

## 39. Diplornavirus- (Reovirus-), Coronavirus- und andere Virusinfektionen des Menschen

### GRUPPE DER DIPLORNAVIREN

Die Reoviren des Menschen waren die ersten Viren, bei denen man eine doppelsträngige RNS als Genom nachweisen konnte und Reovirus wurde vom International Committee on Nomenclature of Viruses (ICNV) als Gattungsbearbeitung für die Gruppe der Reoviren festgelegt. Reovirus Typ 1 gilt als Prototyp-Species (Reovirus h-1). Später konnte auch bei anderen Viren doppelsträngige RNS als Virusgenom nachgewiesen werden, diese Viren wiesen weitere Gemeinsamkeiten mit den Reoviren auf, unterschieden sich jedoch in anderen Eigenschaften von ihnen. Nach den gegenwärtig vorliegenden Befunden kann man vermuten, daß Reoviren ein Teil einer größeren Gruppe von Viren, Diplornaviren, sind. Alle Viren dieser Gruppe enthalten eine, in mehreren Segmenten vorliegende doppelsträngige RNS, sind nach einer Ikosaeder-Symmetrie gebaut, eine Hülle ist nicht vorhanden, gegen Lipidlösungsmittel sind sie resistent. Die Viren entwickeln sich im Cytoplasma, wo sich im Partikel ein elektronenoptisch dichter Innenkörper nachweisen läßt. Die Synthese der Viren geschieht in enger Verbindung mit der granulären Matrix im Cytoplasma der Wirtszelle und wird von der Ausbildung regelmäßig substrukturierter filamentöser und tubulärer Elemente begleitet.

Die Diplornaviren lassen sich in zwei, eindeutig charakterisierbare Untergruppen nach ihrer Antigenität, der Säurelabilität und der Capsidstruktur unterteilen: 1. Reoviren mit einer Partikelgröße von 75—80 nm und einem Capsid, das durch eine Doppellage von Capsomeren gekennzeichnet ist, in der äußeren Lage des Capsid sind 92 morphologische Untereinheiten nachweisbar; 2. Orbiviren, unter dieser neuen Bezeichnung werden zahlreiche, relativ Lipidlösungsmittel-resistente

Arboviren zusammengefaßt: „bluetongue“-Virus, Virus der afrikanischen Pferdekrankheit, Colorado-Zeckenfieber-Virus, Chenu-da-, Tribec- Eubenangee-Viren, Virus der hämorrhagischen Erkrankung des Rotwilds (EHD-Virus), Wad Medani-, Irituia-, Palyam-, Changuinola-Viren sowie weitere Arboviren. Die Orbiviren sind eindeutig empfindlicher gegen einen niedrigen pH-Wert (pH 3,0; 3 Std; 4° C) als die Reoviren. Diese Viren sind serologisch weder mit den Reoviren, den Togaviren noch irgendwelchen anderen bekannten Viren verwandt. Innerhalb der Orbivirus-Gruppe kann man die Viren in 10 serologische Untergruppen unterteilen. Durch elektronenoptische Untersuchungen mit Hilfe der Ultradünnschnitt-Technik und der Negativkontrastierung von infizierten Mäusegehirnen und Zellkulturen konnten nachgewiesen werden, daß die Virionen einen Durchmesser zwischen 60 und 80 nm besitzen. Die Oberflächenbeschaffenheit des Capsid ist mit der Annahme einer Ikosaeder-Symmetrie, die eine Triangulationszahl  $T = 3$  (32 Capsomere) aufweist, vereinbar; auch dieser Befund steht in Gegensatz zu entsprechenden Feststellungen bei Reoviren. Nach Negativkontrastierung zeigen die Viren dieser Gruppe ungewöhnlich große, mehr ringförmig gestaltete Capsomere (etwa 10—15 nm weit). Aufgrund der Unterschiede der Antigenität, der Säurelabilität und der verschiedenen Anzahl von Capsomeren haben mehrere Untersucher vorgeschlagen, die „bluetongue“-Virus-ähnlichen Viren als Genus mit dem Namen Orbivirus (lat. orbis = Ring; zur Kennzeichnung der ungewöhnlichen Capsomerenstruktur) zu bezeichnen und das „bluetongue“-Virus als Prototyp-Species anzusehen (Orbivirus o-1). Das Wort Diplornavirus (Familie Diplornaviridae) stände dann zur Bezeichnung einer höheren taxonomischen Einheit zur Verfügung, zu der die Or-

biviren, Reoviren und vielleicht noch weitere Viren mit ähnlichen Eigenschaften (Doppelstrang-RNS in mehreren Segmenten, kubische Symmetrie, Fehlen einer Hülle, Resistenz gegen Lipidlösungsmittel, Virusreifung im Cytoplasma) gehören würden).

Einzelheiten über das Colorado-Zeckenfieber-Virus (CTF) und die Erkrankung, die es hervorruft, sind in Kapitel 30 zu finden. Das CTF-Virus wurde früher als Ätherempfindlich angesehen; kürzlich erhobene Untersuchungsbefunde zeigten jedoch, daß frisch isolierte Viren relativ resistent gegen Lipidlösungsmittel sind. Die früher angegebene geringe Resistenz dagegen, beruht vielleicht auf den zahlreichen Passagen, die das Virus seinerzeit durchlaufen hatte.

## Reoviren

Die Reoviren sind eine Gruppe respiratorischer und enteraler „orphan-Viren“, die früher als Echovirus Typ 10 klassifiziert worden waren.

### Eigenschaften der Viren

Reoviruspartikel besitzen einen Durchmesser von etwa 75—80 nm und sind ätherresistent. Morphologisch sind sie identisch mit dem Wundtumovirus, das bei Pflanzen an Stämmen oder Blättern zur Ausbildung von Tumoren führt, wenn sie gequetscht werden.

Reoviren weisen eine Ikosaeder-Symmetrie mit einer Triangulation von  $T = 9$  auf. Das Strukturprotein ist offensichtlich als Doppel-Capsid angeordnet, man findet eine innere Nucleocapsidkomponente mit einem Durchmesser von 45 nm und eine äußere Schicht, die aus 92 hohlen, röhrenförmigen Capsomeren besteht (4 Capsomere auf jeder Kante der Dreiecksflächen des Ikosaeders).

Die Strukturproteine der Reoviren konnten bei der Polyacrylamidgelelektrophorese in 3 wesentliche und 4 weniger bedeutende Komponenten aufgetrennt werden. Bei dieser Virusgruppe ist RNS als Nucleinsäure vorhanden. Diese Nucleinsäure ist jedoch be-

sonders interessant, da sie dem Modell einer als Doppelhelix vorliegenden Polynucleotidkette entspricht, wobei die beiden komplementären Stränge in gegensätzlicher Richtung laufen (ähnlich wie bei der doppelsträngigen DNS).

Die Beweise für das Vorliegen als Doppelstrang ergeben sich einmal aus dem in einem sehr engen Temperaturbereich liegenden Schmelzpunkt, der nur sehr geringen Reaktionsfähigkeit mit Formaldehyd, der Resistenz gegen eine Hydrolyse durch Pankreas-Ribonuclease und ihrem sehr steifen Aussehen bei elektronenmikroskopischer Untersuchung (ähnliche Bilder sieht man bei Untersuchung der doppelsträngigen DNS). Das Reovirus-Genom besteht aus Struktureinheiten doppelsträngiger RNS, die nur sehr schwach End-zu-End verknüpft sind. Die RNS kommt in 10 Segmenten vor, die in drei wesentliche Größenklassen mit Molekulargewichten von  $0,8 \times 10^6$ ,  $1,4 \times 10^6$  und  $2,4 \times 10^6$  zusammengefaßt werden können. Das Molekulargewicht des gesamten Genoms beträgt zumindest  $15 \times 10^6$  und macht etwa 15 % des gesamten infektiösen Partikels aus. Der Guanin + Cytosinegehalt beträgt 44 bis 48 %.

Das Viruspartikel enthält in seinem Innenkörper eine RNS-Polymerase, die von der als Matrize dienenden Doppelstrang-RNS eine Einzelstrang-mRNS transkribiert. Die enzymatische Aktivität läßt sich nur nachweisen, wenn die Partikel durch Behandlung mit Chymotrypsin oder durch kurzes Erhitzen auf  $70^\circ \text{C}$  „aktiviert“ werden. Entsprechend der verschiedenen Klassen der Doppelstrang-RNS werden drei verschiedene Arten virusspezifischer mRNS äquivalenter Länge in infizierten Zellen gebildet. Jede Art der mRNS hybridisiert nur mit der entsprechenden Klasse der Genom-Segmente.

Aus dem Innenkörper von Reoviren konnte ferner eine Adenin-reiche Einzelstrang-RNS isoliert werden. Dieses A-reiche Molekül besteht aus etwa 2—20 Nucleotiden; die Funktion dieser RNS ist unbekannt.

Die doppelsträngige RNS, die gegen die Einwirkung von Ribonuclease resistent ist, ist

ein sehr wirkungsvoller Induktor der Interferonsynthese (siehe Kapitel 27).

Kürzlich wurde eine besondere Eigentümlichkeit der Reoviren beschrieben. In Anwesenheit hoher Magnesiumkonzentrationen (0,5  $\text{MgCl}_2$ ) werden diese Viren aktiviert, so daß der Infektionstiter durch Erhitzen auf  $37^\circ\text{C}$  bis  $55^\circ\text{C}$  gesteigert wird. Diese Behandlung hat auf den Titer des Virushämagglutinins keinen Einfluß. Setzt man andererseits das Virus Temperaturen unterhalb  $0^\circ\text{C}$ , vor allem zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $-40^\circ\text{C}$ , in Gegenwart dieser Magnesiumkonzentration aus, so wird die Infektiosität des Virus praktisch vollständig zerstört und auch die hämagglutinierende Fähigkeit wird inaktiviert. Die thermische Aktivierung des Virus führt zu einem Verhältnis Partikel:Infektiosität von fast 1, während es vor dem Erhitzen 15:1 betrug. Ferner läßt sich ein Anstieg der Infektiosität durch Behandlung des Virus mit den proteolytischen Enzymen Chymotrypsin und Pankreatin erzielen. Hierdurch bewirkt man eine partielle und gelegentlich auch komplette Beseitigung der äußeren Capso-meren-Hülle. Wenn man die Behandlung sorgfältig durchführt, so wird die Infektiosität hierdurch nicht unbedingt zerstört.

### **Vermehrung des Virus**

Im Cytoplasma der Reovirus-infizierten Zelle findet sich eine, mit dem Virion verknüpfte RNS-Transkriptase, die mRNS-Moleküle transkribiert, die jeweils einem Strang der Virus-RNS komplementär sind und die gleiche Größe wie die Segmente der Virus-RNS besitzen. Eine Virus-induzierte, RNS-abhängige RNS-Polymerase ist für die Synthese der neu zu bildenden Doppelstrang-Virus-RNS zuständig. Reoviren weisen einen langen Vermehrungszyklus auf und besitzen die Tendenz, sich in der Zelle anzuhäufen. Die Synthese von Makromolekülen in der Wirtszelle wird nur in der Spätphase der Infektion herabgesetzt. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Vermehrung des Reovirusproteins im Cytoplasma der Zelle vor sich geht. Mit Hilfe fluoreszierender Antikörper und des

Elektronenmikroskopes konnte diese Vermehrung selektiv mit bestimmten intracytoplasmatischen Strukturen (Spindel, Centriolen) verknüpft werden, die bei der Mitose beteiligt sind. Obwohl diese Strukturen offenbar die Fähigkeit der selektiven Konzentrierung des Virusantigens besitzen, führt die Beseitigung der Spindel durch Einwirkung von Colchicin zu keiner Beeinträchtigung der Virusproduktion, sie verändert nur den Ort der Synthese der Virusnachkommenschaft.

Das Reovirus-Genom besteht aus 10 Segmenten einer doppelsträngigen RNS, das Capsid des Virus besteht aus 7 verschiedenen Polypeptiden. Die Molekulargewichte der Polypeptide weisen darauf hin, daß jedes einzelne Polypeptid von einem Segment des doppelsträngigen RNS-Genoms codiert wird. In infizierten Zellen können außer diesen 7 Polypeptiden zwei weitere nachgewiesen werden, die Proteine mit entweder regulatorischer oder katalytischer Funktion sind. Offenbar kann man also Genprodukte, die 9 der 10 Segmente des Reovirus-Genoms entsprechen, identifizieren. Der Beweis hierfür kann auf verschiedenen Wegen geführt werden, am eindeutigsten durch Untersuchung der Produkte des *in vitro* ablaufenden Polypeptidsynthetisierenden Systems, das aus Reovirus-infizierten Zellen gewonnen werden konnte. Die ziemlich vollständige Identifizierung des Reovirus-Genoms einerseits und der hierdurch codierten Genprodukte andererseits, erlaubt die Untersuchung verschiedener Funktionen, die mit der Bildung der verschiedenen Komponenten des Virion zusammenhängen, und der zugehörigen Regulationsmechanismen.

Ein Zugang zu diesen Fragen ist die Untersuchung der Eigenschaften konditioniert-letaler Temperatur-empfindlicher (ts) Mutanten (siehe auch S. 450). Zwischen den Mutanten des Reovirus kann eine nicht sehr ausgeprägte Komplementierung nachgewiesen werden. Rekombinationen sind dagegen häufig sehr effizient, wahrscheinlich weil ihnen kein Bruch und Neubildung kovalenter Bindungen vorausgehen, sondern weil diese Rekombinationen durch Neuordnungen einzelner

Gruppen der Genomsegmente hervorgehoben werden. Bisher konnten Mutanten isoliert werden, die 6 Rekombinationsgruppen angehören, 5 von ihnen wurden detaillierter untersucht. Z.B. synthetisieren Mutanten der einen Gruppe Doppelstrang-RNS, Einzelstrang-RNS und Virus-Polypeptid unter nicht-permissiven Bedingungen. Die Mutanten dieser Gruppe sind defekt für den Vorgang des „uncoating“ und für die Morphopoese; der Defekt liegt wahrscheinlich in einem der Polypeptide der äußeren Capsidschicht. Bei einer anderen Gruppe besteht offensichtlich eine Mutation eines nicht-strukturgebundenen Polypeptids, das sehr frühzeitig eine katalytische oder regulatorische Fähigkeit ausübt, so daß die Synthese der Virus-RNS eindeutig gehemmt wird.

In Affenierengewebekulturen führen Reoviren zur Ausbildung eines charakteristischen cytopathischen Effektes, bei dem sich die Zellen aus dem Gewebsverband herauslösen. In diesem Stadium der Zellveränderungen sind die Zellkerne noch intakt, aber das Cytoplasma enthält Einschlusskörper, in denen Viruspartikel gefunden werden. Die Viren vermehren sich außerdem in Nierengewebekulturen von Meerschweinchen, Katzen, Schweinen und weniger rasch auch in Nierenkulturen von Kälbern und Kaninchen. Das Virus vermehrt sich ferner in neugeborenen Mäusen, einige von ihnen zeigen Krankheitssymptome. Bei pathologisch-anatomischer Untersuchung dieser Tiere findet man Läsionen im Myocard und in der Leber. Infizierte Affen zeigen Veränderungen in den ependymalen Begrenzungen der Ventrikel und im Plexus chorioideus. Ein von einem Schimpansen mit einem Schnupfen isolierter Reovirusstamm führte nach intranasaler Instillation bei anderen Schimpansen zur Auslösung eines typischen Schnupfens. Das Virus vermehrt sich außerdem auch im Hühnerembryo.

Die Inoculation trächtiger Mäuse mit Reoviren führt zu einer langandauernden Virusinfektion und zu einer Embryopathie. Bei einigen Neugeborenen zeigen sich deutliche Krankheitssymptome (interstitielle Pneumo-

nie, Tubulusnekrosen in der Niere) unmittelbar nach der Geburt. Bei anderen pränatal infizierten Tieren entwickeln sich die Krankheitssymptome später (Wachstumsstörungen, Krankheitssymptome an den Augen). Außerdem können einige pränatal infizierte Tiere keine Krankheitssymptome aufweisen, bei ihnen besteht jedoch eine mit immunologischer Paralyse einhergehende langdauernde Infektion.

Wundtumorvirus vermehrt sich nicht nur in Pflanzenzellen, sondern auch im Nervensystem und in anderen Organen der als Vektor dienenden Insekten.

### Antigenität

Durch den Neutralisationstest und den Hämagglutinationshemmungstest lassen sich drei verschiedene, jedoch miteinander verwandte, Reovirustypen unterscheiden. Alle drei Typen besitzen ein gemeinsames komplementbindendes Antigen. Alle Reoviren besitzen ein Hämagglutinin für menschliche Erythrocyten der Blutgruppe 0; die Reoviren des Typ 3 agglutinieren außerdem Rindererythrocyten. Die Rezeptoren der menschlichen Erythrocyten für das Reovirus-Hämagglutinin werden durch das Receptor-zerstörende Enzym (RDE) aus *Vibrio cholerae* nicht zerstört, wohl dagegen durch Kaliumperjodat (1:1 000). Dieses Receptor-zerstörende Enzym macht dagegen Rinder-Erythrocyten inagglutinabel durch Reovirus Typ 3.

### Epidemiologie

Reoviren konnten bei Menschen, Schimpansen, afrikanischen und asiatischen Affen, Wildmäusen und Rindern nachgewiesen werden. Ferner konnten Antikörper bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Katzen nachgewiesen werden, so daß man annehmen kann, daß auch diese drei Species in der Natur infiziert werden können. Untersuchungen mit dem Quokka, einem australischen Marsupialier, ergaben jedoch Anhaltspunkte für eine Infektion empfänglicher Tiere durch Menschen.

Alle drei Typen des Reovirus wurden von gesunden Kindern isoliert. Außerdem wurde der Typ 1 von jungen Kindern während einer Häufung uncharakteristischer fieberhafter Erkrankungen im Winter isoliert, ferner auch von Affen. Reovirus Typ 2 wurde von Kindern mit einer Diarrhoe und einer Steatorrhoe isoliert, ferner von Schimpansen mit Schnupfen und aus der Lunge eines Affen, der an einer Pneumonie gestorben war. Reovirus Typ 3 wurde bei Kindern mit einer fieberhaften Erkrankung des oberen Respirationstraktes oder mit Diarrhoe gefunden, ferner auch bei natürlich infizierten Rindern. Reovirus konnte auch bei Erwachsenen mit Schnupfen isoliert werden. Mehrere Stämme fand man auch mit einiger Regelmäßigkeit bei Patienten mit einem Burkitt-Lymphom in Afrika.

Versuche mit menschlichen Freiwilligen haben keine klare kausale Beziehung zwischen dem Virus und dem Krankheitsbild des Menschen ergeben. Nach intranasaler Instillation eines Typ 3-Stammes bei 27 jungen Freiwilligen entwickelte sich nur bei einigen wenigen eine fieberhafte, milde Erkrankung, die nicht mit Sicherheit auf das verabreichte Virus zurückgeführt werden konnte. Durch diese Untersuchungen fand man jedoch, daß Reoviren sehr viel leichter aus dem Stuhl als aus dem Rachen oder der Nase isoliert werden können; im Urin konnte kein Virus nachgewiesen werden. Außerdem konnte bei serologischer Untersuchung nachgewiesen werden, daß fast alle Versuchspersonen, die mit Reovirus Typ 1 infiziert worden waren, heterologe hämagglutinationshemmende Antikörper gegen die Typen 2 und 3 bildeten, während die mit Reovirus Typ 3 infizierten lediglich homologe Antikörper aufwiesen. Zur weiteren Klärung des ätiologischen Zusammenhangs zwischen Reoviren und bestimmten klinischen Bildern sind noch weitere Untersuchungen erforderlich.

## GRUPPE DER CORONAVIREN

Als Coronaviren bezeichnet man eine kürzlich festgestellte Virusgruppe, zu denen die

„IBV-like“-Viren des Menschen, das Virus der infektiösen Bronchitis der Hühner (IBV), das Mäuse-Hepatitisvirus (MHV), das Virus der übertragbaren Gastroenteritis der Schweine und wahrscheinlich das pneumotrope Virus der Ratten gehören. Die vom Menschen isolierten Stämme zeigten einen Zusammenhang mit akuten respiratorischen Infekten bei Erwachsenen.

Das International Committee on Nomenclature of Viruses (ICNV) hat diese Gruppe von Viren als Genus Coronavirus bezeichnet und IBV als Prototyp-Species (Coronavirus a-1) angesehen.

### Eigenschaften der Viren

Bei elektronenmikroskopischer Untersuchung zeigen sich nach Negativkontrastierung runde bis ovale Partikel mit charakteristischen, Keulen-artigen Fortsätzen auf der Oberfläche (Länge 20 nm), die in weitem Abstand angeordnet sind. Der Rand dieser Fortsätze erinnert an Sonnenstrahlen. Der Durchmesser des mit einer Hülle versehenen Partikels ist variabel, beträgt jedoch im allgemeinen 80 bis 160 nm, obwohl die längsten Partikel bis zu 250 nm (einschließlich der Fortsätze auf der Partikeloberfläche) messen können.

Die Nucleinsäure ist offensichtlich RNS, das Nucleocapsid liegt wahrscheinlich in einer Helix-Symmetrie vor (Durchmesser 7—9 nm). Coronaviren ähneln somit morphologisch den Orthomyxovirus-Partikeln, abgesehen von den Ausstülpungen oder Fortsätzen auf der Oberfläche.

Die Morphogenese ist jedoch sehr verschieden von der Entwicklung der Myxoviren. Im Gegensatz zu diesen, zuerst im Zellkern gebildeten und anschließend durch Sprossung an der Zellmembran reifenden Viren, entwickeln sich die Nucleocapside der Coronaviren im Cytoplasma und machen einen Reifungsprozeß durch Sprossung in cytoplasmatische Vesikel durch. Das Virusantigen läßt sich mit Hilfe fluoreszierender Antikörper ausschließlich im Cytoplasma infizierter Zellen nachweisen. Die Partikel besitzen eine Dichte von 1,15—1,16 g · cm<sup>-3</sup>.

Sie enthalten essentielle Lipide (empfindlich gegen Äther und Chloroform) und sind Säure-labil.

### **Vermehrung des Virus**

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

### **Antigenität**

Der Prototypstamm der beim Menschen vorkommenden Coronaviren ist der Stamm 229E. Andere, vom Menschen isolierte Stämme wiesen nach ihrer Vermehrung in Zellkulturen eine deutliche serologische Verwandtschaft mit diesem Stamm auf, während nur eine geringe Kreuzreaktion mit den Stämmen beobachtet wurde, die sich in Organkulturen vermehren oder mit MHV. Andererseits zeigen zahlreiche, in Organkulturen vermehrte Stämme überlappende Reaktionen, die auf eine enge serologische Verwandtschaft mit einzelnen MHV-Stämmen hinweisen. Ein Coronavirus der Ratte ist sowohl bei wildlebenden als auch bei Zuchtratten weit verbreitet. Dieses Virus läßt sich aus der Lunge erwachsener Tiere isolieren und ruft bei neugeborenen Ratten eine tödlich endende Pneumonie hervor; auch dieser Erreger ist im übrigen mit MHV verwandt. IBV besitzt offenbar keine serologische Verwandtschaft mit den bei Mensch und Nagern vorkommenden Coronaviren.

Mit Hilfe der Agargel-Diffusionstechnik wurden zumindest drei verschiedene Antigene bei IBV und vier verschiedene Antigene beim Stamm OC43 gefunden. Außerdem ist ein

Komplement-bindendes Antigen vorhanden, ein Hämagglutinin konnte lediglich bei IBV und verschiedenen Isolierungen von Menschen (OC 38—43) nachgewiesen werden.

### **Klinische und Laboratoriumsbefunde**

Die beim Menschen nachweisbaren Coronaviren rufen bei Erwachsenen eine akute Erkrankung des oberen Respirationstraktes hervor, die durch Schnupfen, Niesen und Halsschmerzen gekennzeichnet ist; diese Erkrankung verläuft bei dem Großteil der Infizierten ohne Fieber. Die meisten Patienten sind zwischen 20 und 40 Jahre alt. Die Diagnose stützt sich auf die Isolierung des Virus und wird durch den Nachweis eines signifikanten Antigens der neutralisierenden und Komplement-bindenden Antikörpertiter bestätigt.

### **Immunität und Epidemiologie**

Die Komplementbindungsreaktion ist ein empfindlicherer Test zum Nachweis von Coronavirus-Infektionen beim Menschen als die Virusisolierung in Zell- oder Organkulturen. Die Bestätigung einer Infektion durch Nachweis eines signifikanten Antikörpertiteranstiegs gelingt häufiger mit der KBR als mit dem Neutralisationstest.

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

Nach den vorliegenden Befunden muß man jedoch annehmen, daß Coronaviren eine wesentliche Ursache respiratorischer Erkrankungen Erwachsener in den Wintermonaten sind, wenn häufig Erkältungserkrankungen auftreten, ohne daß Rhinoviren oder andere respiratorische Viren in nennenswertem Umfang isoliert werden können.

## **WARZEN (VERRUCAE)**

(Menschliches Papovavirus)

Das Virus der menschlichen Warzen (Papillomvirus des Menschen) gehört zur Gruppe der Papoviren, die das ICNV als Virusfamilie, Papovaviridae, anerkannt hat und die

aus zwei Genera besteht, Papillomvirus und Polyomavirus. Zu dem Genus Papillomvirus gehören bei Kaninchen, Rindern und auch beim Menschen vorkommende Viren, zu dem Genus Polyomavirus das Polyomavirus und das K-Virus der Mäuse, ein vacuolisierendes Virus des Kaninchens, das vacuolisierende Virus SV-40 der Affen und vielleicht außerdem ein Virus, das mit einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie des Menschen (PML) assoziiert ist.

Diese Viren induzieren entweder in ihren natürlichen Wirten oder in anderen Species die Ausbildung von Tumoren (siehe Kapitel 40). Es handelt sich um ätherresistente DNS-Viren mit einem Durchmesser von 43—53 nm, die in ihrer äußeren Hülle 72 Capsomere enthalten. Sie sind, außer in Gegenwart hoher Konzentrationen zweiwertiger Kationen, verhältnismäßig resistent gegen Hitze- einwirkung.

Warzenvirus konnte bisher weder in Gewebekulturen noch in Laboratoriumstieren vermehrt werden. Deshalb liegen nur wenige Informationen über die biologischen Eigenschaften dieses Virus vor, die alle auf Beobachtungen bei in vivo-Infektionen des Menschen beruhen.

Warzen können durch Autoinoculation und durch Kratzen übertragen werden, ferner auch durch direkten oder indirekten Kontakt. Ein aus Warzen gewonnenes filtrierbares Agens führt bei menschlichen Freiwilligen ebenfalls zur Ausbildung von Warzen. Aus diesen Warzen kann man kristalline, virus-ähnliche Partikel mit einem Durchmesser von 53 nm gewinnen, die zur Ausbildung intranucleärer Einschlußkörper in den Zellen führen. Durch elektronenoptische Untersuchungen von Dünnschnitten derartiger Papillome konnte man kristalline Massen innerhalb des Zellkernes nachweisen. Warzen ohne intranucleäre Einschlußkörper zeigten auch keine Elementarkörper. Durch Zählversuche im Elektronenmikroskop konnte man nachweisen, daß die Warzen nach etwa sechsmonatigem Bestehen die höchste Konzentration an Viruspartikeln enthalten. Es gibt bisher keinen sicheren Beweis für die Übertrag-

barkeit dieses Virus auf Tiere oder seine Vermehrung in Gewebekulturen.

Die Zellkerne der normalen menschlichen Hautzellen sind in ihrer Größe einheitlich, und der DNS-Gehalt zeigt nur geringe Schwankungen von der einen Zelle zur nächsten (er liegt doppelt so hoch wie in den haploiden menschlichen Spermazellen). Im Gegensatz hierzu zeigt die durch Papovavirus infizierte Haut große, sehr variable Zellkerngrößen und ebenfalls einen sehr viel höheren und in weiten Grenzen schwankenden DNS-Gehalt, der nicht allein aufgrund der angestiegenen Polyploidie oder durch die vermehrte Zellteilung erklärt werden kann. Eosinophile intranucleäre Einschlußkörper treten häufiger bei plantaren Warzen (43 %) als bei den sonst üblichen menschlichen Warzen (4 %) auf.

Patienten mit Warzen besitzen spezifische 19S (IgM)-Antikörper gegen das Papovavirus des Menschen. Die Antikörpertiter sind jedoch niedrig und in einigen Tests auch nur schwierig nachzuweisen. Patienten, bei denen sich die Warzen zurückbilden, entwickeln 7S (IgG)-Antikörper. Spezifische Antikörper konnten im übrigen auch bei Personen ohne anamnestic Hinweise über das Auftreten von Warzen nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit Nierentransplantaten, die immunosuppressiv wirkende Pharmaka erhalten, können latente Virusinfektionen in klinisch manifeste Erkrankungen exacerbieren; dies ist vor allem für die Viren der Herpesvirus-Gruppe (vor allem H. simplex-, Zoster- und Cytomegalieviren) bekannt. Außerdem steigt jedoch auch die Häufigkeit von Warzen bei diesen Patienten an; bei einer Untersuchungsreihe bildeten sich bei 42 % dieser Patienten Warzen. Aus dem Urin von Patienten mit Nierentransplantaten, bei denen eine immunosuppressive Therapie durchgeführt wurde, konnte kürzlich ein Virus isoliert werden. Nach der Morphologie handelt es sich bei dieser Isolierung um ein Papovavirus; serologisch unterscheidet sich dieses Virus vom Warzenvirus des Menschen und von anderen Viren dieser Gruppe.

Man besitzt Hinweise für eine serologische Identität zwischen den Viren, die aus Warzen an den Händen, und solchen, die aus Plantarwarzen nachgewiesen wurden. Nach vorläufigen Befunden scheint das gleiche Virus auch Warzen am Genitale hervorzurufen.

Papovaviren wurden auch mit der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) des Menschen in Zusammenhang gebracht. So fand man bei elektronenmikroskopischer Untersuchung infizierter Hirnzellen Viruspartikel in großer Zahl. Vielleicht handelt es sich hierbei um Spätkomplikationen chronischer lymphatischer Leukämien, des Morbus Hodgkin oder eines Lymphosarkoms. Vor einiger Zeit wurde in Gewebekulturen von einem Patienten mit PML isoliert, der einem Papovavirus zumindest ähnelt; dieser Erreger muß noch weiter charakterisiert werden.

Papovaviren sind auch als Modelle onkogener Viren eingehend untersucht worden; hierüber wird in Kapitel 40 berichtet.

## EXANTHEMA SUBITUM

(Roseola Infantum)

Exanthema subitum ist eine milde verlaufende Erkrankung, die fast ausschließlich bei Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und drei Jahren auftritt. Diese Erkrankung wird gelegentlich mit Röteln verwechselt. Das ätiologische Agens von Exanthema subitum kann man im Serum und in der Rachenspülflüssigkeit während der febrilen Periode nachweisen. Der Verlauf einer bei Kindern künstlich hervorgerufenen Erkrankung gleicht der natürlichen Infektion. Die febrile Erkrankung — jedoch nicht das typische Exanthem — kann auch auf Affen durch Verimpfung von Serum, das vorher durch bakteriendichte Filter gegeben wurde, übertragen werden.

Die Inkubationszeit beträgt etwa 10—14 Tage. Der Beginn der Erkrankung ist abrupt, die Temperatur kann bis auf 40,4—41° C ansteigen. Gelegentlich kommt es zum Auftreten von Fieberkrämpfen. Das Fieber hält etwa fünf Tage an, im allgemeinen besteht

ferner eine Lymphadenopathie. Bei typischen Erkrankungen folgt wenige Stunden nach Abklingen des Fiebers das rubelliforme Exanthem, das den größten Teil des Körpers, jedoch nicht das Gesicht, befällt. Es besteht jetzt eine Leukopenie mit einer relativen Lymphocytose. Unter Roseola sine eruptione versteht man die gleiche Erkrankung ohne Exanthem. Eine Behandlung ist nicht erforderlich und Kontrollmaßnahmen sind nicht indiziert. Alle Patienten erholen sich prompt ohne irgendwelche spezifische Therapie. Im Herbst und im Frühjahr nimmt die Erkrankungshäufigkeit an Exanthema subitum zu und es kann gelegentlich zum Auftreten von kleinen Epidemien kommen. Als Regel kann man sagen, daß in Familien nur Einzelfälle auftreten. Diese Beobachtung hat bei einigen Autoren zu der Vermutung geführt, daß es innerhalb der Familie auch zu inapparenten Infektionen — vor allem bei älteren Geschwistern — kommen kann.

## EPIDEMISCHE VIRUS-BEDINGTE GASTROENTERITIS

Die epidemische virus-bedingte Gastroenteritis ist ein klinisches Syndrom, das durch folgende Besonderheiten gekennzeichnet ist: 1. Fehlen pathogener Bakterien; 2. das klinische Bild der Gastroenteritis beginnt akut und klingt rasch ab, die Allgemeinerscheinungen sind meist geringfügig; 3. die Epidemiologie zeigt die Charakteristika einer hochinfektiösen Erkrankung, die sich sehr rasch ausbreitet und die keine besondere Bevorzugung hinsichtlich Alter, Jahreszeit und geographischer Verbreitung erkennen läßt. Das Syndrom unterscheidet sich offenbar von der epidemischen Diarrhoe des Neugeborenen, die ein klinisch schwerer verlaufendes Krankheitsbild von längerer Dauer ist und zumindest zum Teil auch durch pathogene Bakterien hervorgerufen wird. In den Fällen von Durchfallserkrankungen bei Kleinkindern, bei denen keine pathogenen Bakterien isoliert werden konnten, fand man bestimmte Entero- und Adenoviren im Zusammen-



hang mit gehäuften Erkrankungen in Kinderheimen und auch sporadisch auftretenden Fällen. Eine virus-bedingte Ätiologie dieser Diarrhoe im Kleinkindesalter konnte bisher jedoch noch nicht bewiesen werden, vor allem, da in Gegenden mit starker Krankheitshäufung Entero- und Adenoviren in der Mehrzahl der Stuhlproben gesunder Kinder in gleicher Häufigkeit wie bei Durchfallkranken gefunden wurden.

Die epidemische virus-bedingte Gastroenteritis unterscheidet sich auch von sporadisch auftretenden Durchfallerkrankungen, die gelegentlich mit vielen verschiedenen Viren, wie Enteroviren, Reoviren, dem Virus der infektiösen Hepatitis und den Herpesviren in einen Zusammenhang gebracht wurden.

Von Erkrankungsfällen hat man zwei verschiedene Viren isolieren können, die eine Gastroenteritis verursachen. Überträgt man bakterienfreie Stuhlsuspensionen von Erkrankten auf Freiwillige, so gelingt es, das Krankheitsbild zu reproduzieren. Die Viren scheinen sich einmal in dem von ihnen verursachten klinischen Bild zu unterscheiden, zum anderen findet man keine Kreuzimmunität zwischen den Infizierten. Das eine Virus führt nach einer Inkubationszeit von zwei Tagen zu einer fieberlosen Erkrankung, bei der die Diarrhoe das wesentliche klinische Symptom ist; nach vier Tagen klingen die Erscheinungen ab. Das zweite Virus verursacht nach einer Inkubationszeit von einem Tag eine fieberhafte eintägige Erkrankung, die durch anhaltende abdominale krampfartige Schmerzen und eine geringe Diarrhoe gekennzeichnet ist. Versuche, bei denen die Freiwilligen mehrfach mit diesen Viren inoculiert wurden, deuten auf die Ausbildung einer Immunität nach einer derartigen fieberlosen, nichtbakteriellen Gastroenteritis hin, die zumindest ein Jahr anhält. Da derartige Erkrankungen in jährlichen Intervallen in Familien und in der Allgemeinbevölkerung auftreten können, muß man die Existenz mehrerer Serotypen annehmen. Schwierigkeiten, die Viren in Tieren oder in Gewebekulturen zu vermehren, haben bisher ihre weitere Untersuchung verhindert.

Bei anderen Erkrankten fand man klinisch häufig ein allgemeines Krankheitsgefühl, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Schwindel, Schüttelfrost, Fieber, Muskelschmerzen, Magenschmerzen neben dem Durchfall. Der Stuhl ist häufig wäßrig, doch muß es nicht so sein. Der Beginn ist akut, die Erkrankung klingt in 2—3 Tagen ab. Todesfälle sind äußerst selten. Ein spezifischer Test im Laboratorium steht nicht zur Verfügung und die Diagnose hängt meist von dem negativen bakteriologischen Befund ab; charakteristisch ist auch der klinische und epidemiologische Ablauf der Erkrankung. Die Behandlung ist symptomatisch. Da die Faeces infektiös sind, sollte ihre Beseitigung unter Beachtung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen erfolgen. Obwohl die Erkrankung meist in epidemischer Form auftritt, treten häufig auch Einzelfälle auf. Die Epidemien befallen alle Altersgruppen, treten während des ganzen Jahres auf und wurden in verschiedensten geographischen Gebieten beobachtet. Derartige epidemische Häufungen beobachtet man vor allem in Wohnheimen u. ä. sowie in kleinen Ortschaften.

Bei einem kürzlich durchgeführten Untersuchungsvorhaben wurde Material von einem Rectalabstrich, der bei einem Erkrankten durchgeführt worden war, dreimal in Organkulturen aus menschlichem fetalen Intestinum passiert. Das von der dritten Passage gewonnene Material führte bei einem von vier Freiwilligen zu einer Gastroenteritis, bei den anderen Personen fand sich vor allem eine Diarrhoe (ohne Erbrechen) oder auch nur wiederholtes Erbrechen ohne begleitende Diarrhoe. Bei zwei Gruppen freiwilliger Versuchspersonen konnte eine fortlaufende Übertragung durchgeführt werden, Tertiärerkrankungen traten bei zwei Personen auf, die Stuhlproben der zweiten Passage im Laboratorium aufgearbeitet hatten.

## **KATZENKRATZKRANKHEIT**

(Benigne Lymphoreticulose)

Die Katzenkratzkrankheit äußert sich in einem allgemeinen Krankheitsgefühl, Fieber

und einer regionären Lymphknotenentzündung. Wenige Tage vor Beginn der Erkrankung wird häufig ein Kratzen von Katzen, ein Katzenbiß oder auch nur ein Kontakt mit Katzen angegeben. Die primäre Reaktion kann eine pustulöse Läsion der Haut sein, nach der es zu einer Entzündung der regionären Lymphknoten kommt. Die Lymphadenitis kann 1—3 Wochen oder noch länger bestehen bleiben. Bei einer Manifestation der Erkrankung im Auge kommt es zu einem oculoglandulären Symptomenkomplex, wie er auch bei Leptothrikose, Tularämie und Tuberkulose auftritt. Todesfälle sind nach einer Katzenkratzkrankheit nicht bekannt geworden.

Das Virus konnte vielleicht auf Affen übertragen werden. Hierbei bilden sich Knötchen an der Stelle der intradermalen Inoculation und es kommt zu einer generalisierten Lymphknotenbeteiligung.

Als Hauttestantigen verwendet man Hitzeinaktivierte Suspensionen infizierter Lymphknoten oder Hitze-inaktivierten Eiter aus dem Bubo. Diese Hauttestantigene führen bei infizierten Menschen zu einer Reaktion vom verzögerten Typ innerhalb von 24 Std nach der Inoculation.

Es ist möglich, daß der Erreger dieser Erkrankung zu der Gruppe der Psittakose-Lymphogranuloma inguinale-Erreger gehört. In gefärbten Schnitten infizierter Lymphknoten kann man ähnliche Elementarkörper wie bei der Psittakose nachweisen. Außerdem zeigen Rekonvaleszenten von Patienten mit einer Katzenkratzkrankheit eine positive Komplementbindungsreaktion in Gegenwart des Psittakose-LGV-Gruppenantigens.

Die Erkrankung wird häufig nicht diagnostiziert und mit anderen Infektionskrankheiten, die mit einer Lymphknotenschwellung einhergehen, verwechselt. Sie tritt offenbar überall auf der Welt auf. Obwohl alle Altersgruppen empfänglich sind, treten die Erkrankungsfälle vorwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Außer der Übertragung durch den Kontakt mit Katzen konnten einige Erkrankungsfälle auf Stiche mit

Pflanzendornen, Holzsplittern sowie Rißverletzungen beim Holzhacken und auf Insektenbisse zurückgeführt werden. Man muß annehmen, daß die Katzen lediglich der mechanische Überträger der Infektion sind, die Katzen selbst werden nicht krank.

Die Anwendung von Tetracyclinen kürzt angeblich den Krankheitsverlauf ab und verhindert eine Vereiterung der vergrößerten Lymphknoten. Auch ohne Behandlung klingt die Erkrankung jedoch innerhalb weniger Monate vollständig ab.

### Literatur

- Bellamy, A. R. & others: Studies on reovirus RNA. I. Characterization of reovirus genome RNA. *J. Molec. Biol.* **29**, 1—18 (1967).
- Borden, E. C., Shope, R. E., Murphy, F. A.: Physicochemical and morphological relationships of some arthropod-borne viruses to bluetongue virus: A new taxonomic group. Physicochemical and serological studies. *J. Gen. Virol.* **13**, 261—271 (1971).
- Bradburne, A. F., Tyrrell, D. A. J.: Coronaviruses of man. *Progr. Med. Virol.* **13**, 373—403 (1971).
- Butel, J. S.: Studies with human papilloma virus modeled after known papovavirus systems. *J. Nat. Cancer Inst.* In press.
- Dolin, R. & others: Transmission of acute infectious nonbacterial gastroenteritis to volunteers by oral administration of stool filtrates. *J. Infect Dis.* **123**, 307—312 (1971).
- Kapikian, A. Z.: Coronaviruses. Pages 931—946 in: *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*, 4th ed. American Public Health Association, 1969.
- Melnick, J. L.: The papovavirus group. Pages 841—858 in: *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 4th ed. Horsfall, F. L., Tamm, I. (editors). Lippincott, 1965.
- Murphy, F. A. & others: Physicochemical and morphological relationships of some arthropod-borne viruses to bluetongue virus: A new taxonomic group. *Electron microscopic studies. J. Gen. Virol.* **13**, 273—283 (1971).
- Rosen, L.: Reoviruses. Pages 354—363 in: *Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infections*, 4th ed. American Public Health Association, 1969.
- Shatkin, A. J.: Replication of reovirus. *Advances Virus Res.* **14**, 63—87 (1969).
- Spendlove, R. S.: Unique reovirus characteristics. *Progr. Med. Virol.* **12**, 161—191 (1970).
- Verwoerd, D. W.: Diplornaviruses: A newly recognized group of double-stranded RNA viruses. *Progr. Med. Virol.* **12**, 192—210 (1970).