata* und *musca domestica*, daß diese Fliegen zwar als Überträger fungieren können, daß aber kein Anhaltspunkt für eine Vermehrung der Viren im Insekt sich findet. Tatsächlich ließen sich diese Erreger durch infizierte Rattenflöhe (*Liponyssus Bacoti*) übertragen (SCHWAB, ALLEN, SULKIN). Küchenschaben (*periplaneta americana*) schieden das Virus nach einmaliger Fütterung 15 Tage lang aus (FISCHER, SYVERTON). Fast dieselben Beobachtungen waren auch mit dem Lansing-Stamm der Poliomyelitis gemacht worden (HURBLUT).

Verschiedene Versuche, Coxsackie-Viren auf Hühnerembryonen anzuzüchten, verliefen erfolgreich (BRIEFS, BREESE, WARREN, HUEBNER). HUEBNER, RANSON, BEEMAN konnten schon 1950 den A₂-Stamm bei Dottersackbeimpfung über 10 Passagen führen. Das Virus reicherte sich dabei im Embryo in hohem Titer an (10⁻⁷). SHAW fand dann, daß außer A₂ auch A₁ sich leicht auf Eiern halten läßt. GODENNE und CURNEN prüften schließlich 16 antigendifferente Coxsackie-Stämme und fanden, daß beimpfte Chorioallantoismembranen der Stämme A₁—A₅, A₈, A₁₀, A₁₂ nach einer Eipassage noch infektiös waren, von A₂, A₃, A₅, A₈ und A₁₀ noch nach 3 Passagen und nur von A₈ auch noch nach 5 Passagen. Da nur auf die Eihaut geimpft wurde, läßt sich aus diesen Versuchen nichts über die optimale Infektionsart des Hühnerembryos aussagen. Aus den Experimenten wird geschlossen, daß zumindest der A₈-Stamm sich auf der Chorioallantoismembran vermehrt hat.

Auch in Gewebskulturen lassen sich einige Coxsackie-Viren zur Vermehrung bringen. SLATER u. SYVERTON führten einen eigenen A-Stamm (A₄) über 24 Passagen auf embryonalem Mäusegewebe. SHAW konnte auf Gewebe von Hühnerembryonen in Simms-Lösung die Stämme A₂ und A₁ über 8 Passagen züchten, während A₁, A₅, A₈ nicht wuchsen. Der B₁-Stamm läßt sich nach Angaben von STULBERG, SCHAPIRA, EIDAM in Fibroblastenkulturen am Leben erhalten und durch den von der Züchtung der klassischen Poliomyelitisstämme bekannten cytolytischen Effekt (ENDERS) erkennen. Auch auf embryonalen und reifen menschlichen Geweben (Hautmuskel) sowie auf Kulturen aus unreifen Affenhoden gelangen schon Züchtungsversuche von A-Stämmen (RIORDAN, LEDINKO, MELNICK, ENDERS, ROBBINS, WELLER, FLORENTINO, STODDARD). Allerdings scheinen nur einzelne Stämme die Fähigkeit zu besitzen, sich in roller tube-Kulturen zu vermehren (RIORDAN, LEDINKO, MELNICK). Da man zur Isolierung von Poliomyelitisviren neuerdings in großem Umfange die Gewebeskultur einsetzt, wundert es nicht, daß man bei dieser Gelegenheit auch schon Coxsackie-Virusstämme direkt aus Stuhlproben von kranken Patienten auf solchen Nährböden anzüchten konnte (LEDINKO, RIORDAN, MELNICK). Diese Methode scheint sogar nach neuen Erfahrungen gelegentlich dem Tierversuch an der Säuglingsmaus überlegen zu sein, da es schon gelang, aus Untersuchungsmaterial Coxsackie-Viren auf Gewebskulturen zur Vermehrung zu bringen, die erst im Anschluß an solche Passagen eine Pathogenität für Säuglingsmäuse erwarben (RIORDAN, LEDINKO, MELNICK, ROBBINS, ENDERS, WELLER, FLORENTINO).

c) Atypische Coxsackie-Viren.

Die ursprüngliche Definition der Coxsackie-Viren durch ihr selektives Wirtsspektrum und die Erzeugung myositischer oder myodegenerativer Muskelprozesse bei den Säuglingsmäusen (DALLDORF) erwies sich bald als zu eng, als PAPPENHEIMER, DANIELS, CHEEVER, WELLER Stämme histologisch untersuchten, die ebenfalls nur auf Säuglingsnagern angingen, bei denen aber keinerlei Muskelprozesse nachweisbar waren. Einen ähnlichen Virustyp isolierten HODES, ZEPP, FLORMAN aus Stuhlproben von 8 Kindern mit Diarrhoe nach Blindpassagen. Dieses Virus ließ sich nur im Gehirn, aber nicht im Muskel nachweisen und machte bei bis zu 17 Tage alten Tieren lediglich cerebrale Veränderungen. Da weder in γ -Globulinkonserven noch im Rekonvaleszentenserum der Kinder Antikörper nachweisbar waren, ließ sich nicht sicher entscheiden, ob es sich wirklich um ein menschenpathogenes Virus oder um ein autochthones Mäusevirus handelte.

Bei einer Encephalitisepidemie im Raume von Sidney in Australien gelang STANLEY, PONSFORD, DORMAN der Nachweis eines sehr gering virulenten, serologisch aber einheitlichen Virus aus 11 Stuhlproben. Auch dieser Stamm verursachte bei den Säuglingsmäusen lediglich im Zentralnervensystem Veränderungen im Sinne einer diffusen Encephalitis mit Hämorrhagien, fokalen Nekrosen und perivaskulären Infiltraten. Der im Gehirn erreichte Virustiter lag auffallend nieder (10^{-2}). Die Patienten zeigten im Anschluß an die Infektion alle einen typischen Antikörperanstieg gegen diesen Virusstamm. Über 48 Stunden alte Mäuse ließen sich nur noch schwer infizieren. Auf erwachsenen Mäusen und Affen ging das Virus nicht an. Versuche, aus den gleichen Stuhlproben durch intracerebrale Verimpfung von Ultrazentrifugensedimenten ein klassisches Poliomyelitisvirus zu züchten, schlugen fehl. Die Autoren möchten diesen Virusstamm von der A- und B-Gruppe als eigene C-Gruppe abtrennen.

Von größtem Interesse war schließlich die Entdeckung eines Virus durch dieselben australischen Autoren (STANLEY, DORMAN), das sowohl bei Affen wie bei Säuglingsmäusen, nicht aber bei erwachsenen Mäusen eine typische klinische und histologische „Poliomyelitis“ erzeugte. Das Virus wurde aus Gehirn und Rückenmark eines an einer typischen Poliomyelitis gestorbenen Kindes isoliert. Es scheint sich hier um ein Bindeglied zwischen echten Poliomyelitis- und Coxsackie-Viren zu handeln. Diese Beobachtung ist für die Zuordnung der beiden Virusgruppen zu einer einheitlichen Virusfamilie von größter Bedeutung.

d) Interferenzerscheinungen bei Coxsackie-Viren.

Das gleichzeitige Vorkommen von Coxsackie-Viren zusammen mit Poliomyelitisstämmen, wie es schon bei den ersten Isolierungen durch DALLDORF und SICKLES und später vor allem von MELNICK, KAPLAN, ZABIN, CONTRERAS, LARKUM beobachtet worden war, ließ den Gedanken aufkommen, daß diese beiden Erreger sich im Ablauf der Infektion gegenseitig beeinflussen könnten. DALLDORF selbst lag diese Annahme besonders nahe, da er erstmals 1938 ein solches Phänomen bei Doppelinfektionen zwischen dem Virus der lymphocytären Choriomeningitis und einen Poliomyelitisstamm bei Affenversuchen beobachtet hatte (DALLDORF, DOUGLASS, ROBINSON). Er bezeichnete die festgestellte gegenseitige Abschwächung der Infektionen als „sparing effect“, der mit Immunität im eigentlichen Sinne nichts zu tun hat, sondern offenbar einen neuen Schutzmechanismus auf dem Gebiet der Viruskrankheiten darstellt. Wir selbst haben in einer Übersichtsarbeit (VIVELL) diese vor allem bei Viren beobachteten gegenseitigen Beeinflussungen, die sowohl zu einer Abschwächung oder Aufhebung wie zu einer Steigerung der Infektionskraft führen können, zusammengestellt und die Möglichkeiten ihrer Deutung diskutiert, sowie einen eigenen experimentellen Beitrag zu dieser Frage geleistet (VIVELL). Es soll daher nur auf die hier interessierenden Arbeiten verwiesen werden. Es gelang auch tatsächlich DALLDORF bei bestimmter Versuchsanordnung an Säuglingsmäusen einen solchen Interferenzeffekt zu demonstrieren, wobei eine tödliche Coxsackie-B₁-Infektion und eine nachfolgende ebenfalls tödliche Infektion mit dem Poliomyelitisvirus Lansing sich gegenseitig aufheben können, so daß ein Teil der Tiere überlebt. In einer ähnlichen Versuchsanordnung mit einem A-Stamm konnten SULKIN und MANIRE sowie LEVADITI und VAISMAN diesen Befund bestätigen. Gleichsinnige Versuche an Affen verliefen dagegen ergebnislos (ADAMS, BOAK, CARPENTER, FRENCH, KLEIN, PRESSMAN, SMITH, HOWITT, NICHOLS, MELNICK, KAPLAN, LEDINKO, KRAFT), bzw. ergaben unklare Resultate, die je nach verwendetem Poliomyelitisstamm positiv oder negativ ausfielen (STANLEY). Die ausgedehnten Untersuchungen von LEVADITI, VAISMAN, HENRY-EVENO, DUNOYER in Paris waren fast ausschließlich der Frage der Doppelinfektionen gewidmet. Sie fanden eine teilweise oder völlige Symbiose (ungestörte Entwicklung nebeneinander) zwischen dem B₁-Stamm und dem Tollwutvirus fixe bzw. Straßenvirus, einem neurotrophen Maul- und Klauenseuchestamm, dem louping ill-Virus, dem Virus des Lymphogranuloma inguinale, dem Theiler-Virus der Mäuseencephalitis, dem Herpes-Virus, einem Virustumor der Maus und Recurrens Spirochaeten Borrelia Duttoni, während dagegen das Virus der Pferdeencephalitis (Oststamm) rasch von der Coxsackie-Virus B-Infektion unterdrückt wurde. Wir werden bei der Besprechung epidemiologischer Fragen auf die im Zusammenhang mit Coxsackie-Virusinfektionen beobachteten Interferenzerscheinungen zurückkommen müssen.

3. Bisherige Erfahrungen bei Coxsackie-Virusisolierungen.

a) In den Vereinigten Staaten.

Die Absicht, primär murine Poliomyelitisstämme aus Stuhlproben von Patienten mit spinaler Kinderlähmung zu isolieren, hatte 1947 zur Entdeckung der Coxsackie-Viren aus dem Stuhl von 2 Kindern geführt (DALLDORF, SICKLES, PLAGER, GIFFORD). Es war daher verständlich, daß man bei weiteren Isolierungsversuchen

vor allem von Patienten mit paralytischer und aparalytischer Poliomyelitis ausging. Im Jahre 1948 isolierten DALLDORF und SICKLES bei Untersuchungen von Stuhlproben aus verschiedensten Teilen des Staates New York außer einigen A-Viren 8mal einen neuen, serologisch einheitlichen Stamm, der sich im Tierversuch deutlich von den A-Viren unterschied (B_1). Es fiel damals schon auf, daß keiner der Patienten, die diesen Virusstamm beherbergten, gelähmt war, wenngleich bei vielen die klinische Diagnose einer aparalytischen Poliomyelitis gestellt wurde. MELNICK, LEDINKO, KAPLAN, KRAFT machten bei ihren ausgedehnten virologischen Studien in diesem Jahre dann die Erfahrung, daß bei paralytischen Poliomyelitiden meist keine Coxsackie-Viren sich fanden, dagegen bei aparalytischen Fällen, Patienten mit „Sommergrippe“ oder „Fieber unbekannter Ursache“. Sie beobachteten damals schon die ersten Laboratoriumsinfektionen, die unter dem Bilde einer leichten fieberhaften Erkrankung mit Nackensteifigkeit verliefen. Bei Untersuchungen eingefrorener Stuhlproben aus früheren Poliomyelitisepidemien konnten sie einen A_{12} -Stamm vom Jahre 1942 aus Texas und einen A_4 -Stamm von 1943 aus Connecticut nachweisen, während Stuhlproben aus New York von 1944 und Los Angeles 1948 keine Coxsackie-Viren, aber klassische Poliomyelitisstämme ergaben. *Gleichzeitiges Vorkommen von Coxsackie- und Poliomyelitisviren* beim gleichen Patienten wiesen dieselben Autoren bei aparalytischen Poliomyelitiden von Ohio aus dem Jahre 1947 (MELNICK, LEDINKO, KAPLAN, KRAFT) und bei paralytischen Fällen aus Nord-Carolina 1948 nach (LAWSON). Auch in Abwässern und Fliegen verschiedener Städte in Connecticut und Nord-Carolina fanden sich Coxsackie-Viren, wobei manchmal im einheitlichen Untersuchungsgut gleichzeitig mehrere Typen vorhanden waren (MELNICK).

Ein besonderes Interesse erweckten schließlich Beobachtungen der gleichen Arbeitsgruppe im Jahre 1948 beim Studium einer Epidemie mit aparalytischer und paralytischer Poliomyelitis in Connecticut und Rhode Island (CURNEN, SHAW, MELNICK). Alle untersuchten Patienten zeigten eine *Liquorpleocytose*. Es wurde kein Todesfall berichtet. Die meisten aparalytischen Fälle traten im August auf, während die paralytischen mehr im September und Oktober beobachtet wurden. 13 der aparalytischen Fälle beherbergten das Virus, während es bei den paralytischen Patienten nicht gefunden werden konnte. Im Laufe dieser Untersuchung wurde von einem 14jährigen Knaben, der klinisch neben einer abakteriellen Meningitis das Bild einer typischen *Pleurodynie* bot, ein Coxsackie B-Stamm isoliert, der dann zu 6 Laboratoriumsinfektionen führte, von denen 4 ebenfalls unter dem typischen Bild der *Myalgia epidemica* verliefen (CURNEN, SHAW, MELNICK). Spätere Untersuchungen ergaben, daß es sich um einen B_1 -Stamm handelte, der offenbar im Jahre 1948 in den New England-Staaten und in New York weit verbreitet war. Im gleichen Sommer beschrieb auch KILBOURNE im Rockefeller Hospital in New York eine Erkrankung bei 7 Ärzten, die ebenfalls durch außerordentlich heftige Muskelschmerzen bei leicht fieberhaftem Verlauf charakterisiert war. Auch hierbei wurde ein B_1 -Stamm isoliert. Das gleiche Virus war auch schon 1947 bei einer *Pleurodynie*-Epidemie in Massachusetts von WELLER, ENDERS, BUCKINGHAM, FINN gefunden worden.

Diese Untersuchungen wurden in den folgenden Jahren in den USA vielfach bestätigt, wobei sich meist bei *Pleurodynie*-fällen B-Viren fanden, während man bei unklaren fieberhaften Erkrankungen, aseptischen Meningitiden und paralytischen Poliomyelitispatienten meist A-Viren isolierte (BOAK, KLAUSMANN, WARD, CARPENTER, CHEEVER, DANIELS, FREEMAN, FARMER, MANIRE, SULKIN, FINN, WELLER, MORGAN, HOWITT, JAWORSKI, WEST, ENDERS, PAPPENHEIMER und BUCKINGHAM).

Das Jahr 1949 ergab bei den systematisch fortgeführten Untersuchungen wiederum neue Gesichtspunkte zur Frage der pathogenen Bedeutung dieser Virusstämme. DALLDORF und GIFFORD konnten verschiedentlich bei schweren paralytischen Patienten aus Long Island den A₁-Stamm neben anderen A-Viren finden. Bei ausgedehnten Untersuchungen einer besonders schwer verlaufenden Poliomyelitisepidemie in Pennsylvania und New York durch MELNICK, KAPLAN, ZABIN, CONTRERAS, LARKUM ließen sich bei mehr als der Hälfte der 72 im akuten Krankheitsstadium untersuchten Fälle sowohl Poliomyelitisviren (54 Stämme) wie auch Coxsackie-Viren (52 Stämme) nachweisen (CURNEN, MELNICK, ZABIN, KAPLAN, CONTRERAS, LARKUM). Bei 40 Patienten fanden sich *beide Viren* gemeinsam im Stuhl. Die große Mehrzahl der hierbei isolierten Coxsackie-Viren gehörte dem A₁-Typ an. Es wurde daraus geschlossen, daß eine Doppelinfektion mit einem A₁-Typ einen schwereren Verlauf der Poliomyelitis bedingen kann (DALLDORF).

Durch die Studien von HUEBNER, ARMSTRONG, BEEMAN, COLE, die 1949 begannen, wurde die Aufmerksamkeit noch auf ein weiteres Krankheitsbild gelenkt. Es gelang diesen Autoren bei vielen Patienten in Maryland, die an einer grippeähnlichen fieberhaften Krankheit mit Kopfschmerzen, Halsweh, leichter Nackensteifigkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen litten, meist Viren der Gruppe A₂ zu isolieren. Zu der Zeit, als diese Untersuchungen liefen, trat kein einziger Fall von Poliomyelitis oder aseptischer Meningitis auf. In einer Reihe von Fällen ließ sich das Virus auch bei ganz gesunden Personen, vor allem solchen, die Kontakt mit den Erkrankten hatten, finden.

Die von diesen Autoren vor allem in dem Washingtoner Vorort Parkwood systematisch fortgeführten Untersuchungen führten während einer dort herrschenden typischen Herpangina-Epidemie 1950 dazu, daß in diesem Krankheitsbild eine der klinischen Manifestationen einer Coxsackie-A-Infektion (COLE, BELL, BEEMAN, HUEBNER, BEIGELMAN, PEERS) erkannt wurde. Wiederum waren keine Fälle von Poliomyelitis und anderen zentralnervösen Erkrankungen beobachtet worden. Bei der Epidemie 1949 hatte es sich offenbar schon um einen Herpangina-Ausbruch gehandelt. Bei 99 virologisch untersuchten Patienten mit Herpangina fanden sie 85 mal das Virus (85 %) im Rachen und Stuhl. Personen mit direktem Kontakt zu den Erkrankten waren zu 60 % infiziert, Familienangehörige zu 40 %. Die übrigen untersuchten Kontrollpersonen der gleichen Ortschaft schieden nur in 3,5 % das Virus im Stuhl aus. Diese statistisch auswertbaren Ergebnisse lieferten erstmals einen fast sicheren Beweis für die ätiologische Bedeutung der Coxsackie-Viren für das Krankheitsbild der Herpangina. Auffallend war allerdings, daß nicht weniger als 6 serologisch differente A-Stämme bei diesem einheitlichen Krankheitsausbruch isoliert wurden (A₂, A₄, A₅, A₆, A₈, A₁₀). Mehrmals gelang den Autoren sogar die Isolierung zweier verschiedener A-Typen und später auch von A- und B-Viren aus der gleichen Stuhlprobe eines Patienten (BEEMAN, PAROTT, COLE, HUEBNER, RISSER, BELL, BEIGELMAN, STRONG). Diese Untersuchungsergebnisse wurden später verschiedentlich in den USA bestätigt (DAVID, LEAVITT, HOWITT, KRAVIS, HUMMELER, SIGEL, PARROT, ROSS, BURKE, RICE).

Die folgende Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die bisherigen Erfahrungen bei Virusisolierungen in den USA. Es geht daraus hervor, daß man in fast allen Staaten Coxsackie-Stämme isolieren konnte, wobei die klinischen Erscheinungen bei den Patienten das beschriebene bunte Bild boten. Die einzelnen Autoren sind nach den Virusforschungslaboratorien, in denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, gruppiert.

b) In anderen Ländern außer den USA und Deutschland.

Nach den Erfahrungen, die man mit den Poliomyelitis-Viren gemacht hatte (PAUL), war es nicht verwunderlich, daß auch die Coxsackie-Viren bald in zahlreichen Ländern nachgewiesen werden konnten, wenn man nur mit geeigneten Methoden nach ihnen suchte.

Man fand sie oder Antikörper in menschlichen Seren bis jetzt außer in den USA in Kanada (ARMSTRONG, WILSON, McLEAN, SILVERTHORNE, CLARK, RHODES, KNOWLES, RITCHIE, DONOHUE, SHIMADA, GOODFELLOW, ROY, ANGLIN, McKENDRYA), Australien (ATKINSON, DINEEN, ROBERTSON, HOWES, STANLEY, DORMAN, HAYES), Israel (BERNKOPF), Cuba (RAMIREZ), auf Island (THORDARSON), in Holland (CREFFELD, SCHAEFFER, VERLINDE, VAN TONGEREN), Frankreich (DESSE, LÉPINE, SAUTTER, THIEFFRY, REINÉ, MARTIN, SUREAU, MENUT, PELTIER, VIALARD, AUBERTIN), England (BROWN, LIDDLE, O'H. TOBIN, BURY, FINDLAY, HOWARD, FORRESTER, GALPINE, MACRAE, GEFFEN, KENYON, DODDS, SYLVESTER), Belgien (RONSE), Ungarn (IVANOVICS, PINTER), der Schweiz (CHRISTEN, FREUDENBERG, ROULET, NICOLE, THÉLIN, WIRTH), Finnland (OKER-BLOM, NIKKILÄ), Dänemark (VON MAGNUS), Schweden (DAHLSTROM, GABINUS, GARD, JOHNSSON, PÖLDRE, AGREN, WALLGREN), bei den Eskimos Alaskas (BANKER, MELNICK), bei Bantunegern in Südafrika (MEASROCH, GEAR, FAERBER) und der eingeborenen Bevölkerung Ägyptens (MELNICK, AGREN). Wiederum waren es im wesentlichen die gleichen Krankheitsbilder, wie bei den Beobachtungen aus den USA, nämlich paralytische und aparytische Poliomyelitis. Bornholm-Erkrankungen, aber auch auffallend häufig Encephaliden und Guillain-Barré-Syndrome.

Tabelle 15. Übersicht über die bisherigen Coxsackie-Virusisolationen in den USA.

Autoren	Krankheitsbild	Staat	Jahr	Isol. Stämme
1. DALLDORF, SICKLES, GIFFORD u. a.	paralyt. u. aparyt. Poliomyelitis, asept. Meningitis, fieberh. Infekt.	meist Staaten des Mittelatlantik	1947 u. folg.	A ₁₋₃ , 6-10 B ₁ u. B ₄
2. MELNICK, SHAW, CONTRERAS, CURNEN, LAWSON	Sommergrippe, fieberhafter Infekt. Paralyt. u. aparyt. Poliomyel., encephalitis-ähnliche Syndrome, asept. Meningitis, Pleurodynie	meist New-Engl.-Staaten aber auch Nord-Carolina, Ohio, Texas, New York, Pennsylv., Virginia, Kansas, Arizona, Michigan	1947 u. folg.	A ₁ -A ₁₂ B ₁ -B ₄
3. CHEEVER, FINN, WELLER, PAPPENHEIMER u. a.	aparytische Poliomyelitis, Pleurodynie	Connecticut, Massachusetts	1947/49	A und B-Stämme (B ₁ u. B ₁)
4. HOWITT, WEBB, DAVID u. a.	3Tage Fieber, Herpangina, Poliomyelitis, Encephalitis, Grippe-ähnliche Erkrankungen	Alabama, Colorado, Delaware, Georgia, Oklahoma, Süddakota, Tennessee	1948 u. folg.	A ₁ -A ₂ , A ₄ -A ₅
5. KILBOURNE	Pleurodynie	New York	1948	B ₁
6. JAWORSKI, WEST	asept. Meningitis	New England	1948	A-Viren
7. HUEBNER, COLE, BEEMAN, BELL, PAROTT u. a.	Herpangina, Pleurodynie, gesunde Personen	Maryland u. Columbia	1949 u. folg.	A ₁ -A ₂ , A ₄ bis A ₆ , A ₈ , A ₁₀ , B ₃
8. FARMER, SULKIN, MANIRE, SLATER	Poliomyelitis	Texas	1949	A ₄
9. LAZARUS, JOHNSTON, GALBRAITH	Pleurodynie	Washington	1950	B ₃
10. KRAVIS, SIGEL u. a.	Herpangina	Philadelphia	1951	A-Stämme meist A ₁₀
11. BOAK, CARPENTER u. a.	aparytische Poliomyelitis	California	1952	A-Viren?

LÉPINE am Pasteur-Institut in Paris gelang dann erstmals der Nachweis des Virus in Biopsie-Material menschlicher Muskulatur (LÉPINE, DESSE, SAUTTER). Bald nach ihm konnten FREUDENBERG, ROULET, NICOLE in Basel ebenfalls das Virus aus Muskelgewebe eines offenbar connatal infizierten Säuglings isolieren.

Dieses Kind war mit einer intrauterin entstandenen Fraktur der proximalen Femurepiphyse rechts und einer linksseitigen Hüftluxation geboren worden. Nach 7¹/₂ Monate dauernden vergeblichen Repositionsversuchen wurde eine operative Korrektur vorgenommen, bei der sich schon makroskopisch eine schwere Myositis der linksseitigen Adductoren ergab. Ein Muskelstückchen aus diesem Gebiet enthielt Coxsackie-Viren.

Tabelle 16. Übersicht über Erfahrungen bei Coxsackie-Virusisolierungen außerhalb der USA (ohne eigene Isolierungen).

Autoren	Krankheitsbild	Staat	Jahr	Isol. Stämme
<i>1. Außereuropäische Länder.</i>				
SILVERTHORNE, CLARK, ARMSTRONG, RHODES u. a.	Poliomyelitis (paralyt. u. aparatyt.) Guillain-Barré	Kanada	1949/51	A-Stämme
BANKER, MELNICK, CONTRERAS u. a.	gesunde Personen	Alaska	1950	A ₁₀
RAMIREZ, CONTRERAS u. a.	?	Kuba	1950	A ₄
ATKINSON, STANLEY, HOWES u. a.	paralyt. u. aparatyt. Polio- myelitis, Pleurodynie	Australien	1950/52	4 diff. A-Stämme, 2 diff. B-Stämme, C-Stamm ?
BERNKOPF, CONTRERAS u. a.	Pleurodynie, aparatyt. Poliomyelitis	Israel	1951	A ₁ , A ₃ , A ₄ , A ₆ , A ₈ , A ₁₂
MELNICK, WARD	gesunde Kinder und Fliegen	Ägypten	1951	A ₁ , A ₃ , A ₄ , A ₆ , A ₇ , A ₁₀ , B ₃ + A ₉
MEASROCH, GEAR u. a.	gesunde Bantunegerkinder	Südafrika	1951	A ₄
<i>2. Europäische Länder.</i>				
FINDLAY, HOWARD	Laboratoriumsinfekt. u. Infekt. eines Freiwilligen unter d. Bild d. Pleuro- dynie	England	1950	B ₁
GEFFEN	Pleurodynie	England	1951	?
BROWN, BURY u. a.	Pleurodynie	England	1951/52	B ₃
FORRESTER, TOBIN	Guillain-Barré	England	1951	A ₁
GALPINE, MACRAE	Gutart. Meningo- encephalitis	England	1951	B
KENYON u. a.	fiieberhafte akute Erkrankung	England	1951	B, nicht B ₁
LÉPINE, SAUTTER, DESSE MARTIN, MENUT, CON- TRERAS u. a.	Pleurodynie, Guillain- Barré. 6mal Virusnachw. in Biopsie! Encephalitis	Frankreich	1950/52	A- u. B- Stämme, darunter A ₁ + A ₂
WIRTH, THÉLIN	Pleurodynie	Schweiz	1950	A ₆
FREUDENBERG, BERGÉR, ROULET, NICOLE	Pleurodynie, Poliomyeli- tis, Pseudopolio., abakt. Meningitis, Encephalitis, Guillain-Barré. Conna- tale Infektion	Schweiz	1951/52	A- u. B- Stämme
RONSE, MELNICK	Pleurodynie	Belgien	1951	B
IVANOVICS, PINTER	atyp. Poliomyelitis	Ungarn	1952	B?
v. MAGNUS	abakt. Meningitis	Dänemark	1949	A
GARD, GABINUS, JOHNS- SON, DAHLSTRÖM, WALLGREN	abakt. Meningoencephali- tis, Pleurodynie, Herp- angina	Schweden	1949	A ₃ , A ₅ , A ₁₀ , B ₃
OKER-BLOM	?	Finnland	1952	A ₁₀
THORDARSON	Pleurodynie	Island	1952	?
SCHAEFFER	Pleurodynie	Holland	1951	B ₁
VERLINDE, v. TONGEREN	Pleurodynie, paralyt. u. aparatyt. Poliomyelitis	Holland	1951	A ₁ , A ₂ , A ₃ u. 2 weitere diff. A- Stämme
GÄRTNER	Pleurodynie	Deutschland	1951	B-Stamm 5*

Der gleiche Autor konnte auch mehrfach aus Patientenblut bei einer ausgedehnten Epidemie *pseudopoliomyelitischer Krankheitsbilder* das Virus isolieren. Diese Biopsiefunde stellten ein entscheidendes Beweisstück für die menschenpathogene Bedeutung der Coxsackie-Viren dar.

Aus England berichteten FINDLAY und HOWARD über Laboratoriumsinfektionen sowie eine experimentelle Infektion eines Freiwilligen mit einem A₂-Stamm. Es entwickelte sich bei dem Patienten das typische klinische Bild einer Bornholmer Krankheit. In einem Fall ließ sich das Virus auch aus dem Blut isolieren. Wie uns DALLDORF brieflich mitteilte, hat der Autor ihm kurz vor seinem Tode noch mitgeteilt, daß es sich bei der damaligen Infektion bei späterer Prüfung um einen B₁-Stamm und nicht um ein A₂-Virus gehandelt hat. GARD fand schließlich einen Coxsackie-Virusstamm im Liquor bei einer aseptischen Meningitis, während STANLEY, DORMAN, PONSFORD über die Isolierung atypischer Coxsackie-Viren berichten.

In der vorstehenden Tabelle 16 sind die Beobachtungen zusammengefaßt, die bisher über erfolgreiche Isolierungen außerhalb der Vereinigten Staaten und unseren eigenen Befunden vorliegen. Wir haben dabei die europäischen Länder getrennt angeführt, um so einen leichteren Überblick über die bisher in Europa gemachten Erfahrungen zu ermöglichen.

4. Bisherige Ergebnisse serologischer Untersuchungen.

a) Neutralisationsteste.

DALLDORF und SICKLES prüften bei ihren ersten Virusisolierungen in Coxsackie die Seren der beiden Kinder mit dem Neutralisationstest an der Säuglingsmaus. Sie fanden sowohl im Serum wie in den Stuhlaufschwemmungen in der Rekonvaleszenz einen neutralisierenden Effekt gegen die isolierten Stämme. Auch γ -Globulinkonserven aus den USA neutralisierten das Virus ebenso wie alle weiteren Stämme, die später noch gefunden wurden (CONTRERAS, BARNETT, MELNICK). Die quantitative Auswertung neutralisierender Antikörper wurde in der Folgezeit meist nach der Methode von REED und MUENCH vorgenommen. Dabei ist der Neutralisationsindex = Antilog von x . x ist aber $\log LD_{50}$ der Titerkontrolle minus $\log LD_{50}$ des Seruntiters. Der große Verbrauch an Säuglingsmäusen bei exakten Titrationen der virusneutralisierenden Kraft eines Serums ließ es wünschenswert erscheinen, für Reihenuntersuchungen die Antikörpermenge festzulegen, von der ab man einen positiven Testausfall anzunehmen hat. MELNICK und LEDINKO, die Gelegenheit hatten bei Laboratoriumsinfektionen genauere Antikörperstudien durchzuführen, gaben an, daß man eine volle Neutralisation von mindestens 100 tödlichen Virusdosen für einen positiven Versuchsausfall verlangen muß. Da man vor allem in frischen Seren unspezifische Virushemmkörper gegen neurotrophe Viren nachweisen kann (HORSFALL), die sich durch Inaktivierung der Seren, durch längere Lagerung bei 4° C oder durch eine einfache Verdünnung auf 1:5 aus dem Serum entfernen lassen, ist es notwendig, alle Seren vorher zu inaktivieren. Der quantitative Neutralisationstest kann grundsätzlich auf 2 verschiedene Arten angesetzt werden. Entweder wird eine Serumverdünnungsreihe mit konstanter Virusmenge ausstitriert oder unverdünntes Serum gegen verschiedene Viruskonzentrationen getestet.

Im Anschluß an Coxsackie-Virusinfektionen treten neutralisierende Antikörper schon sehr frühzeitig (um den 5. Krankheitstag) auf (DALLDORF, SICKLES, PLAGER, GIFFORD, MELNICK, LEDINKO, KAPLAN, KRAFT). Sie erreichen rasch ihr Titermaximum, das sie noch drei Monate und länger behalten können. Dann sinkt der Titer langsam etwas ab, doch scheinen diese Immunstoffe sehr lange, vielleicht das ganze Leben noch nachweisbar zu sein (MELNICK, LEDINKO). Nach den Untersuchungen von MELNICK und LEDINKO bei Laboratoriumsinfektionen sind die neutralisierenden Antikörper streng spezifisch. Keiner der Patienten hatte vor der Erkrankung Antikörper gegen den von ihm isolierten Virusstamm, doch traten während der Krankheit spezifische Antikörper gegen das homologe Virus und nur gegen dieses auf. BEEMAN, COLE, HUEBNER untersuchten das Verhalten neutralisierender Antikörper in verschiedenen Familien vor, während und nach Herpanginainfektionen und konnten folgende Feststellungen machen, die ebenfalls sehr für die Spezifität neutralisierender Antikörper sprechen. Personen, die eine Herpangina bekamen, hatten vorher keine Antikörper gegen den während der Erkrankung bei ihnen isolierten Virusstamm, doch folgte danach ein starker homologer Antikörperanstieg. Familienangehörige, die solche Antikörper schon vorher

besaßen, erkrankten nicht. Bei einigen Familienmitgliedern, die ebenfalls nicht erkrankten, konnten weder vor noch nach einem familiären Ausbruch Antikörper gefunden werden. Es handelte sich hier allerdings stets um erwachsene Personen.

Ausgedehntere Reihenuntersuchungen über neutralisierende Immunstoffe gegen einen A₁-Stamm bei 200 Kindern aus Nord-Carolina ergaben, daß bei Geburt 90% diaplacentar übertragene Antikörper aufwiesen. Mit 6 Monaten waren diese Antikörper meist verschwunden, doch stiegen sie in den folgenden Altersstufen wieder rasch an, und schon ab 7 Jahren waren sie bei 80% der untersuchten Kinder wieder nachweisbar. In vergleichenden Untersuchungen von Seren, die im Frühjahr bzw. Herbst entnommen worden waren, ließ sich zeigen, daß im Spätsommer und Herbst die Zahl der positiven Antikörpernachweise in den einzelnen Altersstufen z. T. wesentlich höher lag als im Frühjahr. Ein solcher Anstieg neutralisierender Antikörper mit dem Alter wurde auch von HUEBNER, BEEMAN, COLE festgestellt. Diese Autoren führten umfassende serologische Studien (BEEMAN, COLE, HUEBNER) 1949 und 1950 in der Gegend durch, in der sie eine Herpangina-Epidemie beobachtet hatten. Es wurden 168 Personen verschiedenster Altersstufen getestet. Sie fanden dabei Antikörper gegen A₁ nur bei 13,6%, gegen A₂ bei 80,2%, gegen A₅ bei 53,1%, gegen A₈ bei 43,5%, gegen A₈ bei 58,6% und gegen A₁₀ bei 59,9%. Das geringe Vorkommen von A₁-Immunistoffen ist bemerkenswert, da PAUL, RIORDAN, KRAFT bei Eskimos in Alaska einen sehr hohen, ebenfalls mit dem Alter ansteigenden Durchseuchungsgrad gegen A₁ fanden, der der Durchseuchung mit Lansing-Antikörpern in den USA, die im Alter von 20 Jahren und mehr um 70—80% liegt, entsprach. Die Tatsache, daß HUEBNER einen Teil seiner Seren vor Ausbruch und einen anderen Teil nach einer Herpangina-Epidemie, die vor allem durch den A₁₀-Stamm bedingt war, gesammelt hatte, ergab gute Vergleichsmöglichkeiten der Durchseuchungsverhältnisse vor und nach der Epidemie. In 8 Familiengemeinschaften, in denen 1950 ein A₁₀-Virus isoliert werden konnte, waren 1949 31 Personen gegen A₁₀ getestet worden. Sie zeigten zu 32,5% Antikörper. Bei einer neuen serologischen Überprüfung derselben Personen nach der Epidemie 1950 hatten 90,3% solche Immunstoffe. Ältere Personen zeigten öfter als Kinder Antikörper gegen mehrere A-Virusstämme gleichzeitig.

Von besonderem Interesse sind noch die schon kurz erwähnten Antikörperstudien von PAUL, RIORDAN, KRAFT bei Eskimos in abgelegenen Gebieten Nordalaskas. Während sie gegen die Stämme B₁ und B₂ keine neutralisierenden Immunstoffe feststellen konnten, lag die Durchseuchung für den A₁-Stamm schon vom Alter von 4 Jahren ab zwischen 70—100%. Der A₁-Stamm zeigte einen typischen Altersanstieg von positiven Reagenten von 10% bei 4—10jährigen, auf 70% in der Altersstufe von 21—30 Jahren. Dieses unterschiedliche Verhalten der 4 Stämme spricht sehr dafür, daß Infektionen mit den B₁- und B₂-Viren in diesem Gebiete noch nicht aufgetreten sind und damit indirekt, daß die Antikörpernachweise spezifisch sind.

MELNICK, CURNEN, KAPLAN, ZABIN, CONTRERAS, LARKUM, die beim Studium von nachgewiesenen Doppelinfektionen mit Poliomyelitis- und Coxsackie-Viren sowohl auf Poliomyelitis wie Coxsackie-Immunkörper untersuchten, fanden, daß sich bei gelähmten Patienten im Anschluß an die Infektion oft gleichzeitig beide Antikörpertypen nachweisen ließen, während vor der Infektion bzw. im akuten Stadium beide Immunstoffe fehlten. Nach diesen serologischen Befunden waren also die beiden Virusinfektionen gleichzeitig beim Patienten abgelaufen. Eine unspezifische Steigerung der Coxsackie-Virusantikörper durch eine evtl. Antigenverwandtschaft mit den Poliomyelitisviren konnten sie ausschließen, da Poliomyelitiker ohne gleichzeitigen Coxsackie-Virusnachweis weder vor noch nach der Infektion Coxsackie-Antikörper hatten.

b) Komplementbindungsreaktionen.

Wenngleich Säuglingsmäuse leicht beschaffbar sind, so stehen sie doch für umfassende Reihenuntersuchungen nur selten in ausreichender Anzahl zur Verfügung. Man war daher schon früh bemüht, sich nach brauchbaren *in vitro*-Testmethoden zur serologischen Diagnose dieser Infektionen umzusehen. Verschiedene Versuche, Hämagglutinationsreaktionen mit diesen Viren nachzuweisen, wie sie von den Parapoliomyelitisstämmen schon bekannt waren, schlugen fehl (CASALS, OLITSKY, MURPHY). Wir selbst haben uns ebenfalls vergeblich bemüht, mit verschiedensten Modifikationen z. B. Änderungen des Ionenmilieus im Reaktionsansatz und Versuchen mit verschiedensten Erythrocytenarten solche Hämagglutinationsreaktionen zu finden, die evtl. die Möglichkeit geboten hätten, einen Hämagglutinationshemmungstest nach der HIRSTSchen Methode auszuarbeiten. Dagegen ließen sich mit verschiedensten Methoden relativ leicht brauchbare Antigene für die Komplementbindung gewinnen. Die Erfahrungen darüber sind daher schon recht ausgedehnt. Während FINDLAY und HOWARD sowie MANIRE, SULKIN und FARMER noch recht rohe Antigene (Kochsalzextrakte von homogenisierten Skelettmuskelpräparaten infizierter Säuglingsmäuse) benutzten, strebten andere eine möglichst weitgehende Reinigung der Antigene an.

Die komplementbindenden Antikörper scheinen nach den bisher vorliegenden Erfahrungen etwas später aufzutreten als die neutralisierenden. Sie halten sich sicher 3 Monate oder länger im Serum, verschwinden dann aber langsam wieder völlig. Beim Studium menschlicher Coxsackie-Virusinfektionen zeigte sich im Gegensatz zu Tierexperimenten, daß im Anschluß an die Infektion nicht nur homologe Antikörper zu hohen Titerwerten anstiegen, sondern daß oft auch andere Coxsackie-Stämme immunologisch mitreagierten (CURNEN, BEEMAN, HUEBNER KRAFT, MELNICK). Diese heterologen Immunkörperanstiege, die sich bei neutralisierenden Antikörpern nur in viel geringerem Maße finden, sind oft gleich hoch, ja gelegentlich sogar höher als die gegen den homologen Stamm. Man kann danach aus dem Verhalten der komplementbindenden Antikörper im Anschluß an eine Infektion keinen Rückschluß auf den infizierenden Virustyp ziehen. Allerdings sind diese heterologen Reaktionen, soviel man bis jetzt weiß, auf die Gruppe der Coxsackie-Viren beschränkt und scheinen z. T. als anamnestiche Reaktionen nach früheren Coxsackie-Infektionen deutbar zu sein. Ähnliche Verhältnisse kennt man z. B. auch bei der Lymphogranuloma inguinale-Psittakose-Virusgruppe (MOLLARET, REILLY, BASTIN, TOURNIER). Während der Neutralisationstest als recht typenspezifisch gewertet werden muß, ist die Komplementbindungsreaktion mehr als Gruppenreaktion verwertbar, vor allem bei Verwendung von Menschen- und Affenserum (MELNICK, KRAFT), während dagegen in Mäuseseren sich recht spezifische Reaktionen finden lassen, die z. B. ohne weiteres eine Typisierung von Stämmen erlauben (CONTRERAS, BARNETT, MELNICK).

Ein Vergleich zwischen komplementbindenden und neutralisierenden Antikörpern bei gleichen Seren ergab, daß sie bei den Fällen, bei denen gleichzeitig eine Virusisolierung gelungen war, gut übereinstimmten, in den anderen Fällen dagegen keine festen Beziehungen zwischen beiden Antikörpern bestanden. Oft mag dies daran liegen, daß die Komplementbindungsreaktion schon negativ ist, während die neutralisierenden Antikörper noch hohe Titer zeigen. Soweit bis jetzt untersucht, wurden immer weniger komplementbindende Antikörper gegen einen Virustyp in einer gleichen Population gefunden als mit dem Neutralisationstest.

Über ausgedehntere Reihenuntersuchungen mit der Komplementbindung haben unseres Wissens bis jetzt nur MELNICK, LEDINKO sowie WIRTH berichtet. MELNICK und LEDINKO untersuchten 248 Kinder aus Winston Salem gleichzeitig auf Lansing-Antikörper, neutralisierende und komplementbindende Antikörper gegen den Coxsackie-Stamm A₁, Antistreptolysin, Streptokokkenagglutinin sowie Hämagglutinationshemmstoffe gegen Grippe- und New Castle-Virus. Bei der Geburt waren in recht vielen Seren alle Antikörpertypen (außer New Castle Antikörpern) nachweisbar. Sie verschwanden bis etwa zum 6. Monat. Mit steigendem Alter wurden die verschiedenen Antikörper zunehmend wieder nachweisbar, aber bei jedem Antikörpertyp in eigener Weise. In den Seren vom Herbst fanden sich häufiger Antikörper gegen den Lansing-Stamm des Poliomyelitisvirus sowie gegen beide Immunkörpertypen des Coxsackie-Virus A₁, als im Frühjahr, während sich für die übrigen Antikörper kein solcher Unterschied ergab. Insgesamt konnten bei 35% der Seren neutralisierende Antikörper gegen A₁ und bei 26% komplementbindende Antikörper gegen den gleichen Stamm gefunden werden. Es muß hierbei berücksichtigt werden, daß es sich um Kinder handelte. Bei älteren Patienten nahm die Zahl der in der Komplementbindung positiven Reagenten wieder etwas ab, während die Werte für die Neutralisation gleich hoch blieben.

WIRTH, der als erster in Europa solche Studien durchführte, fand in der Schweiz gegen ein A₁-Antigen bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems 27% positiv, während sich in einer Vergleichsgruppe gesunder Personen nur 5—10% positive Reagenten ergaben. Die Zahl der positiven Reaktionen nahm ebenfalls im Sommer und Herbst zu.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die rein serologische Diagnose einer Coxsackie-Virusinfektion durch die außerordentliche Mannigfaltigkeit antigenen Varianten bei dieser Virusgruppe praktisch auf größte Schwierigkeiten stößt. Es ist heute zur Klärung einer solchen Infektion noch immer der Virusnachweis selbst erforderlich und allein beweisend. Die Prüfung der homologen Antikörper im Anschluß an die Krankheit bestätigt dann die Authentizität der Isolierung, doch scheint man sich hierbei auch nur sicher auf den Neutralisationstest verlassen zu können. Die Komplementbindungsreaktion, die in Immuserum von Mäusen sich als sehr spezifisch erwies, und daher erfolgreich zur Typisierung neuer Stämme verwendet wurde, ist vor allem in menschlichen und Affenserum mehr als Gruppenreaktion verwertbar. Die serologische Verwandtschaft umfaßt dabei die A- und B-Gruppe (KRAFT, MELNICK). Diese in der Komplementbindungsreaktion nachweisbare gruppenspezifische Antigenkomponente ist ein guter Anhaltspunkt für die immer wieder in Frage gezogene Einheitlichkeit der Viren, die wir in der „Coxsackie-Gruppe“ zusammenfassen.

5. Überblick über die Virusisolierungen im Gebiet der Bundesrepublik.

Im Rahmen unseres Themas mußten die Befunde von DALLDORF, SICKLES, PLAGER und GIFFORD besonders interessieren, da die Erstisolierungen bei Patienten mit spinaler Kinderlähmung gelungen waren. Wir haben uns deshalb

seit Sommer 1950 in zunehmendem Maße bemüht, auch Säuglingsmäuse zu Virusisolierungsversuchen zu verwenden. Es gelang uns Anfang August 1951 aus dem Stuhl eines 7jährigen Kindes aus Nürnberg, das in Braunschweig wegen einer abakteriellen Meningitis in Behandlung stand, ein Virus anzuzüchten, das durch seine ausschließliche Pathogenität für Säuglingsmäuse sich als Coxsackie-Virus

Tabelle 17. Eigene Coxsackie-Virusisolierungen.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Ort	Virusstamm	Neutr.-Test	Erkrankungsbeginn	Diagnose
1.	Sch. D.	m	7 J.	Nürnberg	A ₂	+	Juli 1951	abakterielle Meningitis
2.	W. L.	m	3 Mon.	Braunschw.	A	+	Aug. 1952	abakterielle Meningitis
3.	S. G.	m	34 J.	Freiburg	A ₂	+	Sept. 1951	myalgisches Syndrom. Poliom. ?
4.	G. W.	m	8 J.	Stuttgart	A ₂	+	Okt. 1951	Meningoenceph. myalgica
5.	St. R.	m	7 J.	Stuttgart	A ₂	++	Okt. 1951	Meningoenceph. myalgica
6.	F. A.	m	5 J.	Freiburg	A ₂	fehlt	Okt. 1951	Poliomyelitis m. Landryverlauf
7.	D. M.	w	23 J.	Bonn	A ₂	+	Okt. 1951	abakterielle Meningitis
8.	H. E.	m	42 J.	Freiburg	A ₂	+	Nov. 1951	myalgisches Syndrom. Poliom. ?
9.	F. W.	m	6 J.	Freiburg	A ₂	++	Dez. 1951	myalgisches Syndrom. Poliom. ?
10.	Sch. W.	m	1 J.	Freiburg	A ₂	+	Nov. 1951	abakterielle Meningitis
11.	Sch. B.	w	19 J.	Bonn	A ₂	+	Dez. 1951	Poliom. m. schw. Myalgien
12.	W. A.	m	3 J.	Freiburg	B	+	Dez. 1951	Encephalitis
13.	H. G.	m	4 J.	Freiburg	B	fehlt	Dez. 1951	Meningoencephalitis
14.	M. H.	m	10 J.	Freiburg	A ₂	fehlt	Dez. 1951	Racheninfekt m. Krämpfen
15.	St. A.	w	1 J.	Jagstfeld	A ₂	+	Dez. 1951	paralyt. Poliomyelitis
16.	L. G.	m	Erw.	Bonn	A	+	Dez. 1951	paralyt. Poliomyelitis
17.	Z. E.	w	14 J.	Wien	A	+	s. Mon. krank	Dermatomyositis, Periarteriitis
18.	Z. J.	m	Erw.	Wien	A	+	gesund	Vater von Fall 17
19.	Si. G.	w	4 J.	Freiburg	A ₂	+	Jan. 1952	Racheninfekt m. Krämpfen
20.	K. R.	m	9 J.	Stuttgart	A	++	Jan. 1952	Dermatomyositis (Guillain-Barré)
21.	S. F.	m	3 J.	Freiburg	A	++	Jan. 1952	Herpangina
22.	G. K.	w	2 J.	Bremen	A	+	Jan. 1952	Encephalitis mit Exitus
23.	H. R.	m	3 J.	Bremen	A	+	März 1952	abakterielle Meningitis
24.	P. J.	m	Erw.	Bonn	A	+	Juli 1952	Poliomyelitis
25.	P. E.	w	Erw.	Bonn	A	+	Juli 1952	Poliomyelitis
26.	St. H.	m	5 J.	Hannover	A	+	Juli 1952	abakterielle Meningitis
27.	G. D.	m	Kind	Bonn	A	+	Juli 1952	Poliomyelitisverdacht
28.	G. A.	m	Kind	Bonn	A	+	Juli 1952	Poliomyelitisverdacht
29.	M. P.	m	Kind	Stuttgart	A	+	Aug. 1952	Herpangina
30.	B. S.	m	2 J.	Braunschw.	A ₂	fehlt	Aug. 1952	Poliomyelitisverd. leicht. Angina
31.	H. H.	w	19 J.	Mühlh./Ruhr	A	++	Aug. 1952	Poliomyelitis m. Myalgien
32.	G. W.	m	5 J.	Braunschw.	A ₂	fehlt	Aug. 1952	Angina m. Meningismus
33.	K. H.	w	40 J.	Kiel	B	fehlt	Aug. 1952	Bornholmer Krankheit
34.	R. A.	w	16 J.	Lahr	A	fehlt	Sept. 1952	Herpangina ?
35.	L. K.	w	12 J.	Stuttgart	A	+	Sept. 1952	Darmkatarrh m. unklarem Fieber
36.	K. K.	m	30 J.	Freiburg	A	+	Okt. 1952	Poliomyelitis
37.	Pf. E.	w	12 J.	Wien	A	+	Nov. 1952	Osteomyelitis
38.	P. H.	m	30 J.	Landsberg	A	+	Nov. 1952	unklares enceph. Krankheitsbild
39.	L. E.	w	Erw.	Kiel	A	+	Dez. 1952	abakterielle Meningitis
40.	Sch. J.	m	1 J.	Freiburg	A	neg.	März 1953	hämolyt. Anämie
41.	H. E.	w	26 J.	Freiburg	B	fehlt	Juni 1953	Bornholmer Krankheit ?

+ = Neutralisationstest in einer Probe positiv. ++ = Nachweis ansteigender Antikörper in einer oder mehreren Serumproben.

erwies. Histologisch fand sich bei den Versuchstieren, die mit diesem Virusstamm infiziert waren, eine ZENKERSche Degeneration ausgedehnter Skelettmuskelpartien sowie eine glomeruläre und tubuläre Nephrose beider Nieren. Dieser Erstisolierung folgten bald eine ganze Anzahl weiterer Virusbefunde, die sich vor allem im Herbst und Frühwinter 1951 auffallend häuften. Bis zum 15. Juni 1953 wurden bei 735 Materialverimpfungen von uns 41 Virusstämme der Coxsackie-Gruppe isoliert. Das Untersuchungsgut stammte aus verschiedensten Teilen der Bundesrepublik sowie aus Österreich (nähere Angaben siehe Abb. 10).

Die technischen Probleme der Virusisolierung und ihre Schwierigkeiten sind von uns in einer früheren Publikation (VIVELL, GÄDEKE) ausführlich dargestellt, auf die verwiesen werden soll. Als *Virusquelle* kommen vor allem Stuhl- und Rachenabstriche der Patienten in Frage. Das Virus konnte aber auch schon im LIQUOR (GABINUS, GARD, JOHNSON, PÖLDRE, LENNETTE), Blut (FINDLAY, HOWARD; FREUDENBERG; HOWITT, WIRTH u. THÉLIN), Muskelgewebe (DESSE; FREUDENBERG, ROULET, NICOLE; LÉPINE, DESSE, SAUTTER), Fliegen (MELNICK, SHAW, CURNEN; WARD) und Abwasser (MELNICK, SHAW, CURNEN; CLARK, KNOWLES, SHIMADA, RHODES, RITCHIE, DONOHUE) sowie nach Mitteilungen von HOWITT außerdem im Gehirn, Rückenmark und Urin gefunden werden. Allerdings betont HOWITT selbst, daß diese letzteren Isolierungen möglicherweise doch auf Laboratoriumsverunreinigungen beruhen. Unsere eigenen Virusbefunde erhoben wir meist aus Stuhlproben. Zweimal konnte ein Virus aber außer aus dem Stuhl auch aus dem Blut des gleichen Patienten (Fall 40) isoliert werden.

In der vorstehenden Übersichtstabelle sind unsere bisherigen Coxsackie-Virusisolierungen zusammengestellt.

Auf der nebenstehenden Karte des Bundesgebietes sind die Orte mit einem Punkt versehen, aus denen wir Material zur Untersuchung auf Coxsackie-Viren ein gesandt bekamen. Die erfolgreichen Virusisolierungen sind nach A- und B-Stämmen getrennt angeführt. Ein hier mit eingezeichneter, in unserer Tabelle nicht angeführter Coxsackie B-Stamm wurde von GÄRTNER im Herbst 1951 bei einer ausgedehnten Bornholm-Epidemie im Bodenseegebiet isoliert (s. auch Tabelle 16) und uns zur Typisierung übersandt. Es ist dies unseres Wissens der einzige Coxsackie-Stamm, der außer unseren eigenen Isolierungen bis jetzt in Deutschland gefunden wurde.

In der folgenden Tab. 18 haben wir die Virusisolierungen einiger Orte zusammengestellt mit der Angabe, wie viele Isolierungsversuche in den Jahren 1951 und 1952 dort versucht wurden. Der Januar des folgenden Jahres wird dabei aus epidemiologischen Gründen zum alten Jahr gerechnet.

Tabelle 18. *Zusammenstellung der Virusisolierungsversuche und -erfolge in einigen Städten in den Jahren 1951 und 1952.*

Ort	Juli 1951—31. 1. 1952			1. 2. 1952—31. 1. 1953		
	Verimpf.	Isolier.	in %	Verimpf.	Isolier.	in %
Freiburg . . .	54	10	19	105	1	1
Stuttgart . . .	12	3	25	66	2	3
Bremen . . .	8	1	13	102	1	1
Braunschweig .	7	1	14	6	2	33
Bonn	5	3	60	26	4	15
Wien	2	2	100	15	1	7
Jagstfeld . . .	2	1	50	11	0	0

Aus dieser Zusammenstellung, die teilweise wegen zu kleiner Zahlen nicht viel aussagen kann, soll nur entnommen werden, daß man nicht überall, wo man Untersuchungen durchführt, Virusbefunde erwarten darf. Diese häufen sich

offenbar in Abhängigkeit von örtlichen und zeitlichen Verhältnissen, auf die später noch näher eingegangen werden muß. So gelangen uns z. B. trotz recht ausgedehnter Untersuchungen in Freiburg und Bremen im Jahre 1952 nur 2 Virusnachweise, während wir in Bonn im gleichen Zeitraum noch recht häufig positive Befunde erheben konnten.



Abb. 10. Einzugsgebiet des Untersuchungsgutes.
● Orte mit Virusisolierungsversuchen; + A-Stämme; ⊕ B-Stämme.

In der folgenden Tabelle 19 wird eine Gesamtübersicht unseres Untersuchungsgutes nach Diagnosen geordnet versucht.

Es ist dabei zu bedenken, daß wir uns bei der Zusammenstellung dieser Tabelle zum großen Teil auf die in den Einsendungszetteln angegebenen Diagnosen stützen und verlassen mußten. Da zahlreiche Materialproben entweder ohne Krankheitsbezeichnung oder aber mit Angaben wie „Virusinfekt“, „Coxsackie-Infektion“ oder gar „Coxsackiose“ bei uns ankamen, konnten wir in dieser Tabelle nur 616 Fälle auswerten.

Die Zusammenstellung der einzelnen Krankheitsgruppen erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten: Unter „*Poliomyelitis*“ rechnen wir alle die Fälle, bei denen diese Diagnose eindeutig gestellt wurde. Darunter finden sich auch aparytische Verlaufsformen aus Epidemien. Zur „*Bornholmer Krankheit*“ zählen alle schweren myositischen Krankheitsbilder, wie sie z. B. VIVELL, GÄDEKE, ROLAND, SIEVERS beschrieben haben, sowie die Patienten mit Dermatomyositis. In der Rubrik „*Herpangina*“ erscheinen auch die leichten katarrhalischen Infekte mit flüchtiger, nicht eitriger Angina. Als „*abakterielle Meningitis*“ fassen wir alles zusammen, was unter dieser oder der Diagnose seröse Meningitis, Mumps-Meningitis oder Leptospiren-Meningitis uns eingesandt wurde. In der Spalte „*Encephalitis*“ werden auch andere, aber nur entzündliche Erkrankungen des

Zentralnervensystems miterfaßt, wie Guillain-Barré, Myelitiden u. a. 2 Fälle von sicheren Hirntumoren erscheinen dagegen unter den „sonstigen Krankheiten“.

In dieser Rubrik lauten die Diagnosen: Spasmophilie, Pylorospasmus, Lymphadenitis, Pankreatitis, Gastroenteritis, Intoxikation, Pneumonie, Bronchitis, Ekzem, Hydrocele, Darmstenose, Meningocele, Osteomyelitis, Leukämie u. ä. Vor allem wurden viele Patienten mit Pankreatitis und Leukämie hier untersucht. Die beiden Isolierungen in dieser letzten Spalte gelangen einmal bei einem Kinde mit akuter erworbener hämolytischer Anämie, bei der das Virus 3mal im Stuhl und 2mal im Blut nachgewiesen werden konnte (Fall 40) und das 2. Mal aus dem Stuhl eines Kindes mit einer Osteomyelitis (Fall 37).

Tabelle 19. Übersicht über das Untersuchungsgut nach Diagnosen.

Diagnose	Ges.-Zahl	Isolier.	in %	Stämme		Bemerkungen
				A	B	
Poliomyelitis	137	11	8	11	0	
Bornh. Krankh., myosit. Syndrome, Dermatomyositis . . .	138	11	8	9	2	
Herpangina u. a. leichte Anginen	51	5	14	7	0	
Abakterielle Meningitis	143	7	5	7	0	
Encephalitis u. a. entzündliche ZNS-Erkrankungen	58	4	7	2	2	
Sonstige Krankheiten	80	2	3	2	0	bei hämolyt. Anämie u. Osteomyelitis
Gesunde Kontrollen	9	0	0	0	0	Kontaktfall 17 nicht eingerechn.

Nach dieser Zusammenstellung wurden von uns Coxsackie-Viren am häufigsten bei Herpanginafällen, dann bei Poliomyelitiden und schließlich bei Bornholm-Fällen und Encephalitiden gefunden. Beachtenswert ist, daß wir B-Viren neben A-Stämmen nur bei Patienten mit Myalgia epidemica bzw. Encephalitis isolieren konnten.

Im einzelnen verteilten sich die Isolierungen auf die Jahre 1950—53 in folgender Weise:

Es wurde in dieser Zusammenstellung jeweils der Januar des folgenden Jahres aus epidemiologischen Gründen zum alten Jahr gerechnet, weil die Virusbefunde vor allem im Jahre 1951 sich kontinuierlich bis in den Januar 1952 erstreckten, also zu einem einheitlichen epidemiologischen Geschehen gezählt werden müssen.

Tabelle 20.

Jahr	Zahl der Verimpf.	Isolierungen	in %
Herbst 1950	12	0	0
Juli 1951—31. 1. 1952	140	21	15
1. 2. 1952—31. 1. 1953	550	18	3
1. 2. 1953—15. 6. 1953	33	2	6
1950—1953	735	41	5,6%

Nach wenig ausgedehnten Untersuchungen im Jahre 1950, die ohne erfolgreiche Isolierung verliefen, wurden im Herbst und Frühwinter 1951 auffallend viele Stämme gefunden, während 1952 die Zahl der positiven Isolierungen trotz jetzt wesentlich umfangreicheren Untersuchungen um 3% blieb.

Insgesamt haben wir bei 735 Patienten 41 Virusstämme isolieren können, d. h. daß 5,6% der untersuchten Proben ein positives Resultat ergaben. Dies entspricht fast genau den Angaben, die aus den großen Virusforschungslaboratorien in USA bekannt sind. So geben HUEBNER, BEEMAN, COLE, BEIGELMAN, BELL an, daß sie bei 7000 solchen Untersuchungen etwa 400 Virusstämme in den Jahren 1949—51 anzüchten konnten (5,7%), während DALLDORF und GIFFORD 1947—49 bei 517 Verimpfungen 30 Coxsackie-Stämme (5,8%) isolierten. CURNEN und GODENNE fanden in den Jahren 1950—51 bei 480 Isolierungsversuchen 17 Stämme = 3,5%. Aus Schweden berichteten GABINUS, GARD, JOHNSON u. PÖLDRE über 26 Virusbefunde bei der Untersuchung von 924 Proben (2,8%), während VERLINDE und VAN TONGEREN in Holland während einer gemischten Poliomyelitis-Bornholm-Epidemie 1951 bei

153 Materialverimpfungen 16 Stämme (10%) fanden. Wir können nach diesen Erfahrungen damit rechnen, daß wir in Europa etwa dieselben Durchseuchungsverhältnisse haben wie in den USA.

In der folgenden Abb. 11 ist das jahreszeitliche Verhalten positiver Virusbefunde dargestellt. Hierbei wird die Häufung positiver Ergebnisse in den Herbst- und frühen Wintermonaten deutlich, während der Spätwinter und vor allem das Frühjahr außer 2 sporadischen Isolierungen im März 1952 und 1953 praktisch frei bleiben. Unsere jüngste Isolierung vom Juni 1953 ist noch nicht mit angeführt, da wir am 15. Juni 1953 mit der Auswertung der Ergebnisse abschließen mußten

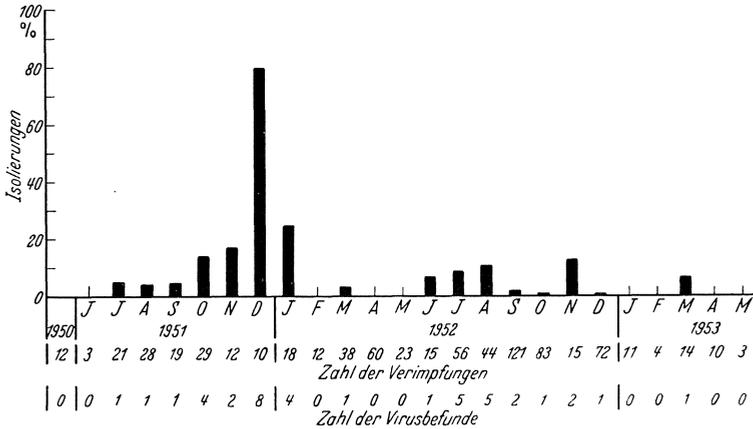


Abb. 11. Jahreszeitliches Vorkommen positiver Virusbefunde.

und daher nicht mehr den ganzen Monat auswerten konnten. Es scheint aber, daß auch dieses Jahr im Sommer sich wieder zahlreichere Virusbefunde erheben lassen werden.

Diese jahreszeitliche Gebundenheit positiver Virusbefunde wurde bisher von allen Autoren gefunden, wobei sich z. B. in Australien und Südafrika entsprechend den anderen klimatischen Verhältnissen auf der südlichen Halbkugel eine Umkehr der Jahreszeiten ergibt (STANLEY, DORMAN, PONSFORD; MEASROCH, GEAR, FAERBER; DE RUDDER). Auffallend häufen sich allerdings unsere Isolierungen im späten Herbst und Winter 1951, während sonst meist der Gipfelpunkt im August bis September erreicht ist. Aus dem gleichen Jahr berichtet aber auch DAHLSTRÖM aus Schweden über Isolierungen im Januar. Man könnte annehmen, daß die jahreszeitliche Bindung der positiven Virusnachweise an die Herbstmonate daher komme, daß man zu anderer Zeit keine Isolierungen versucht habe. Wir haben nun im Frühjahr 1952 recht ausgedehnte Verimpfungsversuche durchgeführt und lediglich einen einzigen Stamm nachweisen können. Es muß also schon an den besonderen epidemiologischen Verhältnissen dieser Infektionen liegen, daß sie sich fast nur im Sommer und Herbst seuchenhaft ausbreiten.

CLARK, KNOWLES, SHIMADA, RHODES, RITCHIE, DONOHUE untersuchten Abwasserproben in der Zeit vom Mai bis Oktober 1950 in Toronto (Kanada) und fanden nur im Juni und September Coxsackie-Viren. Auch HUEBNER, ARMSTRONG, BEEMAN und COLE machten bei ihren systematisch durchgeführten Untersuchungen die Erfahrung, daß in derselben Bevölkerungsgruppe (296 Personen) im September und August 1949 sich zahlreiche A₂-Viren nachweisen ließen, die im Dezember nur noch bei einem einzigen Fall gefunden werden konnten. Eine neue Kontrolle der gleichen Personen im Juni 1950 verlief ohne Virusbefunde, während im Juli und August 1950 sich eine Herpangina-Epidemie ausbreitete, bei der zahlreiche A₁₀-Stämme auftraten. In gleicher Richtung gehen auch die Erfahrungen von CURNEN und GODENNE, die von 17 Coxsackie-Viren, die sie im Zeitraum März 1950—51 isolierten, 14 während der Monate Juli bis Oktober fanden.

In unserem Isolierungsgut ist die Zahl der männlichen Personen (28) doppelt so hoch wie die der weiblichen (14), obwohl unter 656 Fällen, von denen uns das Geschlecht bekannt war, 48,7% Frauen und 51,3% Männer waren. Diese Feststellung konnte auch DALLDORF machen, der von seinen ersten 30 Viren 20 bei Männern und nur 10 bei Frauen fand, obwohl auch er fast gleichviel Material von Frauen und Männern verimpft hatte. COLE, BELL, BEEMAN, HUEBNER sowie CURNEN konnten bei umfangreicheren Erfahrungen keine solchen Geschlechtsdifferenzen nachweisen.

Eine Zusammenstellung unserer Fälle nach dem Alter ergibt, daß wir bei Kindern mehr Viren gefunden haben als bei Erwachsenen. Da wir aber auch mehr Stuhlproben von Kindern getestet haben, war dieser Unterschied statistisch nicht zu sichern. In der folgenden Tabelle sind diese Verhältnisse dargestellt.

Tabelle 21. Altersverteilung von Coxsackie-positiven und -negativen Personen.

Altersstufe	positiv		negativ		Ges.-Zahl
	Zahl	in %	Zahl	in %	
0—14 Jahre	26	6,1	399	93,9	425
15 Jahre und älter	15	5,6	252	94,4	267
unbekanntes Alter	0	0	43	100	43

Im Schrifttum wird über das Vorkommen von Coxsackie-Virusinfektionen in jedem Lebensalter berichtet. Der jüngste Patient mit positivem Virusbefund war erst einen Monat alt (in unserem Isolierungsgut 3 Monate), der älteste über 60 Jahre (bei uns 48 Jahre) (HUEBNER, BEEMAN, COLE, BEIGELMAN, BELL). Die Erfahrungen von DALLDORF und GIFFORD und CURNEN gehen allerdings dahin, daß man bei Kindern häufiger Coxsackie-Viren findet als bei Erwachsenen. Da es sich bei diesen Zusammenstellungen der Altersverteilung nicht um Angaben von Verhaltensweisen einzelner Virustypen in geschlossenen Epidemien handelt, und wir selbst auch keine solche Beobachtungen beibringen können, ist allerdings eine Auswertung nur mit Vorsicht möglich. COLE, BELL, BEEMAN u. HUEBNER berichten über eine geschlossene Herpangina-Epidemie, bei der Kinder unter 4 Jahren deutlich häufiger befallen waren als ältere Altersklassen.

Mit spontanen Laboratoriumsinfektionen bei Säuglingsmäusen durch Viren der Coxsackie-Gruppe hat man nach eigenen Erfahrungen kaum zu rechnen, so daß man sich auf positive Ergebnisse bei Stuhlverimpfungen bei entsprechender Tierhaltung und sonst einwandfreier Sterilisation der Instrumente, Mörser und Pipetten gut verlassen kann.

BEEMAN, HUEBNER u. COLE sind dieser Frage experimentell nachgegangen und haben bei 80 Würfen (640 Jungtiere) sterile NaCl-Lösung injiziert zur gleichen Zeit und unter denselben Bedingungen, wie bei mit Stuhlproben von Herpanginafällen behandelten Würfen. Außerdem spritzten sie 35 Würfe (280 Tiere) mit vorher geprüften negativen Stuhlproben und ließen 25 Würfe (200 Mäuse) unbehandelt. Bei all diesen Versuchen ging kein einziger Virusstamm an, dagegen konnten zur gleichen Zeit 23 Viren von bekannterweise positiven Stuhlproben erneut auf Säuglingsmäusen isoliert werden. Auch mehrere Blindpassagen mit normaler Muskulatur von gesunden Säuglingsmäusen blieben ohne Isolierungserfolg. Wir selbst haben mehrfach beobachtet, daß bei Verimpfung von positiven und negativen Stuhlproben auf den gleichen Wurf, der unterteilt wurde, nur die eine Hälfte der Jungtiere erkrankte und starb, während die anderen völlig ungestört weiter gediehen. Auch bei Neutralisationstesten, bei denen zufällig ein positives und ein negatives Serum auf dem gleichen Wurf getestet wurden, war es eindrucksvoll zu sehen, wie die eine Wurfhälfte einging, während die andere Hälfte sich normal entwickelte. Coxsackie-Viren kommen nach allen bisherigen Erfahrungen und serologischen Kontrollen spontan bei Mäusen nicht vor. Über den einzigen gegenteiligen Befund berichtete HOWITT, die bei Muskelfiltratverimpfungen normaler Säuglingsmäuse in Blindpassagen 3mal einen A₁-Stamm fand. Von ihr stammen auch die erwähnten positiven Isolierungsversuche

aus menschlichem Gehirn, Rückenmark und Urin, die später von ihr selbst angezweifelt wurden. Um solche spontanen Laboratoriumsinfektionen bei den Tieren möglichst zu vermeiden, wurden unsere Muttertiere, die im Tierstall in einem mit Formol desinfizierten Mäuseglas warfen, erst direkt vor der Verimpfung auf die Jungtiere ins Laboratorium gebracht.

6. Ergebnisse serologischer Untersuchungen.

a) Neutralisationsteste.

Wir waren bestrebt, die ätiologische Bedeutung der Virusisolierungen durch den Nachweis von Antikörpern in der Rekonvaleszenz zu erhärten. Eine absolute Sicherung ist allerdings durch einen qualitativen Neutralisationstest und die Untersuchung nur einer Serumprobe nicht möglich, da sich Antikörper gegen diese Viren häufig in menschlichen Seren, vor allem solcher erwachsener Personen finden. Immerhin wurden bei 34 von 35 untersuchten Fällen positive Ergebnisse erhoben. Von 7 Patienten, bei denen der Virusnachweis glückte, konnten wir kein Serum mehr bekommen, um diesen Test durchzuführen, da z. T. die Patienten zu der Zeit, als wir das Virus isolierten, längst aus klinischer Behandlung entlassen und nicht mehr erreichbar waren. Im letzten Fall steht diese Untersuchung noch aus. Bei 5 Fällen konnten wir 2 oder mehrere Seren im Anschluß an den Isolierungserfolg mit dem Neutralisationstest oder der Komplementbindung untersuchen und ansteigende Antikörper nachweisen. Leider war uns eine wirklich erschöpfende Bearbeitung des recht umfangreichen Untersuchungsgutes aus Mangel an Säuglingsmäusen nicht möglich, da man für einen quantitativen Neutralisationstest für ein einziges Serum 3—4 Mäusewürfe benötigt, die außerdem gleichzeitig zur Verfügung stehen sollen.

Da uns die Durchführung quantitativer Neutralisationsteste aus äußeren Gründen nur in besonderen Fällen möglich war, haben wir uns für Reihenuntersuchungen eines qualitativen Neutralisationstestes bedient, bei dem das Virus in einer Verdünnung 10^{-4} mit dem Serum und die Kontrolle mit einer Viruskonzentration 10^{-6} + NaCl-Lösung angesetzt wird. Eine Auswertung erfolgte nur, wenn alle Kontrolltiere starben und alle mit dem Serum behandelten Mäuse am Leben blieben. Es wurden demnach immer mindestens 10^2 tödliche Virusdosen neutralisiert. Zur Durchführung dieser Untersuchungen, die den Zweck hatten, den Durchseuchungsgrad der Bevölkerung mit Viren dieser Gruppe zu bestimmen, benutzten wir die von DALLDORF¹ freundlicherweise überlassenen Teststämme A₁, A₂, A₃ und B₁. Da wir schon bei unserer zweiten Virusisolierung einen Stamm fanden, der mit den DALLDORFschen Vergleichsstämmen serologisch nicht identisch war (vgl. Abschnitt II, 6, d), bezogen wir auch diesen Stamm (W. L.) in unsere Reihenuntersuchungen ein. Herr DALLDORF selbst hatte die Freundlichkeit, 9 Seren, die wir ihm zu Kontrolltestungen übersandten, auch noch gegen den Stamm A₁ zu untersuchen, so daß über Neutralisationsteste gegen 5 serologisch differente Stämme berichtet werden kann.

Die folgende Tab. 22 zeigt die Ergebnisse dieser Testungen, die allerdings z. T. aus äußeren Gründen nur mit wenigen Seren durchgeführt werden konnten. Es wurde darunter auch eine größere Anzahl von Seren aus dem Bürgerspital und dem Kinderspital Basel untersucht. Für die Überlassung dieser Seren danken wir Herrn Prof. Dr. FREUDENBERG, Kinderspital, sowie Herrn Oberarzt P. D. BAUR, Med. Klinik, Bürgerspital.

Tabelle 22. Neutralisationsteste mit verschiedenen Coxsackie-Virusstämmen.

Stamm	gesamt	positiv	negativ	pos. in %
A ₁	11	3	8	27
A ₂	40	31	9	77
A (W. L.)	40	19	21	48
B ₁	101	40	61	40
A ₄ (v. DALLDORF untersucht) . .	9	9	0	100
alle Stämme	201	102	99	51%

Wenn auch gegen einzelne Stämme teilweise nur wenige Seren untersucht wurden, so ist doch damit nachgewiesen, daß Antikörper gegen verschiedenste Coxsackie-Viren in deutschen und schweizerischen Seren weit verbreitet sind. Diesen Befund konnte KLÖNE in Hamburg bei gleichzeitig durchgeführten Antikörperstudien gegen den A₂-Stamm bestätigen. Er fand in allen untersuchten Serumkonserven sowie in 10 von 14 Einzelseren Antikörper gegen A₂. Die Tab. 22 soll aber gleichzeitig zeigen, daß man bei den einzelnen Stämmen je nach untersuchter Population mit einer recht unterschiedlichen Durchseuchung zu rechnen hat. Es sei

¹ Wir möchten Herrn Dr. DALLDORF, New York State Department of Health, Albany, für die Überlassung der Stämme sowie für manchen persönlich und brieflich erteilten Rat unseren sehr herzlichen Dank sagen.

an die Untersuchungen von PAUL, RIORDAN, KRAFT (vgl. Abschnitt II, 4, a) erinnert, der bei Eskimos abgelegener Gegenden in Nordalaska gegen A_4 und A_1 sehr viele Antikörper fand, während alle Seren gegen B_1 und B_2 negativ reagierten. Nach Antikörperstudien von HUEBNER und BEEMAN war im Raum von Washington die Durchseuchung mit A_1 nicht annähernd so hoch wie bei den Eskimos. In der folgenden Tab. 23 seien daher die mit dem Neutralisationstest durchgeführten bisher im Schrifttum verzeichneten Antikörperstudien zusammengestellt.

Tabelle 23. Untersuchungen anderer Autoren über neutralisierende Antikörper gegen verschiedene Cocksackie-Virusstämme.

Autor	Ort	Stamm	Ges.-Zahl	pos. in %
PAUL	Nord-Alaska	A_1	114	um 45
PAUL	Nord-Alaska	A_4	90	um 75
PAUL	Nord-Alaska	B_1	80	0
PAUL	Nord-Alaska	B_2	47	0
HUEBNER	Maryland (USA)	A_1	168	13,6
HUEBNER	Maryland (USA)	A_2	168	80,2
HUEBNER	Maryland (USA)	A_5	168	53,1
HUEBNER	Maryland (USA)	A_6	168	43,5
HUEBNER	Maryland (USA)	A_8	168	58,6
HUEBNER	Maryland (USA)	A_{10}	168	59,9
MELNICK	Nord-Carolina (USA)	A_4	248 (Kinder)	35
BANKER	Nord-Alaska	A_{10}	68	70
	Nord-Carolina (USA)	A_{10}	16	31

Vergleichsweise zu unseren eigenen Untersuchungen ist zu bemerken, daß wir ähnlich wie HUEBNER gegen A_1 eine niedrige, gegen A_2 aber eine hohe Durchseuchung fanden.

Eine Auswertung der Neutralisationsteste nach verschiedenen Altersstufen ist nur summarisch möglich, da in den Einzelrubriken die Zahl der durchgeführten Neutralisationen zu klein ist. Von 186 Patienten, von denen wir Altersangaben haben, hatten 92 Antikörper. Die folgende Tab. 24 gibt eine Übersicht über die dabei gewonnenen Ergebnisse.

Tabelle 24. Auswertung der Neutralisationsteste nach Altersstufen.

Alter	gesamt	positiv	negativ	pos.in%
0—6 Mon.	2	1	1	50
6 Mon.—2 Jahre	36	5	31	12
2 Jahre—14 Jahre.	63	29	34	45
14 Jahre—40 Jahre	56	38	18	68
über 40 Jahre	29	19	10	66
alle Altersstufen.	186	92	94	49

Eine Auswertung unserer Neutralisationsteste nach Diagnosen ist in Tab. 25 dargestellt. Dabei gelten für die Zusammenstellung dieser Übersicht dieselben Kriterien, die wir für Tab. 19 genannt haben. Wir konnten von 201 getesteten Personen genauere Angaben über das Krankheitsbild erhalten.

Tabelle 25. Übersicht über die Ergebnisse mit dem Neutralisationstest nach Diagnosen geordnet.

Diagnosen	negativ	positiv	pos.in%	gesamt
Poliomyelitis	38	34	47	72
Bornholmer Krankheit	11	15	58	26
Herpangina	6	6	50	12
Abakterielle Meningitis	25	20	44	45
Encephalitis	16	10	38	26
Andere Erkrankungen	4	7	64	11
Gesunde Personen	5	4	44	9
Gesamtzahl	115	96	49	201

Die Zahlen sind leider in den einzelnen Rubriken noch viel zu klein, um eine gesicherte Auswertung zuzulassen. Immerhin fällt auf, daß ein relativ hoher Prozentsatz bei Poliomyelitis positiv ausfiel.

b) Komplementbindungsreaktionen.

Eine Zusammenstellung der Gesamtergebnisse nach der von uns gewählten Bewertung negativ (Titer 1:4), fraglich (Titer 1:8), oder positiv (Titer 1:16 und darüber) gibt für die einzelnen Stämme das nachfolgend dargestellte Ergebnis. Da für den deutschen Leser zunächst die Verhältnisse in der Bundesrepublik wichtig sind, legen wir die von uns ermittelten z. T. noch unveröffentlichten Resultate zugrunde.

Tabelle 26. Übersicht über den Reaktionsausfall in der KBR gegen verschiedene Coxsackie-Virusstämme.

Virusstamm	Reaktionsausfall			Ges.-Zahl
	negativ	fraglich	positiv	
A ₁	65(60) ¹	21(20)	22(20)	108
A ₂	105(60)	33(20)	33(20)	171
A ₃	86(57)	17(11)	49(32)	152
A ₆	105(72)	21(14)	19(14)	145
B ₁	69(57)	21(17)	31(26)	121
Alle Stämme	430(62)	113(16)	154(22)	697

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß die Durchseuchung der Bevölkerung, gemessen am Nachweis komplementbindender Antikörper für die einzelnen Stämme unterschiedlich hoch ist. Die meisten negativen Reagenten fanden wir gegen den A₆-Stamm, während gegen A₃ die häufigsten positiven Reaktionen gesehen wurden.

Wir haben nun ähnlich wie bei den Neutralisationstesten eine Aufschlüsselung des Untersuchungsgutes nach verschiedenen Altersstufen vorgenommen (Abb. 12).

Die Altersverteilungskurve positiver Reagenten zeigt danach den in Abb. 13 dargestellten Verlauf.

Bei einer Analyse dieses Kurvenverlaufs scheinen uns folgende Punkte beachtenswert. 1. Da die komplementbindenden Antikörper in viel stärkerem Maße als die neutralisierenden die Dokumente einer frischen Infektion sind, ist der stärkere Abfall der positiven Reagenten im Alter im Gegensatz zu den Ergebnissen mit dem Neutralisationstest verständlich. 2. Die Durchseuchung liegt bei Auswertung der KBR niedriger als mit dem Neutralisationstest. Dies liegt daran, daß diese Antikörper sich weniger lange im Serum nachweisen lassen als die neutralisierenden Immunstoffe. 3. Im Neugeborenenalter liegt die Durchseuchung

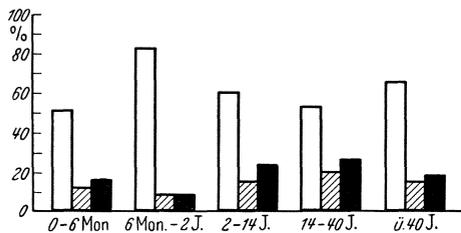


Abb. 12. Ergebnisse mit der KBR in verschiedenen Altersstufen. □ negativ, ▨ fraglich, ■ positiv.

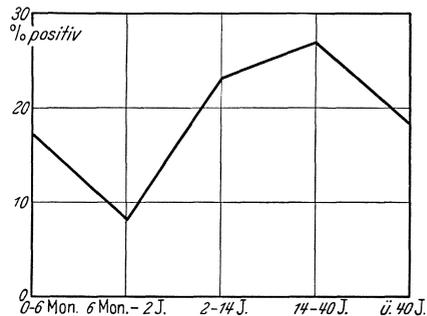


Abb. 13. Altersverteilung komplementbindender Coxsackie-Antikörper.

unterhalb derer, die sich für die Altersstufe ergibt, in der die fertilen Frauen einzuordnen sind (14 bis 40 Jahre), d.h., daß die komplementbindenden Antikörper gegen Coxsackie-Viren offenbar schwieriger die Placentarschranke passieren als die neutralisierenden. Ein ähnliches Verhalten kennt man z. B. bei den Toxoplasmoseantikörpern, bei denen die im SABIN-FELDMANSchen Farbtest nachweisbaren Immunstoffe, wie wir zeigen konnten, sehr leicht die Placentarschranke überschreiten (BUHN, VIVELL, RICHARZ), während sich komplementbindende Antikörper bei Neugeborenen, selbst solchen mit connataler Toxoplasmose, kaum finden lassen (SABIN, EICHENWALD, FELDMAN, JACOBS), obwohl ihre Mütter solche besitzen.

Die Auswertung unserer Komplementbindungsergebnisse nach Diagnosen haben wir wiederum nach den Kriterien vorgenommen, die auch für Tab. 19 gelten. Auch jetzt wurde eine summarische Darstellung der Ergebnisse aller Virusstämme durchgeführt, um genügend große Zahlen zu bekommen. Da wir auch zahlreiche Wöchnerinnen in unsere Untersuchungen

¹ Die Zahlen in Klammern geben die Prozentsätze an.

einbezogen haben, sind diese als letzte Gruppe getrennt angeführt. Es konnten die Ergebnisse von 671 Serumuntersuchungen von Patienten, von denen wir ausreichende Angaben über das Krankheitsbild besaßen, ausgewertet werden.

Es fällt auf, daß Wöchnerinnen in fast dem gleich hohen Prozentsatz positiv reagieren wie Patienten mit Bornholmer Krankheit. Dies ist nun eine Erfahrung, die wir auch bei anderen Seroreaktionen machen konnten. So beobachteten wir z. B. in der Schwangerschaft häufig ungewöhnlich hohe Titer im SABIN-FELDMANSCHEN Farbttest auf Toxoplasmose (VIVELL, BUHN) und fanden auch auffallend viel positive Reagenten bei Schwangeren mit dem Häm-agglutinationshemmungstest auf Parapoliomyelitisviren. Ähnliche Beobachtungen liegen verschiedentlich in der Literatur vor. So fand z. B. JUNGBLUT gehäuft neutralisierende Antikörper bei Schwangeren gegen den Col. SK-Stamm (Parapoliomyelitisgruppe) sowie gegen klassische Poliomyelitisstämme. Sogar bei tragenden Stuten waren solche Poliomyelitis-„Immunkörper“ nachweisbar (JUNGBLUT). Wie diese Befunde zu deuten sind, ist noch völlig

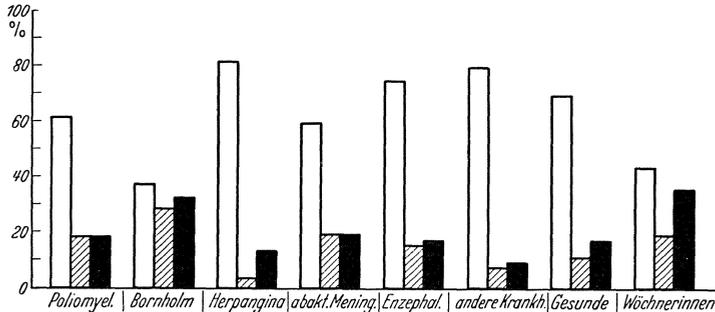


Abb. 14. Auswertung der KBR-Ergebnisse nach Diagnosen. □ negativ, ▨ fraglich, ■ positiv.

unklar. Wir möchten aber annehmen, daß die Schwangerschaft in unspezifischer Weise eine Titersteigerung einmal erworbener und dann unmeßbar gewordener Antikörper bedingt, wodurch diese wieder nachweisbar werden, d. h., daß eine unspezifisch ausgelöste anamnestiche Reaktion eines ursprünglich spezifisch entstandenen Antikörpers vorliegt.

Die relativ wenigen positiven Antikörperbefunde bei Herpanginafällen, die doch sichere Coxsackie-Virusinfektionen sein sollen, verstehen sich so, daß wir in dieser Rubrik fast nur Seren aus einer im März und April 1953 abgelaufenen Herpangina-Epidemie aus Stuttgart, die mit großer Sicherheit nicht durch Coxsackie-Viren bedingt war, untersucht haben.

Da die komplementbindenden Antikörper nur relativ kurzzeitig im Anschluß an eine Infektion nachweisbar sein sollen, um dann wieder zu verschwinden, stand zu erwarten, daß man in den Seren vom Sommer und Herbst mehr Antikörper finden kann, als in solchen vom Winter und Frühjahr. VIVELL hat daher das Material auch unter diesem Blickpunkt gesichtet und bei Auswertung von 615 Seren, von denen uns der Tag der Serumentnahme bekannt war, tatsächlich statistisch signifikante Unterschiede gefunden, die in der folgenden Tabelle wiedergegeben sind.

Tabelle 27. Jahreszeitliche Verteilung positiver Reaktionen.

	Reaktionsausfall		Ges.-Zahl	T-Wert
	positiv	negativ		
Seren vom Sommer/Herbst . .	39(41) ¹	56(59)	95	4,28
Seren vom Winter/Frühjahr . .	108(21)	412(79)	520	—

Die fraglichen Reaktionsausfälle wurden nicht berücksichtigt.

Zum Schluß seien auch hier die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse anderer Autoren mit der Coxsackie-Komplementbindungsreaktion, soweit sie uns bekannt wurden, tabellarisch zu Vergleichszwecken mitgeteilt.

Tabelle 28. Untersuchungen anderer Autoren über komplementbindende Antikörper gegen verschiedene Coxsackie-Virusstämme.

Autor	Ort	Stamm	Ges.-Zahl	pos. in %
MELNICK	Nord-Carolina (USA)	A ₁	248	26
WIRTH	Schweiz	A ₆	248	25

¹ Die Zahlen in Klammern geben die Prozentsätze an.

e) Vergleichsuntersuchungen mit anderen serologischen Studien.

Die von KELLER und VIVELL, sowie von ESSER und ELSÄSSER seit längerer Zeit betriebenen Studien auf Toxoplasmose-, Mumps- und Parapoliomyelitis-Antikörper sowie die am gleichen Untersuchungsgut gewonnenen Ergebnisse mit der KBR gegen das Virus der lymphocytären Choriomeningitis, das MM-Virus der Parapoliomyelitisgruppe sowie das Theiler-Virus der Mäuse-Encephalomyelitis boten uns die Möglichkeit zu Vergleichen über das Vorkommen der verschiedenen Immunstoffe in deutschen Seren.

Die folgende Tab. 29 gibt einen Überblick über die mit diesen verschiedenen Antikörperverfahren gewonnenen Ergebnisse.

Tabelle 29. Vergleichende Antikörperstudien gegen verschiedene Erreger.

Erreger	Testmethode	Ges.-Zahl d. Unters.	davon pos.	pos. in %
Toxoplasma	Sabin-Feldman-T.	2100	1173	51
Mumpsvirus	KBR	159	136	86
Parapoliomyelitis	HH-Test	1000	72	7
Parapoliomyelitis	KBR	108	4	4
Lymph. Choriomen.	KBR	149	12	8
Theiler-Virus	KBR	134	10	7
Coxsackie-Viren A ₁	Neutralisation	11	3	27
A ₁	KBR	108	22	20
A ₂	Neutralisation	40	31	77
A ₂	KBR	171	33	19
A ₃	KBR	152	49	32
A ₆	KBR	145	19	14
A (W. L.)	Neutralisation	40	19	48
B ₁	Neutralisation	101	40	40
B ₁	KBR	121	31	26

Eine auffallende Diskrepanz zwischen den Ergebnissen bei Verwendung zweier verschiedener Testverfahren beim gleichen Krankheitserreger ergibt sich, abgesehen von der bereits besprochenen Tatsache, daß gegen Coxsackie-Viren in der KBR immer eine geringere Zahl positiver Reagenten sich findet als in der Neutralisation, vor allem beim A₂-Virus.

Während im Neutralisationstest 77% gegen A₂ positiv reagierten, waren es in der KBR nur 19%. Dazu ist nun folgendes zu sagen: Die Neutralisationsteste wurden zeitlich vor den Komplementbindungen durchgeführt, wobei vor allem Seren aus der Bornholm-Epidemie 1951 und kurz danach getestet wurden. In diesem Zeitraum haben wir 18 Virusstämme isoliert, von denen wir bei 14 Typenbestimmungsversuche vorgenommen haben. Von diesen 14 Viren gehörten aber 11 (79%) zum A₂-Typ. Eine auffallend weite Verbreitung dieses Virustyps fanden zur gleichen Zeit auch VERLINDE und VAN TONGEREN im benachbarten Holland, die unter 18 von ihnen in dieser Zeit isolierten Stämmen 13 A₂-Viren (72%) feststellten. Die von uns mit der KBR untersuchten Seren stammten im Gegensatz dazu zum größten Teil vom Winter und Frühjahr 1953, zum kleineren Teil auch vom Sommer und Herbst 1952. In dieser Zeit wurden von uns 18 Virusstämme der Coxsackie-Gruppe isoliert. Eine Prüfung von 14 dieser Stämme ergab, daß nur einer zum A₂-Typ gehörte. Es hatte also ein *Typenwechsel* zwischen den Jahren 1951/52 und 1952/53 stattgefunden (vgl. Abschnitt II, 6, d).

Wir müssen danach annehmen, daß die komplementbindenden Antikörper gegen A₂ innerhalb eines Jahres aus einem Großteil der Seren verschwunden sind und möchten dieses auffallende Ergebnis als weiteren Beweis für die Auffassung von MELNICK, BEEMAN u. HUEBNER von dem mehr *temporären Charakter dieser komplementbindenden Immunstoffe* anführen, während die neutralisierenden Antikörper sich bekanntlich viel länger nachweisen lassen.

Der Vergleich der Ergebnisse unserer immunologischen Studien zeigt aber auch deutlich die außerordentlich großen Differenzen in der Durchseuchung der

Bevölkerung mit den verschiedenen Erregern. Die Mumpsinfektion ist ein Beispiel einer Seuche mit außerordentlich hoher Kontagiosität. Die Seuchenzüge verlaufen wegen der langen Inkubationszeit schleichend und bedingen daher einen langfristigen Aufenthalt des Erregers in einem Epidemiegebiet, wobei es zu einer allgemeinen Durchseuchung kommt. Sicherlich verlaufen viele Mumpsinfektionen subklinisch oder auch atypisch z. B. als monosymptomatische Meningoencephaliden, Pankreatiden oder Orchitiden, so daß sie nicht als solche erkannt werden können, wenn nicht eine serologische Diagnose versucht wird. VIVELL und GRAMLICH haben selbst über einen solchen Fall berichtet. Die Durchseuchung der Bevölkerung mit diesem Erreger ist nach unseren serologischen Ergebnissen ungewöhnlich hoch. Diese entsprechen aber völlig den Erfahrungen, die PAUL, RIORDAN, KRAFT bei vergleichenden Mumpsantikörperstudien auf Miami in Nord-USA und Alaska gemacht haben.

Ganz im Gegensatz dazu stehen die sehr spärlichen Antikörperbefunde gegen die Parapoliomyelitisviren, lymphocytäre Choriomeningitis sowie das Theiler-Virus. Bei der *lymphocytären Choriomeningitis* handelt es sich um eine sichere Anthroprozoonose, die ihr eigentliches Verbreitungsgebiet unter wild lebenden Nagern vor allem Mäusen hat (VAN ROOYEN, RHODES). Der Übergang der Infektion auf den Menschen erfolgt wahrscheinlich durch Schmutzinfektion, da das Virus im Kot und Urin der kranken Tiere ausgeschieden wird. Übertragungen direkt von Mensch zu Mensch scheinen wie meist in solchen Fällen keine Rolle zu spielen, dagegen kommen kleine endemische Ausbrüche in mit kranken Mäusen verseuchten Wohnblocks vor (TRAUB, DUNCAN, THOMAS, O'H. TOBIN, BINGEL u. SCHUSTER).

Bei den Infektionen mit *Parapoliomyelitisviren* liegen wohl ähnliche Verhältnisse vor, wobei — wie schon erwähnt — vor allem an Ratten als natürliches Erregerreservoir gedacht wird (KOCH, WARREN, RUSS, JEFFRIES). Wir haben darüber schon unter Abschnitt I,9 das Wesentliche hervorgehoben.

Besonders auffallend war, daß wir auch gegen das rein murine epizoonotische *Theiler-Virus* komplementbindende Antikörper in menschlichen Seren nachweisen konnten. Dies überraschte deswegen, weil bisher nichts über eine entsprechende Erkrankung des Menschen bekannt ist. Allerdings hatte man schon neutralisierende Antikörper gegen dieses Virus in Seren humaner Provenienz nachweisen können (VAN ROOYEN, RHODES, SELIGMANN, JUNGBLUT). Über das Vorkommen komplementbindender Antikörper liegen dagegen unseres Wissens keine Angaben vor. Auch wenn man die außerordentlich weite Verbreitung gerade dieses Virus unter Mäusen berücksichtigt, erscheint es uns besonders im Hinblick auf die Parapoliomyelitis sehr interessant, daß auch der Mensch sich gelegentlich gegen diesen für ihn apathogenen Erreger immunisiert, d. h. mit anderen Worten, daß er u. U. doch eine gewisse Empfänglichkeit für dieses murine Virus zeigt, wenn es dabei auch nicht zu einer Erkrankung kommt.

Zwischen dem ubiquitären Vorkommen von Mumpsantikörpern und den nur gelegentlichen Antikörperbefunden bei den im wesentlichen en- und epizoonotisch ablaufenden Seuchen liegen nun sowohl die Toxoplasmose- wie die Coxsackie-Virusinfektionen. Bei der Toxoplasmose ist das Tierreservoir der Erreger ein wesentlich breiteres als bei den vorwiegend murinen Virusseuchen, und wir müssen auch in nennenswertem Umfang mit Übertragungen von Mensch zu Mensch rechnen. Die Coxsackie-Infektionen haben dagegen ähnlich wie das Mumpsvirus, soviel wir heute wissen, kein Erregerreservoir im Tierreich. Es sind Viren, die nach uns noch immer rätselhaften Gesetzen sich selbst limitierende Epidemien vom „Impulstyp“ (DE RUDDER) erzeugen, die meist in räumlich frühzeitig determinierten Gebieten ablaufen. In den eigentlichen Befallsgebieten wird dabei die Durchseuchung ebenfalls sehr beträchtlich werden (vgl. die 77 % gegen A_2 in der

Epidemiezeit), im Gesamtdurchschnitt eines Großraums bleibt sie aber hinter der zurück, die die eigentlichen „Wanderseuchen“ bedingen, zu denen wir auch die Mumpsinfektion zählen müssen. Unsere serologischen Daten stellen also ein Spiegelbild der aus klinischen Erfahrungen gewonnenen epidemiologischen Gegebenheiten dieser Infektionskrankheiten dar.

Es war uns nun außerdem möglich, die Verhältnisse der Durchseuchung in verschiedenen Lebensaltern für die einzelnen Erreger vergleichend zu studieren. Die folgende Abbildung zeigt eine Zusammenfassung der Altersverteilungskurven der von uns serologisch untersuchten Infektionskrankheiten.

Alle Infektionen mit stärkerer Durchseuchung zeigen nach dieser Übersicht einen starken Abfall der positiven Reagenten zwischen dem 6. Lebensmonat bis zum 2. Lebensjahr. Die diaplacental übertragenen Antikörper verschwinden. Dann folgt ein Anstieg von positiven Befunden, der beim Mumps sehr steil, bei Toxoplasmose- und Coxsackie-Infektionen etwas langsamer erfolgt. Die Hauptdurchseuchungszeit liegt dabei für die Mumpsinfektion im Kindesalter, für Toxoplasmose und Coxsackie-Viren sowohl im

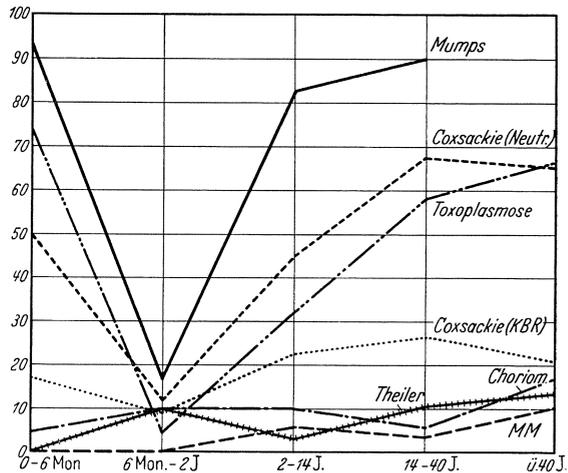


Abb. 15. Vergleichende Antikörpernachweise in verschiedenen Altersstufen.

Kindesalter aber auch noch später bis zum 40. Lebensjahr. Danach wird praktisch kein Zuwachs von Antikörperträgern mehr beobachtet. Bei den komplementbindenden Antikörpern gegen Coxsackie-Viren wird der besprochene Abfall im Alter deutlich (vgl. Abschnitt II, 6, b). Die restlichen 3 Virusinfektionen zeigen nicht den diaplacentaren Kurvenabfall, sondern einen flachen stetigen Anstieg, so daß sich, wenn man von dem besonderen Verlauf der Coxsackie-KBR-Kurve absieht, sehr deutlich die beiden schon hervorgehobenen Kurvenbündel erkennen lassen, nämlich Mumps, Toxoplasmose, Coxsackie einerseits und Choriomeningitis, Parapoliomyelitis und Theiler andererseits.

d) Typendifferenzierungsversuche.

Nachdem schon die histologischen Untersuchungen unserer selbstisolierten Virusstämme ergeben hatten, daß wir sowohl A- wie B-Stämme finden konnten, versuchten wir im Rahmen der uns gegebenen Möglichkeiten, die Stämme auch serologisch zu typisieren. Es standen uns für diese Versuche die DALLDORFSchen Vergleichsstämme A₁, A₂, A₃ und B₁ zur Verfügung.

Solche Typendifferenzierungen sind nun, wie MELNICK, CONTRERAS, BARNETT, KRAFT, CLARKE, LEDINKO zeigen konnten, grundsätzlich mit 4 verschiedenen Methoden möglich.

1. Durch Kreuzneutralisationsteste, wobei entweder bekannte Immunsereen mit einem unbekanntem Virusstamm verglichen werden, oder ein von dem unbekanntem Virusstamm hergestelltes Immuneserum gegen bekannte Virusstämme ausgetestet wird.

2. Durch Kreuzversuche mit der KBR in gleicher Weise wie unter 1 beschrieben.

3. Durch Verimpfung von zu testenden Stämmen auf Würfe, die von monospezifisch immunisierten Müttern stammen. Der Wurf ist dann durch passiv, vor allem über die Muttermilch übertragene Antikörper gegen diesen Virustyp immun, während er für die Infektion mit allen anderen Typen voll empfindlich bleibt.

4. Durch Kreuzschutzversuche an Schimpansen, wobei die Antikörperreaktion der Tiere im Neutralisationstest an der Maus analysiert werden muß.

Die in dieser Richtung von uns begonnenen Untersuchungen wurden so angesetzt, daß wir die selbstgewonnenen Immunsereen in einer Verdünnung 1:5 gegen eine Viruskonzentration von 10^{-4} ansetzten. Die Kontrolle erfolgte mit einer Virusdosis von 10^{-6} . Über Teilergebnisse dieser Untersuchungen wurde schon früher von uns berichtet (VIVELL, SCHAIRER).

Im Nenner wird die Zahl der geimpften Tiere, im Zähler die der gestorbenen angegeben. Das Virus Weingarten wurde uns von GÄRTNER zur Typisierung zugesandt.

Eine Durchsicht der Tab. 30 zeigt, daß die 4 histologisch als B-Viren definierten Stämme nicht mit unserem Vergleichsstamm B₁ serologisch identisch sind. 14 der 26 A-Viren gehörten dem A₂-Typ an, von diesen wurden wieder interessanterweise 12 im Jahre 1951 (einschließlich Januar 1952) isoliert. Ein Stamm des Jahres 1952 erwies sich als ein A₃-Typ. Die restlichen 11 A-Stämme waren mit unseren Vergleichsstämmen nicht identisch. Über ein gleich häufiges Vorkommen von A₂ im Jahre 1951 berichten auch, wie erwähnt, VERLINDE und VAN TONGEREN aus Holland. Allen übrigen europäischen Mitteilungen fehlen ausreichende Vergleichsangaben über Stammdifferenzierungen. Es ist bis jetzt lediglich bekannt, daß in Frankreich

Tabelle 30. Übersicht über Typisierungsversuche eigener Coxsackie-Virusstämme.

Lfd. Nr.	Fall Nr.	Name	Immunsereen					Kontroll.	Dat. d. Isolierung	Hist. Bfd.
			A 1	A 2	A 3	A 6	B 1			
1	1	Sch. D.	3/3 ¹	(0/4)	4/4	—	—	3/3	Juli 1951	A
2	2	W. L.	3/3	4/4	3/3	—	2/3	3/3	Aug. 1951	A
3	3	S. G.	3/3	(0/4)	3/3	—	—	4/4	Sept. 1951	A
4	4	W. G.	4/4	(0/3)	4/4	—	—	5/5	Okt. 1951	A
5	5	St. R.	4/4	(0/4)	3/3	—	—	3/3	Okt. 1951	A
6	6	F. A.	4/4	(1/3)	3/3	—	—	3/3	Okt. 1951	A
7	7	D. M.	3/3	(0/4)	3/3	—	—	3/3	Okt. 1951	A
8	8	K. E.	4/4	(0/4)	4/4	—	—	5/5	Nov. 1951	A
9	9	F. W.	3/3	(0/4)	4/4	—	—	4/4	Dez. 1951	A
10	11	Sch. B.	5/5	(0/4)	4/4	—	—	5/5	Dez. 1951	A
11	12	W. A.	4/4	3/5	4/4	—	3/3	4/4	Dez. 1951	B
				lgefr. bzw. 2/3						
12	13	H. G.	4/4	4/4	4/4	—	4/4	3/3	Dez. 1951	B
13	15	St. A.	4/4	(0/4)	3/3	—	—	3/3	Dez. 1951	A
14	19	Si. G.	3/3	(0/4)	3/3	—	—	3/3	Jan. 1952	A
15	22	G. K.	4/4	(0/4)	4/4	—	—	3/3	Jan. 1952	A
16	23	H. R.	4/4	(1/3)	4/4	—	—	3/3	März 1952	A
				lgefr.						
17	25	P. E.	4/4	5/5	4/4	5/5	—	4/4	Juli 1952	A
18	26	St. H.	3/3	3/3	3/3	3/3	—	3/3	Juli 1952	A
19	27	G. D.	3/3	5/5	4/4	4/4	—	3/3	Juli 1952	A
20	30	B. S.	3/3	(0/3)	3/3	3/3	2/2	5/5	Aug. 1952	A
21	31	H. H.	3/3	5/5	5/5	2/3	—	4/4	Aug. 1952	A
22	32	G. W.	3/3	3/3	3/3	(0/3)	—	4/4	Aug. 1952	A
23	33	K. H.	4/4	4/4	4/4	2/3	3/3	5/5	Aug. 1952	B
24	34	R. A.	3/3	3/3	3/3	3/3	—	4/4	Sept. 1952	A
25	35	L. K.	4/4	4/4	3/3	3/3	—	2/3	Sept. 1952	A
26	36	K. K.	3/3	3/3	4/4	4/4	—	3/3	Okt. 1952	A
27	37	Pf. E.	3/3	3/3	3/3	3/3	—	4/4	Nov. 1952	A
28	39	L. E.	4/4	4/4	4/4	—	—	4/4	Dez. 1952	A
29	40	Sch. I.	3/3	3/3	3/3	3/3	—	3/3	März 1953	A
30		Virus Weingarten	4/4	4/4	4/4	—	4/4	4/4	Herbst 1951	B

A₁ und A₂, in der Schweiz A₃, in England A₁, A₂ und B₃, in Holland A₁, A₂, A₃ und B₁ neben anderen noch nicht typisierten aber serologisch teilweise differenten Stämmen gefunden wurden (vgl. Tab. 16, 2).

Gleiche Beobachtungen über den Typenwechsel der Coxsackie-Virusstämme in den einzelnen Jahren, wie wir sie in Deutschland machen konnten, wurden auch aus den USA mitgeteilt. So berichteten DALLDORF und GIFFORD, daß 1947 Typ A₁ und A₂ im Staate New York vorherrschten. 1948 konnten sie dagegen unter 14 Virusisolierungen 8 B₁-Stämme finden, neben

¹ Im Zähler wird die Zahl der gestorbenen, im Nenner die der geimpften Tiere angegeben.

5 A₂ und 1 B₃. BEEMAN, HUEBNER, COLE fanden 1949 unter 32 Stämmen 20 vom Typ A₂, während es 1950 unter 74 Stämmen nur noch 2 A₂-Typen waren. Jetzt herrschten die Stämme A₃ und A₁₀ vor. Über ähnliche Beobachtungen berichten auch CONTRERAS, BARNETT, MELNICK. Ähnlich wie DALLDORF fanden sie 1948 vorwiegend B₁-Stämme (29 von 66 Isolierungen). 1949 wurden dagegen hauptsächlich A₁-Typen festgestellt (55 von 107 Isolierungen). Die weiteren Beobachtungen ergaben, daß 1950 der A₂-Typ und 1951 A₂ am häufigsten isoliert werden konnte.

Dieser Typenwechsel in den einzelnen Jahren, der z. B. auch für Grippeviren bekannt ist (MULDER) deutet darauf hin, daß die zunehmende Durchimmunisierung der Bevölkerung durch einen Virusstamm diesem gleichsam den Boden für eine weitere Ausbreitung entzieht. Die außerordentlich großen antigenen Mannigfaltigkeiten der Coxsackie-Viren machen es verständlich, daß trotzdem immer wieder neue epidemische Ausbrüche durch serologisch differente Stämme entstehen können. Es ist uns kein Beispiel aus der Virusforschung bekannt, das in ähnlich idealer Weise gestatten würde, so etwas wie eine „serologische Epidemiologie“ zu treiben, wie gerade die Coxsackie-Viren mit ihren vielen Varianten, deren Erforschung ja selbst noch im Anfang steht.

7. Die Pathologie der Coxsackie-Virusinfektionen.

Wenngleich die pathologisch-anatomischen Veränderungen zur Differenzierung von Viren sowohl zu ihrer Charakterisierung als auch zu ihrer Klassifizierung meist nur von untergeordneter Bedeutung sind (ANDREWES), so spielen sie bei den Coxsackie-Viren doch eine besondere Rolle. Dies liegt einmal daran, daß einzelne Stämme einen selektiven Myotropismus besitzen wie er in dieser Form bisher unbekannt war und daher besonderes Interesse beansprucht, und weiterhin an der Tatsache, daß DALLDORF das pathologisch-anatomische Verhalten verschiedener solcher Viren zur Grundlage seiner Abgrenzung von A- und B-Stämmen gewählt hat.

Schon im klinischen Bild der Coxsackie-Viruserkrankungen spiegelt sich der unterschiedliche Angriffspunkt dieser Viren wider.

Als früheste histologisch festzustellende Veränderungen werden kolben- oder knötchenförmige Auftreibungen kleiner Faserabschnitte sowie Verklumpungen der Myofibrillen beobachtet. Durch Ausdehnung solcher Reaktionen über größere Muskelfaserabschnitte kommt es zu dem Bild der „hyalinen Faserschwellung“, mit gleichzeitigem Auftreten eines zellarmen, fast ausschließlich monocytäre Elemente enthaltenden Ödems. Innerhalb der so veränderten Muskelfasern werden häufig reihenförmig angeordnete basophile Körnchen angetroffen, welche sowohl Fettstoffe

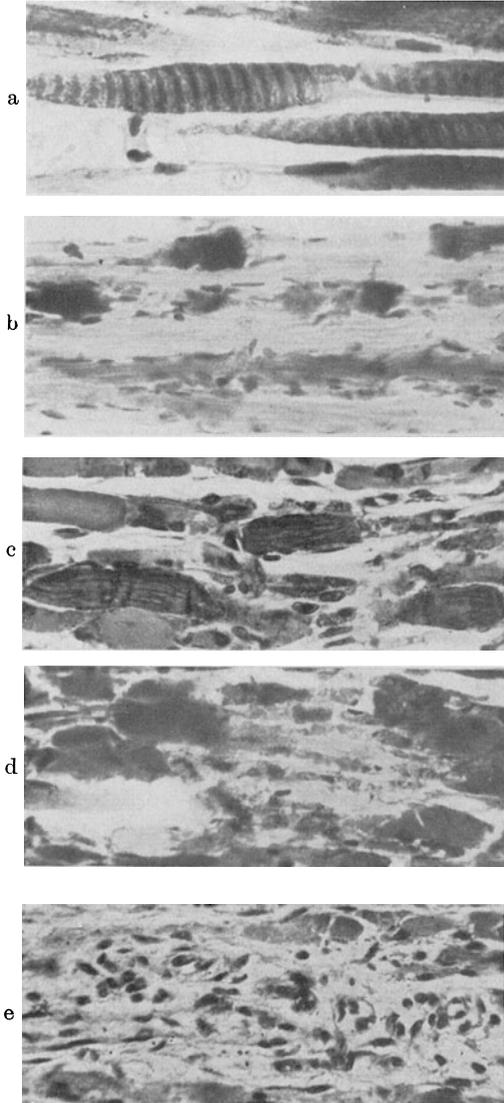


Abb. 16. Bild der Skelettmuskulatur bei der Säuglingsmaus in abgestuften Zeitintervallen nach Infektion mit einem Stamm des Coxsackie-Virustyps A₂. Von oben nach unten: a) Normale Muskelfasern; b) knötchenförmige Auftreibung und Homogenisierung einzelner Faserabschnitte; c) „hyaline“ Schwellung der Muskelfasern mit streifenförmiger Einlagerung von basophilen Streifen und Schollen; d) schollige Auflösung der Muskelfasern; e) völliger Untergang der Muskelfasern, Erhaltenbleiben der Sarkolemmschläuche, mehrkernige Regeneratknospen. HE. 560fach.

[Aus: VIVELL und GÄDEKE: Erg. Hyg. 27, 512 (1952).]

als nach dem Ergebnis histochemischer Untersuchungen auch Ribonucleotide und alkalische Phosphatase enthalten (GÄDEKE, KAUSCHE, LANDSCHÜTZ, SAUTHOFF). Im näheren Umkreis der Muskelkerne konnte mittels mikrospektrographischer Untersuchungen ebenfalls eine Ribonucleinsäureanreicherung nachgewiesen werden (KAUSCHE, HOFMANN-BERLING). Im weiteren Verlauf der Versuchstierkrankung fallen die Muskelfasern einer scholligen Auflösung anheim. In einem solchen Stadium wird ein beträchtlicher Volumenanteil des Muskelgewebes von dem nach wie vor bestehenden zellarmen Ödem, von in Auflösung begriffenen Sarkoplasmaanteilen und leeren Sarkolemmschläuchen bestritten. Neben histiocytären Phagocytosen der formalen Abbauprodukte lassen sich dann aber auch schon deutliche Zeichen von regenerativen Prozessen in Form von riesenzelligen Muskelfaserknospungen erkennen. Insgesamt ist das histologische Bild dieser Prozesse mit einer ZENKER-schen Degeneration der Muskulatur zu identifizieren. Nachgewiesene Veränderungen in menschlichem Muskelgewebe nach Coxsackie A-Virusinfektionen sind grundsätzlich gleichartiger Natur, wenn auch nach den bisher erhobenen Befunden erheblich abgeschwächt. Im Tierexperiment bei der Säuglingsmaus ist als Sekundärfolge solcher ausgedehnter Muskelzerstörungen des öfteren das histologische Substrat einer myoglobininischen Nephrose nachweisbar (GÄDEKE).

Im Gegensatz zu diesen für die Coxsackie-A-Viren charakteristischen Befunden werden nach Infektionen mit einem Coxsackie B-Virusstamm bei der Säuglingsmaus im Skelettmuskelgewebe der Tiere disseminierte, kleine leukocytär-infiltrative Prozesse vorgefunden, in welchen degenerative Muskelfaserläsionen nur gering und vereinzelt angedeutet sind. Es liegt mithin hier das Substrat einer disseminierten Myositis vor. Schwerwiegendere Prozesse treten im Zentral-Nervensystem, und zwar bevorzugt an den Meningen, jedoch auch im Bereich des Nervengewebsparenchyms mit besonderer Bevorzugung der Stammhirnanteile auf. Man beobachtet hier mit Ganglienzelldegenerationen, mit leukocytären Durchsetzungen und perivaskulären Zellinfiltraten, mit Gliaproliferationen und gelegentlichen cystischen Erweichungen des Nervengewebes (LEVADITI) mehr oder minder schwere encephalomyelitische Prozesse, wobei allerdings das Gehirngewebe gegenüber dem Rückenmark weitaus bevorzugt befallen wird. Schließlich werden mit stärkster Beteiligung der Nackenfettlager multiple, kleinherdförmige nekrotisierende Läsionen des Fettgewebes beobachtet. Als pathognomonisch wird daher für eine Coxsackie B-Virusinfektion von DALLDORF die Trias: fokale Myositisherde, meningo-encephalomyelitische Prozesse und Fettgewebnekrosen angegeben. Die von einer Reihe von Autoren (GODMAN, BUNTING, MELNICK, PAPPENHEIMER, KUNZ, RICHARDSON, DANIELS, CHEEVER, WELLER, GÄDEKE) beschriebenen degenerativen und entzündlichen Veränderungen in parenchymatösen Organen (Pankreas, Leber, Milz, Herzmuskel, Lymphknoten), welche bei anderen, nach ihrem serologischen Verhalten und der vorrangigen Pathogenität für die Säuglingsmaus, den Coxsackie B-Viren zugeordneten Erregern beobachtet worden sind, treten demgegenüber in den Hintergrund, so daß besonders im Rahmen unseres Themas darauf nicht näher eingegangen werden kann.

8. Pathogenetische Probleme der Coxsackie-Infektionen.

Die pathogenetischen Vorgänge — soweit sie uns im Rahmen der Frage „Pseudopolyomyelitis“ interessieren — bilden die Grundlage für das Verständnis der im folgenden Kapitel zu besprechenden Klinik dieser Infektionen, zumal heute mehr und mehr diese experimentell leicht angehbaren Krankheiten als Modell der viel schwieriger zugänglichen Poliomyelitisinfektionen dienen (MELNICK, KAPLAN). Die erwähnten Virusbefunde im Rachen, Blut und Stuhl von Schimpansen nach oraler Applikation von Coxsackie-Viren sind in fast gleichem zeitlichem Ablauf heute auch für die Poliomyelitis gesichert (BODIAN). An Mäusen haben MELNICK und GODMAN ausgedehntere Studien über den Ablauf von Coxsackie B-Infektionen durchgeführt. Sie bestimmten nach verschiedenen Zeitintervallen bei letal infizierten Tieren den Virusgehalt der Organe. Am zweiten Tag nach der Infektion hatte das Virus bereits hohe Titer im Blut, Herzmuskel, Lebergewebe, Skelettmuskulatur, Darm und Gehirn der Tiere erreicht. Diese Viruskonzentrationen konnten in unverminderter Höhe außer im Blut, wo der Erreger rascher verschwand, 8 Tage lang nachgewiesen werden. Bei gelähmten Tieren finden sich die höchsten Viruskonzentrationen in Muskel und Gehirn. Nach dem 8. Tag tritt eine rasche Autosterilisation des Organismus ein, die nur von einer mehr oder weniger lang anhaltenden Ausscheidung der Erreger durch den Darm überdauert wird. Pathologisch-anatomisch faßbare Veränderungen in der Muskulatur der Tiere traten erst auf, wenn der Virustiter längere Zeit 10^{-4} erreichte. Eine experimentelle Infektion war mit außerordentlich geringen Viruskonzentrationen sowohl bei der Maus wie beim Affen möglich.

Die stärksten pathologisch-anatomischen Veränderungen pflegen bei den A-Infektionen in der Muskulatur aufzutreten. PAPPENHEIMER fand in diesen Gewebläsionen feinste cytoplasmatische fuchsinophile Granula, die er mit dem Virusbefall in Verbindung bringen möchte. KAUSCHE, LANDSCHÜTZ, SAUTHOFF wiesen eine starke Vermehrung alkalischer Phosphatase

im infizierten Muskel nach, während GÄDEKE, KAUSCHE und HOFMANN — BERLING histochemisch bzw. histospektrographisch eine Anreicherung von Ribonucleotiden in der Muskulatur beobachteten. Die Feulgen-Reaktion ergab dagegen keine Vermehrung von Desoxyribosenucleinsäuren.

Nach den vorliegenden Untersuchungen haben wir uns den Ablauf der Coxsackie-Virusinfektionen etwa so vorzustellen: Der wohl meist über den Intestinaltrakt in den Organismus eindringende Erreger erfährt durch frühzeitigen Einbruch in die Blutbahn eine hämatogene Aussaat, die ihrerseits wieder einen engen Kontakt mit den Antikörperbildungsstätten herstellt, wodurch cyclische immunbiologische Vorgänge ausgelöst werden, die schließlich zur Autosterilisation führen. Abgefangen wird das Virus aus dem Blut vor allem von der Muskulatur, in der es offenbar den für seine Vermehrung adäquaten Nährboden findet. Ob der gelegentliche Einbruch ins Zentralnervensystem nun über die neuromuskulären Synapsen mit anschließender „Nervenbahnwanderung“ des Erregers erfolgt, wie man lange Zeit für die Poliomyelitis annahm, oder direkt über die Blut-Liquor- bzw. Blut-Gehirn-Schranke, was uns wahrscheinlicher erscheint, ist noch ungeklärt.

9. Klinische, epidemiologische und ökologische Beziehungen der Coxsackie-Virusinfektionen zur Poliomyelitis.

Es darf heute nach 5 Jahren experimenteller und klinischer Forschung über die Pseudopoliomyelitiden als erwiesen gelten, daß das von ZAHORSKY 1920 beschriebene Krankheitsbild der Herpangina eine der klinischen Manifestationen einer Coxsackie-A-Infektion ist, bzw. sein kann. Es ist hier nicht der Ort, auf die Symptomatologie dieser ebenfalls in Sommer-Herbstepidemien auftretenden Infektion einzugehen, doch sei erwähnt, daß mehrfach (ZAHORSKY, TEUSCH) gleichzeitig mit typischen Herpanginaerkrankungen paralytische Poliomyelitiden gesehen wurden. In einer Familie konnte ZAHORSKY auch beobachten, daß ein Kind an einer Herpangina erkrankte, während das andere kurz danach eine paralytische Poliomyelitis bekam. Auch über Kombinationen von Herpangina mit abakteriellen Meningitiden und vor allem encephalitischen Symptomen liegen Beobachtungen vor (SCHLACK, JOHNSON, LINDAHL).

Noch enger werden die klinischen Beziehungen zur Poliomyelitis allerdings bei der Myalgia epidemica oder Bornholmschen Krankheit. Diese seit langer Zeit vor allem in den nordeuropäischen Ländern heimische Infektionskrankheit darf nach den jetzt vorliegenden Untersuchungen als eine Coxsackie B-Virusinfektion gelten. Sie ist charakterisiert durch plötzlich auftretende heftige Muskelschmerzen, die zwar meist in der unteren Thoraxmuskulatur oder den Bauchmuskeln lokalisiert sind, bei der aber auch einmal mehr oder weniger isoliert die Muskulatur der Extremitäten, Schulter, Wirbelsäule, Nacken, Lende befallen sein kann. Wenn die Gliedmaßen besonders betroffen sind, kann es zur Schonhaltung und zu einer Muskelschwäche kommen, die vollauf das Bild einer Parese vorzutauschen vermögen. BERGER und FREUDENBERG haben solche Patienten im Sommer 1951 beobachten können und dafür die Bezeichnung „*Pseudopoliomyelitis*“ geprägt. Auch wir verfügen über gleiche Beobachtungen. Die Reflexe sind bei diesen Patienten meist noch erhalten oder nur gering abgeschwächt. Charakteristisch ist auch der stärkere Befall der distalen Muskelpartien, wie er bei der Poliomyelitis in gleicher Weise meist nicht vorkommt. Die Dauer der Muskelschmerzen wechselt offenbar von Fall zu Fall sehr stark. Sie können Stunden, Tage aber auch monatelang anhalten, weil dann offenbar die im Muskel ablaufenden Zerstörungs- und Reparationsprozesse lange Zeit Schmerzen und anschließend leichte Atrophien mit länger andauernder Muskelschwäche verursachen können (DESSE).

Das Zentralnervensystem ist außerdem nach neueren Untersuchungen häufig bei Bornholmer Krankheit in Form einer *abakteriellen Meningitis* mitbeteiligt, allerdings in von Epidemie zu Epidemie stark wechselndem Ausmaß. DOLDER und VÖGTLI machten schon 1879 auf eine meningeale Beteiligung aufmerksam,

ohne sie objektiviert zu haben. Später haben vor allem LINDBERG und amerikanische Autoren (HOWARD, WEYMÜLLER, EDSON, ITTNER, WATSON, CASSIDY, MACDONALD, HEWELL, COOPER, McCONNEL) diese Komplikation gesehen.

GSELL sah sich veranlaßt, 1949 an Hand von 7 eigenen Beobachtungen solcher Miterkrankungen der Meningen eine eingehendere klinische Studie zu widmen. Die Prognose dieser „Meningitis myalgica“ ist ähnlich wie die der meisten Virusmeningitiden und auch wie die der Poliomyelitis günstig. Sie tritt oft 4—5 Tage nach Beginn der Erkrankung (vgl. Vorkrankheit!) meist in Verbindung mit einem 2. oder 3. Krankheitsschub auf. Daß sie durch das Virus selbst bedingt und nicht als neuroallergische postinfektiöse Erkrankung zu werten ist, konnten GARD und LENNETTE durch den Erregernachweis im Liquor und Gehirn wahrscheinlich machen. Der Verlauf ist durch eine gemischtzellige, sich meist in mäßigen Grenzen haltende Liquorpleocytose charakterisiert. LINDBERG und GSELL berichten auch über Erhöhung des Liquordrucks, positive Eiweißreaktionen und leichte Veränderungen der Kolloidkurven im Sinne der „Lueszacke“. Der Liquorzucker bleibt meist normal oder ist leicht erhöht. Im ganzen entspricht dieses Bild also klinisch durchaus dem einer aparalytischen Poliomyelitis bzw. Meningitis poliomyelitica.

Die gemeinsamen klinischen Züge der Bornholmer Krankheit und der Poliomyelitis werden in dem folgenden Schema besonders deutlich.

Tabelle 31. *Klinische Erscheinungsformen der HEINE-MEDINSchen Krankheit in ihren Beziehungen zu Krankheitsbildern der Para- und Pseudopoliomyelitis-Viren.*

Klinische Erscheinungsform	Erreger	Klinische Diff.-Diagnose
Meningitis aparalytica (Reine ohne Paralysen einhergehende Meningitis)	Echte Poliomyelitis-Viren Parapoliomyelitis-Virus Pseudopoliomyelitis-Virus	nicht möglich
Meningitis paralytica (Mit Paresen oder Muskelschwächen einhergehende Meningitis)	Echte Poliomyelitis-Viren Parapoliomyelitis-Viren (Vorkommen nicht ganz gesichert) Pseudopoliomyelitis-Viren	Leicht bei schweren Paralysen, schwer bei leichten Paresen
Meningitis neuralgica bzw. Meningitis myalgica (Mit auffallenden Schmerzen einhergehende Meningitis)	Echte Poliomyelitis-Viren Pseudopoliomyelitis Viren	sehr schwer gegenüber neuritischen Formen der H.-M.-Krankheit

Leitend bei der Differential-Diagnose muß die Tatsache sein, daß die Lähmungen bei der echten Poliomyelitis Kernlähmungen sind, während es sich bei den Pseudopoliomyelitisinfektionen um muskuläre Paresen oder Schmerzlähmungen handelt, bei denen die Fremdreflexe erhalten sind. Der Muskeldruckschmerz erstreckt sich auch nicht nur auf die Gegend der Nervenbahnen. Die rein durch die Meningitis als solche bedingten Schmerzen sind in beiden Fällen gleich.

Es erhellt daraus, daß die ätiologische Differentialdiagnose klinisch ohne genaue Kenntnis der epidemischen Zugehörigkeit (vgl. die „mild illness“ Epidemien!) in vielen Fällen überhaupt nicht und in manchen Fällen u. U. nur sehr schwer möglich ist. Eine solche Diagnose kann, wie anfangs schon gesagt, nur durch die virologische und serologische Untersuchung gesichert werden.

Man darf bei der richtigen Bewertung der obigen Tabelle nicht vergessen, daß bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit zwar die Lähmungen die eindrucksvollste und schwerste Manifestationsform dieser Erkrankung darstellen, daß sie

aber zahlenmäßig am geringsten und wissenschaftlich gesehen nicht die aufschlußreichsten sind. Es kommt dies auch sehr gut in einem Satz von HOWE 1952 zum Ausdruck, den vor kurzem MEENAN zitiert hat:

“Poliomyelitis is a common virus disease which usually runs a mild course characterized by upper respiratory or gastrointestinal symptoms but occasionally the picture is complicated by signs indicating invasion of the C. N. S. . . .”

Die Epidemien der Myalgia epidemica treten in ganz charakteristischer Weise immer im Sommer und Herbst auf. In Australien und Neuseeland ergibt sich dabei entsprechend den anderen klimatischen Verhältnissen eine Verschiebung um ein halbes Jahr in die Monate Januar bis März. MADSEN hat als erster auf die Ähnlichkeiten des epidemischen Ablaufs dieser Erkrankung zur Poliomyelitis hingewiesen. In Dänemark waren die Voraussetzungen für das Studium dieser Frage besonders günstig, weil ein Großteil der Infektionskranken sich in klinische Behandlung begibt, wo sie in den Epidemiekrankenhäusern kostenlos behandelt werden und weil selbst leichte Infektionen, wie Anginen, Tracheobronchitis und selbstverständlich auch die epidemische Myalgie, meldepflichtig sind. Die nebenstehende Abb. 17 zeigt eine vergleichende Zusammenstellung des jahreszeitlichen Auftretens von Poliomyelitis und Myalgie in verschiedenen Berichtsjahren in Dänemark.

DE RUDDER hat 1937 die gemeinsamen epidemiologischen und klinischen Züge der Poliomyelitis und Myalgia epidemica untersucht. Er stellt auf Grund seiner vor allem meteorobiologisch ausgerichteten Analyse die Frage, „ob die akute epidemische Myalgie nicht eine harmlose pathomorphe Variante der Poliomyelitis darstellt.“ Er hebt als gemeinsame Merkmale besonders hervor: 1. die sog. neuritischen Verlaufsformen der Poliomyelitis, die bei aparytischem Verlauf das Bild der Myalgie kopieren können, 2. das Vorkommen einer serösen Meningitis bei der Myalgie, die an ein neurotropes Virus denken läßt, 3. den identischen Sommer-Herbst-Gipfel, 4. den Verlauf der Epidemien nach dem „Impulstyp“, der für beide Infektionen ganz charakteristisch ist, 5. die gemeinsame jahreszeitliche Verschiebung des epidemischen Ablaufs auf der südlichen Erdhalbkugel, 6. das beide Erkrankungen charakterisierende Auftreten von Frühepidemien, 7. die eigentümliche frühzeitige Begrenzung der Epidemien auf umschriebene Zentren ohne wesentliche Verschleppung durch den Verkehr und 8. die gemeinsamen Züge der geographischen Verbreitung innerhalb der nördlichen und südlichen gemäßigten Zone, besonders in den äquatorferneren Ländern. Die für die Poliomyelitis gesicherte Präzession, d. h. des immer mehr ins Kindesalter fallenden (auch die Herpangina ist eine ausgesprochene „Kinderkrankheit“) und schließlich sich ganz verlierenden Befalls mit zunehmender Äquatornähe scheint auch für die Myalgieinfektionen vorzukommen, denn Coxsackie-Viren wurden ebenso wie die Viren der Poliomyelitis auch in tropischen Gegenden nachgewiesen

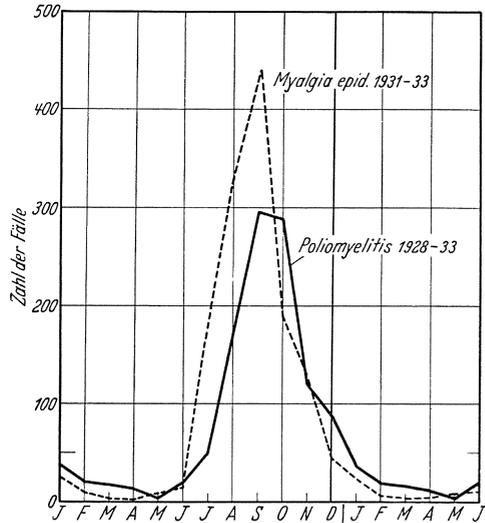


Abb. 17. Jahreszeitliches Vorkommen von Poliomyelitis und Myalgia epidemica in Dänemark. (Nach MADSEN.)
 — Poliomyelitis 1928—1933; - - - - - Myalgia epid. 1931—1933.

(MEASROCH, GEAR, FAERBER, RAMIREZ, MELNICK, AGREN), und zwar vorwiegend bei ganz gesunden Kindern, ohne daß es dort, ähnlich wie bei der Poliomyelitis zu Krankheitsausbrüchen kommt. Wahrscheinlich spielen klimatische, eine Frühimmunisierung begünstigende Faktoren hierbei eine Rolle. Nach den letzten Erfahrungen scheint die Bornholmer Krankheit ebenso wie die Poliomyelitis im Zunehmen begriffen zu sein, eine Alterspathomorphose zu zeigen und mehr und mehr auch äquatornähere Gebiete zu erfassen. So hat die große Bornholmepidemie 1951, die ganz Mitteleuropa einbezog, bis nach Italien (BAGGIO) und Spanien (ORTIZ-MOLINA, PEDRO-PONS, FARRERAS) um sich gegriffen. Wir müssen in ihr daher ebenso wie in der Poliomyelitis eine „Zivilisationsseuche“ erblicken, die uns vielleicht schon in naher Zukunft mehr Sorgen bereiten wird, als wir heute noch

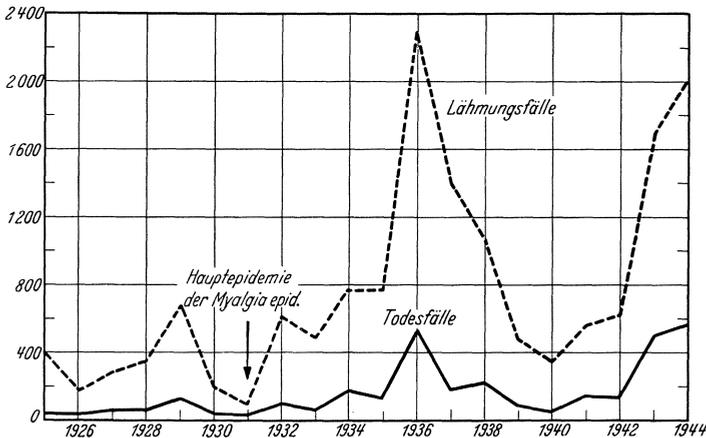


Abb. 18. Poliomyelitis — Lähmungs- und Todesfälle in Schweden 1925—1944. Nach DALLDORF.

vermuten. Diese klinischen und epidemiologischen Ähnlichkeiten zur Poliomyelitis veranlaßten DE RUDDER zu der Annahme, die Myalgie könnte sich zur Poliomyelitis verhalten wie etwa die Pocken zur Alastrim oder das Fleckfieber zur Brill disease. Er schlug daher vor klinisch und experimentell zu prüfen, ob das Überstehen von Myalgie vor Poliomyelitis schützt und umgekehrt. LINDBERG, einer der besten Kenner der Myalgie, betont dagegen, daß beide Infektionen wohl charakterisierte Krankheiten seien, meint aber auch, daß man den Erreger wohl in der gleichen Virusgruppe zu suchen habe wie das Poliomyelitisvirus. Er sowie GSELL haben Myalgie nach Poliomyelitis und umgekehrt beobachtet, d. h. es konnte klinisch keine gekreuzte Immunität nachgewiesen werden, die bekanntlich auch für die 3 bekannten klassischen Poliomyelitisviren nicht besteht (BODIAN).

Auf sehr interessante ökologische Beziehungen der beiden Viren hat neuerdings DALLDORF hingewiesen. Dieser hat bei einer vergleichenden epidemiologischen Studie der Verhältnisse in Schweden zur Zeit der großen Bornholmepidemie 1931 mit über 12000 Fällen festgestellt, daß in diesem Jahr die Zahl der Erkrankungen und Todesfälle an Poliomyelitis den niedrigsten Stand erreichte von den 20 Jahren, über die in der schwedischen Medizinalstatistik Unterlagen vorliegen. Die vorstehende Abbildung 18 gibt diese Verhältnisse anschaulich wieder.

Daß sich in diesem Verhalten nur die auch experimentell geprüften Interferenzerscheinungen dieser beiden Infektionen widerspiegeln (vgl. Abschnitt II, 2, d), scheint uns unwahrscheinlich. Es wird sich schon in der Tat um Beziehungen ökologischer Art handeln, zumal diese Beobachtung aus Schweden inzwischen

vielfach bestätigt wurde (PETERSEN, CREFELD, GABINUS, GARD, PÖLDRE, GÄRTNER, HUEBNER, ARMSTRONG, BEEMAN, COLE, BELL, PEERS, GRUNER, LAZARUS, JOHNSTON, GALBRAITH, LINDBERG, PRENZEL, WINDORFER, BORN). Es scheint, daß die Epidemien sich z. T. gegenseitig ausschließen. 1951, als die Bornholmer Krankheit sich in Mitteleuropa epidemisch ausbreitete, wurden ebenfalls nur Einzelherde von Poliomyelitisausbrüchen bekannt. In den eigentlichen Befallsgebieten der epidemischen Myalgie wurden kaum Poliomyelitisfälle gemeldet. Die folgende Tabelle 32 gibt unsere eigenen diesbezüglichen Erfahrungen in den Jahren 1951 und 1952 wieder (KELLER, VIVELL).

Tabelle 32. *Nachweis von Coxsackie-Viren und Vorkommen manifester Poliomyelitis-Erkrankungsfälle im Bundesgebiet.*

Zeitraum	Zahl d. Unters.	davon positiv	in %	T-Wert	Zahl d. Poli-Patienten
Juli 1951 bis Januar 1952	140	21	15	5,4	1268
Februar 1952 bis Januar 1953	550	18	3	—	9512

Die statistische Sicherung erfolgte nach dem SCHELLINGSchen Differenzverfahren.

Die Zahl der Poliomyelitisfälle verhält sich demnach zu unseren Isolierungszahlen ebenfalls reziprok. Im Jahre 1951 lag die Zahl der Poliomyelitisfälle in Deutschland überraschenderweise ungewöhnlich niedrig. Dies war entgegen allen epidemiologischen Erwartungen (WINDORFER), denn 1950 hatte man Epidemien in süddeutschen Ländern beobachtet, die nahelegten, daß 1951 eine Ausbreitung der Seuche nach West- und Norddeutschland erfolgen würde. Man wird sich mit WINDORFER die Frage vorlegen müssen, ob nicht das poliomyelitisruhige Jahr 1951 mit seiner Bornholm-Epidemie ein Wegbereiter für die umfangreiche Poliomyelitis-Epidemie 1952 war.

Während es vor allem die Coxsackie-B-Stämme sind, die in eigenartigen antagonistischen Beziehungen zu den klassischen Poliomyelitisviren zu stehen scheinen, gesellen sich Coxsackie-A-Viren und Poliomyelitisviren so häufig zusammen, daß man sie als „Reisegegnossen“ bezeichnet hat. Wir möchten nur an die von MELNICK beschriebene Epidemie aus Easton in Pennsylvania erinnern, bei der 52 Coxsackie-Stämme und 54 Poliomyelitisviren gezüchtet werden konnten. 40 Patienten hatten beide Viren gleichzeitig im Stuhl. Die meisten der Patienten hatten schwere paralytische Poliomyelitiden. In der Regel wurde der A₁-Stamm gefunden, was zu der Annahme führte, daß dieser Virustyp den Verlauf einer Poliomyelitis aggravieren könne. In den Seren der Patienten fanden sich ansteigende Antikörper gegen beide Virustypen, wodurch nahegelegt wurde, daß die beiden Infektionen gleichzeitig abgelaufen waren.

Andere Epidemien waren wieder ganz frei von solchen Doppelinfektionen. Bei wieder anderen gingen den paralytischen Erkrankungen Fälle von aseptischer Meningitis und Sommergrippe voraus, wobei nur bei diesen aparalytischen Fällen Coxsackie-Viren sich fanden (CURNEN, MELNICK, SHAW).

Einen sicheren Beweis, daß ein Coxsackie-Virus allein eine paralytische Poliomyelitis erzeugen kann, haben wir noch nicht. Manche B-Stämme können aber im Tierexperiment die typischen nekrotischen und infiltrativen Veränderungen im Vorderhornbereich des Rückenmarks erzeugen wie die klassischen Poliomyelitisstämme (DALLDORF). Wir selbst verfügen auch über einen solchen Stamm, den wir bei einem Fall von Encephalitis isolieren konnten. STANLEY u. DORMAN haben neuerdings in Australien bei 2 paralytischen und einem aparalytischen Poliomyelitisfall Coxsackie-A-Stämme isolieren können, ohne aber gleichzeitig Poliomyelitisviren zu finden. Die Isolierung klassischer Poliomyelitisviren wurde dabei mit der

Tabelle 33. Vergleich zwischen Poliomyelitis-, Parapoliomyelitis- und Coxsackie-Viren.

Vergleichspunkte	Poliomyelitis-Viren	Parapoliomyelitis-Viren	Coxsackie-Viren
Größe	8—17 $m\mu$	9—14 $m\mu$	6—9 $m\mu$ u. 15—23 $m\mu$
Hitzeresistenz .	52,5° C	56° C	55° C
Äther- u. Trypsin- resistenz	resistent	resistent	resistent (nur B ₂ äther- empfindlich)
Empfindlichkeit gegen pH-Ände- rungen	gering	gering	gering
Virustiter im Tier	niedrig	bei Maus hoch, bei Affe u. Meerschwein- chen niedriger	bei A-Stämmen hoch, bei B-Stämmen nie- drig
Wirtsspektrum .	Affe, Gewebeskultur, Ei- kultur, Maus	Maus, Hamster, Igel, Meerschweinchen, Ratte, Affe (<i>Cynomol- gus</i>), Gewebeskultur, Eikultur	Affe, Gewebeskultur, Eikultur, Säuglings- nager
Vektoren	Haus-, Fleisch- und Schmeißfliegen	Mosquitos (<i>Taenio- rhynchus</i>) und Zecken	ebenso wie Poliomyelitis
Virusquellen beim Menschen	Rachen, Darm, ZNS, Blut, Herz-, Skelet- muskel, Lymphknoten	Blut, Liquor, Stuhl	Rachen, Darm, ZNS, Liquor, Blut, Skelet- muskel, Urin
Antikörperrnach- weis	KBR u. Neutralisation	Neutralisation, KBR, Hämagglutinations- test	ebenso wie Poliomyelitis
Spezifität der Antikörper	wahrscheinlich	beim HHT umstritten, Neutralisation und KBR wahrscheinlich	komplementbindende: gruppenspezifisch, neutralisierende: typenspezifisch
Hämagglutination	negativ	positiv gegen Hammel- blut u. in KCl-Milieu auch gegen mensch- liches 0-Blut	negativ
Typendifferenzen	3 Stämme: Brunhilde, Lansing, Leon	serologisch sehr ein- heitlich, geringe bio- logische Unterschiede einzelner Stämme	mindestens 16 Typen (A-, B- u. C?-Stäm- me)
Histologie	encephalomyelitische Läsionen, diskrete Muskel-, Myokard- u. Lymphknotenver- änderungen	Encephalitis, Myelitis, poliomyelitis-ähnliche Läsionen, Myokardi- tis, retikuläre Reak- tionen in Lymphkno- ten, Milz u. Leber. ZENKERSche Muskel- degeneration	ZENKERSche Muskel- degeneration (A-Stäm- me). Myositis, Fett-, Pankreas-, ZNS-, Leber-, Milz-, Herzlä- sionen (B-Stämme)
Klinik	Paralyt. u. aparalyt. Poliomyelitis. Meist latenter oder abor- tiver Verlauf	abakterielle Meningitis, Meningoencephalitis, paralytische Polio- myelitis?	Myalgia epidemica, Herpangina, abakt. Meningitis, Encephali- tis, Guillain-Barré, leichte Infekte und meist latenter Ver- lauf. Dermatomyo- sitis? paralyt. Polio- myelitis?
Kontagiosität . .	groß	gering (beim Menschen)	groß

Tabelle 33. (Fortsetzung.)

Vergleichspunkte	Poliomyelitis-Viren	Parapoliomyelitis-Viren	Coxsackie-Viren
Übertragung . .	Tröpfchen- u. Schmutzinfektion	Schmutzinfektion wohl von Ratten ausgehend	ebenso
Durchseuchung .	je nach Stamm unterschiedlich hoch, z.T. bis 70—80%	im allgemeinen gering, in lokalisierten Bezirken höher	ebenso
Epidemietypp . .	Impulstyp	meist nur kleine Epidemien uncharakteristischen Verlaufs	ebenso
Regionale Begrenzung der Epidemie	ziemlich scharf	ziemlich scharf	ebenso
Saisongebundenheit	Sommer/Herbstgipfel mit Umkehr auf südlicher Erdhalbkugel	Sommer-Herbst	ebenso
Geographische Verbreitung . .	vorwiegend nördl. u. südl. gemäßigte Zone	in Amerika, Afrika, Europa nachgewiesen	ebenso
Einfluß der Zivilisation	Zivilisationsseuche	epidemieeinschränkend	ebenso
Altersverteilung .	noch vorwiegend Kinderkrankheit, zunehmende Alterspathomorphose	uncharakteristisch, leichter Altersanstieg der Antikörperträger, in Epidemiezeiten steiler	vorwiegend Kinder, aber auch Erwachsene
Geschlechtsdisposition . . .	keine	—	keine
Virusreservoir .	Mensch	vermutlich Ratten	Mensch

} wie Poliomyelitis

empfindlichsten Methode, d. h., durch Verimpfung von Ultrazentrifugensediment in den Thalamus von Affen vorgenommen. Diese Methode ermöglicht sonst mit großer Sicherheit die Isolierung von Poliomyelitisviren. Gegen die Coxsackie-Viren stiegen die Antikörper zu hohen Titern in der Rekonvaleszenz an. Leider fehlen entsprechende Antikörperuntersuchungen gegen die klassischen Poliomyelitisviren. Von denselben Autoren stammt eine weitere Beobachtung, die neues Licht in die noch ungeklärten Beziehungen zwischen Poliomyelitis- und Coxsackie-Viren zu bringen scheint. Sie konnten aus Gehirn und Rückenmark eines Kindes, das an schwerster paralytischer Poliomyelitis starb, ein Virus isolieren, das sowohl auf Säuglingsmäusen wie auf Affen anging. Erwachsene Mäuse erkrankten dagegen nie an dieser Infektion. Eine Laboratoriumsinfektion durch andere Coxsackie-Stämme sowie das Vorliegen einer Doppelinfektion konnten die Autoren weitgehend ausschließen. Die sonst an die Maus leicht adaptierbaren Poliomyelitisstämme vom Lansing-Typ gehen nach den bisherigen Erfahrungen alle leichter auf erwachsenen Tieren als auf Säuglingsmäusen an, wenngleich durch fortgesetzte Passagen eine Adaptation an die Säuglingsmaus erreicht werden kann (CASALS, OLITSKY). Möglicherweise handelt es sich bei dem neuen Virusstamm um ein Bindeglied zwischen den Coxsackie- und den Poliomyelitisviren, das die Annahme einer phylogenetischen Verwandtschaft dieser Viren rechtfertigen könnte.

Um die vielfältigen Beziehungen zwischen Poliomyelitis-, Parapoliomyelitis- und Pseudopoliomyelitisviren, die uns veranlassen, sie vorläufig zu einer gemeinsamen Virusfamilie zu rechnen, abschließend nochmals aufzuzeigen, seien diese in einer tabellarischen Zusammenstellung einander gegenübergestellt (Tab. 33).

III. Schlußbetrachtung.

Überblickt man die vorliegenden Ausführungen über die para- und pseudopoliomyelitischen Krankheitsbilder und ihre Erreger, so fällt auf, daß ein gewisses Mißverhältnis besteht zwischen den Darlegungen über die klinische und die ätiologische bzw. in diesem Falle die virologische Forschung. Dies liegt in der Natur der Sache. Die Klinik der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit ist genügend bekannt, ebenso wie die Tatsache, daß es paralytische und a-paralytische Verlaufsformen gibt, wobei die ersteren weit in der Minderzahl gegenüber den letzteren sind. Klinisch erfaßt werden aber die paralytischen Formen so viel häufiger als die a-paralytischen Formen, daß noch immer die Mehrzahl der Ärzte nur mit den ersteren und kaum mit den letzteren rechnet. Dies geschieht vielfach unwillkürlich, macht sich aber gerade im Hinblick auf die „poliomyelitisähnlichen“ Krankheitsbilder am meisten bemerkbar. Denn diese betreffen wesentlich häufiger die a-paralytischen als die paralytischen Verlaufsformen. Es wäre aber u. E. jeder weiteren Forschung sowohl in klinischer, epidemiologischer sowie ökologischer Hinsicht sehr hinderlich, wenn man die Existenz der a-paralytischen Formen und damit auch der poliomyelitisähnlichen Krankheitsbilder bagatellisieren wollte nur deshalb, weil sie etwa nicht die gleiche ärztliche und soziale Bedeutung haben. Wir müssen uns vorläufig mit der Tatsache abfinden, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der unter den Begriff der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit fallenden klinischen Bilder ätiologisch vieldeutig ist. Wir sind auch heute noch nicht in der Lage, rein klinisch eine Meningitis poliomyelitica von einer Meningitis parapoliomyelitica oder von einer Meningitis pseudopoliomyelitica unterscheiden zu können. Das wird sich allem Ermessen nach in nächster Zeit kaum wesentlich ändern. Nur die virologische und serologische Diagnostik gestattet uns, und zwar in fortschreitendem Maße, diese Differenzierung zu treffen. Wir vermögen noch nicht zu sagen, inwieweit sich das auch auf die paralytischen Formen erstreckt, d. h. wir wissen — wie wir dies ausgeführt haben — noch nicht sicher, ob die Viren der Parapoliomyelitis klinisch neben einer Meningitis auch Lähmungen zu erzeugen vermögen. Wir können nur sagen, daß die Wahrscheinlichkeit wenigstens für einzelne wenige Fälle sehr groß ist. Diese Vermutung stützt sich nicht so sehr auf die Fälle, bei denen klinisch Lähmungen beobachtet und gleichzeitig ein Parapoliomyelitisvirus isoliert und ansteigende Antikörper in der Rekonvaleszenz gegen den Eigenstamm gefunden wurden. Vielmehr scheint uns hier am Schluß unserer Ausführungen noch eine Überlegung am Platze zu sein, die heute auch bei der „echten“ Poliomyelitis beachtet werden muß. Sie bezieht sich auf die Tatsache, daß das Ausbleiben von Lähmungen nicht beweist, daß in dem betreffenden Falle nicht doch anatomisch gesehen eine „Poliomyelitis“ vorliegt, d. h. das Rückenmark schon befallen ist. Bei der Parapoliomyelitisinfektion der Maus ist dies, wie von unseren Mitarbeitern gezeigt werden konnte, in noch viel stärkerem Maße der Fall. Wenn es aber für die „echte“ Poliomyelitis des Menschen und für die Parapoliomyelitis der Maus in gleicher Weise zutrifft, wenn jedes echte Poliomyelitisvirus an die Maus adaptiert werden kann und wenn nun noch erwiesen ist, daß das Parapoliomyelitisvirus zumindest den Menschen infizieren kann, dann ist die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, daß das Nichtauftreten von Lähmungen bei einer Parapoliomyelitisinfektion des Menschen besonders dann, wenn klinisch schon eine abakterielle Meningitis vorliegt, in keiner Weise dafür angeführt werden kann, daß nicht anatomisch doch bereits eine „Poliomyelitis“ vorliegt. Das Studium der echten Poliomyelitisviren und der Pathogenese der menschlichen Poliomyelitis hat uns im Hinblick auf Virämie, Tropismus, Wirtsspektrum und klinische Dignität der einzelnen Poliomyelitisvirusstämme bei aller Anerkennung

der vorhandenen Unterschiede, doch so nahe an die gleichen Eigenschaften der Parapoliomyelitisviren herangeführt, daß diese Tatsache bei einem erweiterten Blick auf das Gesamtproblem der poliomyelitischen Erkrankungen besonders hinsichtlich ihrer Entstehung und Herkunft unmöglich außer acht gelassen werden kann. Zweifellos spielen hier Differenzierungen in der Entwicklung der Viren eine Rolle. Denn daß solche Entwicklungsprozesse hier vorliegen, erscheint uns außer Frage. Sie beginnen mit einem harmlosen Parasitismus beim Tier. Das „Gast-Wirts-Verhältnis“ entwickelt sich allmählich zu einer Infektion mit immunbiologischen Auseinandersetzungen und schließlich zu pathogenetischen Auswirkungen. Dann erst kommt es zu typischen Erkrankungen und schließlich zu en- und epizoonotischem Auftreten. Springt dieses Virus auf den Menschen über, dann kommt es zu der gleichen Entwicklung vom harmlosen Parasiten über die Infektion ohne und mit Krankheitserscheinungen bis zur hochdifferenzierten epidemisch auftretenden Erkrankung des Menschen oder mit anderen Worten: aus den en- oder epizoonotischen wird eine anthroozoonotische und aus dieser eine epidemische Erkrankung.

Daß die Viren der Pseudopoliomyelitis- oder der Coxsackie-Gruppe zumindest durch die von ihnen verursachten Muskelprozesse Lähmungen und außerdem auch eine Meningitis hervorrufen können, ist wohl heute als sicher erwiesen zu betrachten. Es ist also im Grunde gleichgültig, ob wir sagen, daß einzelne klinische Bilder der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit durch verschiedene Erreger hervorgerufen werden können, oder ob wir sagen, daß verschiedene Erreger eine oder mehrere der zahlreichen klinischen Erscheinungsformen der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit zu erzeugen bezw. nachzuahmen vermögen.

Die Beziehungen der Para- und Pseudopoliomyelitis- zu den echten Poliomyelitisviren und -Erkrankungen werden aber auch in einer anderen Hinsicht deutlich, die uns sehr aufschlußreich zu sein scheint. Stellt man nämlich, wie wir das gezeigt haben, Durchseuchungskurven bestimmter Virusinfektionen in ihrer Verteilung auf die einzelnen Altersklassen auf, dann zeigt sich beim vergleichenden Studium eine sehr interessante und bislang nicht beachtete Tatsache.

Alle humanen Infektionen mit stärkerer epidemischer Durchseuchung zeigen zunächst einen starken Kurvenabfall der diaplacentar übertragenen Antikörper zwischen dem 6. Lebensmonat bis zum 2. Lebensjahr. Dann folgt ein Anstieg der Kurve, der bei Mumps sehr steil, bei Toxoplasmose- und Coxsackie-Infektionen etwas langsamer verläuft. Die gleichen Kurven für humane Durchseuchungen mit dem Theiler-Virus, dem Choriomeningitisvirus und den Parapoliomyelitisviren verlaufen völlig anders. Sie zeigen erst vom 6. Lebensmonat an einen ganz langsamen Anstieg, ohne durch einen nennenswerten Abfall unterbrochen zu sein und enden im 40. Lebensjahr in einer mäßigen Höhe, die um 10—15% herum liegt gegenüber den 60—90% bei den anderen Infektionen. Nun handelt es sich bei der Encephalomyelitis der Maus oder der Theilerschen Krankheit um eine typische en- bzw. epizoonotische weit verbreitete Erkrankung der Maus, von der bisher eine Übertragung auf den Menschen gar nicht bekannt war. Unsere Untersuchungen zeigten aber, daß doch Infektionen mit leichten immunbiologischen Reaktionserscheinungen, kenntlich an einer geringen Antikörperbildung, bereits möglich sind. Bei der Choriomeningitis ist die Entwicklung etwas weiter in Richtung auf eine Pathogenität für den Menschen vorgeschritten. Hier liegt eine heute schon sicher erwiesene anthroozoonotische Erkrankung vor. Sie wird zwar vom Tier auf den Menschen übertragen, aber nicht von Mensch zu Mensch. Daher kommt es auch nur zu kleineren Endemien in Arealen, wo es auch zu einem enzoonotischen Auftreten unter den Mäusen gekommen ist. Die Parapoliomyelitisviren stehen in ihrer Entwicklung offensichtlich heute noch zwischen den beiden

Erregertypen. Sie sind stellenweise unter den wilden Tieren (Ratten) sehr verbreitet und treten dementsprechend in solchen Gegenden auch beim Menschen etwas häufiger auf. Erst in neuerer Zeit ist nun VERLINDE und MOLRON auch der Nachweis einer Doppelinfection mit einem Typ 2 Poliomyelitisviren und einem Vertreter der Parapoliomyelitisgruppe (Stamm E.S.) gelungen, so daß hier zumindest grundsätzlich ähnliche Verhältnisse wie bei den Pseudopoliomyelitisviren vorliegen können¹.

Die Aufstellung der Durchseuchungskurven oder, wie wir es genannt haben, die „serologische Epidemiologie“ sowie die verbesserten Möglichkeiten der Virusisolierung und -züchtung mit Hilfe der Gewebeskultur haben uns aber noch mit einer anderen Tatsache bekannt gemacht, die wohl auch praktisch von Bedeutung ist. Unsere bisherigen Betrachtungen galten mehr der Theorie einer Art Entwicklungsgeschichte der Viruserkrankungen des Menschen und im speziellen derjenigen der Poliomyelitis. Sieht man sich aber in unserer Arbeit noch einmal die Kurvenbündel der Durchseuchungen mit den verschiedensten Viren, ja sogar mit dem großen Parasiten *Toxoplasma Gondii* an und berücksichtigt dabei, daß dies ja nur ein kleiner Teil aller möglichen Durchseuchungen ist, dann wird man mit guten Gründen heute schon z. B. für das Lansing-, das Hepatitis- und das Herpesvirus und andererseits für das New Castle-Virus ganz ähnliche Kurven vermuten dürfen. Beachtet man nun weiterhin, daß fortlaufend neue Viren entdeckt werden, die vor allem auch gewisse Beziehungen zu den Para- und Pseudopoliomyelitisviren haben wie z. B. das „Mack-Virus“ oder das „Hepato-Encephalomyelitis-Virus“, dann wird klar, daß die verschiedenen Beziehungen, die wir zwischen dem Poliomyelitisvirus und dem Coxsackie A- und -B-Virus dargestellt haben, wohl kaum vereinzelt bleiben werden. Es werden sich bei diesen zahlreichen Infektionsmöglichkeiten noch weitere Konkurrenz-, Assoziierungs- und Interferenzerscheinungen entwickeln, die sogar noch durch den von uns besprochenen Typenwechsel in bestimmten Epidemiebezirken weiter kompliziert werden. Eine exaktere Erforschung der Durchseuchungsgesetze, der latenten Immunisierung oder stillen Feiungen, des Kommens und Gehens gerade der jahreszeitlich gebundenen Epidemien wird durch den Ausbau einer *Ökologie* der Viren und Virusinfektionen manche Klärung und Bereicherung, vielleicht auch manchen praktischen Fortschritt erfahren.

Gedanken solcher Art sind schon in anderer Form von uns geäußert worden und schließen sich an Vorstellungen an, die BURNET in seinem Buche „Virus as organism“ niedergelegt hat. Dieses Büchlein trägt auch bereits den Untertitel: „Evolutionary and ecological aspects of some human virus diseases“. Wenn wir bei unseren Ausführungen scheinbar die Warnung Goethes: „Wir sollten, dünkt mich, immer mehr beobachten, worin sich die Dinge, zu deren Erkenntnis wir gelangen mögen, voneinander unterscheiden, als wodurch sie sich gleichen“, nicht beachtet haben, auch nicht „das bene docet qui bene distinguit“, so nur deshalb, weil in unserem konkreten Falle durch solches Vorgehen zweifellos eine Reihe wichtiger Tatsachen der Beachtung entgangen sind. Man möge es uns also nachsehen, wenn wir vorübergehend auch einmal die Gemeinsamkeiten innerhalb des gesamten Fragegebietes der Poliomyelitis und poliomyelitisähnlichen Erkrankungen und ihrer Erreger betont haben. Ein lateinisches Sprichwort, das der Nicomachischen Ethik des Aristoteles entlehnt ist, drückt dies vielleicht besser als alle weiteren Worte aus: „Amicus Plato, sed magis amica veritas.“

¹ VERLINDE J. D. and J. H. MOLRON: Mixed infection with type 2 poliomyelitis virus and Columbia SK group virus in man. An attempt to explain any relation of viruses of the Columbia SK group to human poliomyelitis. *Leeuwenhoek J. Microbiol. a. Serol.* **20**, 129 (1954).