

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Band: 33 (1977)

Artikel: Pathogenese der infektiösen Anaemie der Pferde : unter Berücksichtigung ähnlicher chronischer Virusinfektionen

Autor: Hallauer, C.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308127>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 19.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität Bern

PATHOGENESE DER INFEKTIÖSEN ANAEMIE DER PFERDE

(Unter Berücksichtigung ähnlicher chronischer Virusinfektionen)

C. HALLAUER

Zusammenfassung

1. Die infektiöse Anämie der Pferde ist vorwiegend eine Immunkrankheit. Im Blut und in den Geweben gebildete Immunkomplexe sind für die Mehrzahl aller Zell- und Gewebeschädigungen (Anämie, Glomerulonephritis, Vasculitis etc.) verantwortlich. An der Pathogenese sind ausserdem Immunreaktionen von verzögertem Typus beteiligt.
2. Die periodisch auftretenden Fieberschübe und akuten Krankheitsphasen werden durch antigenetisch abgewandelte Virusvarianten verursacht. Durch Immunosuppressiva können derartige Fieberepisoden und Virusvarianten auch im symptomfreien Intervall jederzeit provoziert werden.
3. Die lebenslängliche Viruspersistenz ist in ihrem Mechanismus nicht völlig abgeklärt. Die Befähigung des Virus zur Variantenbildung ist für dessen Ueberleben in einem immunen Wirt zweifellos von erstrangiger Bedeutung, da hierdurch humorale und zelluläre Abwehrmechanismen periodisch zunichte gemacht werden. Immerhin bestehen Anzeichen dafür, dass schliesslich ein Zustand von Immunität gegenüber der Superinfektion mit homologen und heterologen Virustypen erreicht wird.
4. Auf pathogenetische Analogien und Differenzen zu andern chronischen Virusinfektionen bei Tieren wird hingewiesen.

Summary

1. Equine infectious anemia (EIA) is an immunologically-mediated disease. Immune complexes formed in blood and tissues are responsible for most symptoms and lesions (anemia, splenomegaly, lymphadenopathy, glomerulonephritis, etc.). In addition, a state of cellular hypersensitivity of the delayed type is involved in the pathogenesis.

2. Periodical attacks of pyrexia and clinical illness in the presence of immunity are caused by antigenically-modified variants of virus. By means of immunosuppressive treatments similar relapses of fever associated with the appearance of new virus variants can be also provoked during longlasting asymptomatic periods.
3. The mechanisms responsible for the lifelong persistence of virus are not fully elucidated. Obviously of prime importance is the viral antigenic drift allowing the virus to escape from humoral and cellular immune reactions. Finally, however, a state of cell-mediated immunity ensuring protection against homologous and heterologous virus strains may be reached.
4. Pathogenetic analogies and differences existing between EIA and other chronic viral infections of animals are recorded.

Die equine infektiöse Anämie (EIA) wurde 1843 als eine hämatologische Krankheit erstmals beschrieben und rund 60 Jahre später (1904) als virale Infektion erkannt. In klinischer Hinsicht kann das Krankheitsbild der EIA erheblich variieren, nämlich von einer fulminant-akuten, meist letalen Erkrankung bis zur chronischen, klinisch völlig latenten Infektion. Diese Extreme sind jedoch relativ selten, so dass die häufigste Form der EIA zunächst durch eine initiale akute bis subakute Krankheitsphase gekennzeichnet ist, die in der Folge in das für die EIA eigentlich charakteristische chronische Stadium übergeht. Das akute Kranksein zeigt septicaemischen Charakter (hohes Fieber, Splenomegalie, Lymphknotenschwellungen, Hepatitis, Anämie, ventrale Oedeme, petechiale Blutungen in Schleimhäuten und serösen Häuten), während das chronische Stadium durch rekurrende Fieberschübe, alternierend mit klinisch symptomlosen Perioden sowie eine progressive Anämie gekennzeichnet ist.

Die Vermehrung und Ausbreitung des Virus in vivo ist durch Infektiositätsbestimmungen sowie Immunofluoreszenz und elektronenmikroskopische Untersuchungen weitgehend geklärt worden. Ebenso wie in Zell-Explantaten vermehrt sich das Virus ausschliesslich in Blutmonocyten, beziehungsweise Makrophagen des lymphatisch-reticulären Zellsystems (Milz, Lymphknoten, Kupffer-Zellen der Leber u.a.). Ob auch aktivierte Lymphocyten (Lymphoblasten) als Wirtszellen fungieren, ist bisher nicht untersucht worden. In der initialen, akuten Krankheitsphase setzt bereits während der Inkubationsperiode eine rasche und intensive Virusvermehrung ein, die dann auf der Höhe des Fiebergipfels gleichzeitig ihren Kulminationspunkt (Viruskonzentration im Blut 10^5 - 10^6 TCID₅₀ per 0,5 ml) erreicht*. Für die

* Schon aufgrund dieser Feststellung sollte die EIA nicht - wie dies bisher häufig geschehen ist - in die Kategorie der "slow virus diseases" nach SIGURDSSON eingereiht werden.

Pathogenese des akuten Krankheitsstadiums dürften die in lymphatischen Geweben (Milz, Lymphknoten) festgestellten Läsionen und Veränderungen (focale lymphocytäre Nekrosen, Mangel an maturen Zellen in Keimzentren und Lymphfollikeln) von Bedeutung sein. Bemerkenswert ist jedenfalls, dass bei der chronischen Verlaufsform gegensätzliche, d.h. lymphoproliferative Gewebeeränderungen (Aktivierung von Lymphfollikeln und Keimzentren, Proliferation von lymphoid-reticuloendothelialer Zellen) nachgewiesen wurden.

Im chronischen Stadium der EIA erreicht die Virusvermehrung im strömenden Blut durchwegs niedrigere Titerwerte als in der akuten Phase, wobei die Viruskonzentration im Blut in hohem Grade fluktuiert, d.h. während des jeweiligen Fieberanfalles am höchsten, im symptomfreien Intervall am niedrigsten ist. Das hauptsächlichste Merkmal der EIA besteht jedoch nach wie vor in der lebenslänglichen Virämie, die auch nach jahrelangen klinischen Ruheperioden mit empfindlichen Methoden (Rückübertragung auf Pferde oder im allerdings weniger empfindlichen Kulturversuch) nachgewiesen werden kann. Die Frage, ob es bei der EIA überhaupt keine "Heilungsimmunität" gibt, kann allerdings noch nicht endgültig beantwortet werden. Bei der Aleuten-Krankheit der Nerze (ADM), die so zahlreiche Analogien zur EIA aufweist, sind jedenfalls Ausnahmefälle von nicht-persistenter Infektion beobachtet worden.

1. Mechanismus der Viruspersistenz

Aufgrund der Forschungsergebnisse der letzten 15 Jahre haben sich die Anschauungen über das Wesen und die Ursachen der für die EIA so charakteristischen Viruspersistenz erheblich gewandelt. Frühere Mutmassungen, wonach das Virus - in Analogie zu gewissen "slow viruses" (Scrapie, Encephalopathy of minks, Kuru u.a.m.) - überhaupt kein antigenes Vermögen zur Stimulierung humoraler Antikörper besitzt, oder lediglich einen Zustand der immunologischen Toleranz wie bei der lymphocytären Choriomeningitis und den murinen Leukämien induziert, erwiesen sich als unzutreffend. Im Gegenteil konnte gezeigt werden, dass die Antikörperproduktion bei infizierten Pferden frühzeitig einsetzt, antiviral vielgestaltig ist und ebenso lange dauert wie die Viruspersistenz.

Humorale Antikörper werden sowohl gegen das interne Nukleoprotein, bzw. lösliche Antigen als auch gegen das Oberflächen-Glycoprotein des Virions gebildet. Frühzeitig (ca. ab 20. Tag p.i.) erscheinen komplementbindende (CF), komplement-inhibierende (CFI) und präzipitierende (P) Antikörper, die sämtliche gegen das interne, allen Virusstämmen gemeinsame Antigen gerichtet sind. Etwas später (ca. ab 40. Tag p.i.) sind stammspezifische, virusneutralisierende (N-) Antikörper, die mit dem Oberflächen-Antigen des Virions reagieren, im Blutserum nachweisbar.

Die immunologische Reaktivität auf den antigenen Dauerreiz der persistierenden Infektion ist daher beträchtlich und äussert sich bei chronisch infizierten Pferden in einer Hypergamaglobinämie, d.h. einer gegenüber der Norm 3- bis 4fach gesteigerten Ueberproduktion von Immunglobulinen, deren virusspezifischer Anteil jedoch bisher nicht bestimmt wurde. Bei der persistenten Virämie chronisch infizierter Pferde kreisen daher Virus (resp. virusspezifisches lösliches Antigen) in simultaner Koexistenz mit virusspezifischen Antikörpern in der Blutbahn, wobei infektiöse Immunkomplexe*, meist unter Beteiligung von aktiviertem Komplement (C 3), nachgewiesen werden können (8, 10, 25, 9). Die Quote an freiem, d.h. nicht an Antikörper gebundenem Virus wurde auf nur 1 % der gesamten im Blut kreisenden Virusmenge veranschlagt (25). Die Gründe, weshalb das Virus in derartigen Komplexen, selbst in Gegenwart höherer Konzentrationen von virusneutralisierenden Antikörpern, nicht inaktiviert wird, sind noch nicht endgültig geklärt. Eine Dysfunktion des virusneutralisierenden Antikörpers, z.B. im Sinne einer geringen Affinität bzw. Avidität konnte bisher im Neutralisationstest in vitro nicht beobachtet werden**. Eine Beeinträchtigung des Neutralisationseffektes durch die Bildung von Virusaggregaten ist zweifellos möglich, dürfte jedoch kaum von entscheidender Bedeutung sein. Vorherrschend ist z.Z. die experimentell fundierte Annahme, wonach nichtprotektive, d.h. gegen das interne Nukleoprotein gerichtete Antikörper ebenfalls an der Oberfläche des Virions adsorbiert werden und hierdurch die Reaktionsfähigkeit virus-neutralisierender Antikörper blockieren.

Während die Bedeutung humoraler Immunkomplexe für die Genese von Zell- und Gewebeschädigungen bei der EIA offenkundig ist (cf. Immunpathologie), bleibt die Frage, ob infektiöse Virus-Antikörper-Komplexe im Mechanismus der Viruspersistenz eine massgebliche Rolle spielen, solange offen, als über das endgültige Schicksal derartiger Komplexe keine gesicherten Angaben vorliegen. Dass die Eliminierung von Immunkomplexen aus der Blutbahn (Clear-

* Die Art der gebildeten Immunkomplexe ist zweifellos sehr unterschiedlich nicht nur aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Beschaffenheit (Grösse, Löslichkeit, Antigen/Antikörper-Verhältnis etc.), sondern auch hinsichtlich der biologischen Spezifität ihrer Komponenten (infektiöses Virion, nicht-infektiöses virusspezifisches, lösliches Antigen; protektive und nicht protektive Antikörperqualitäten; Komplement). Diese Verhältnisse bestimmen nicht nur den Clearingsprozess (28), sondern beeinflussen auch zelluläre Immunitätsvorgänge (32) und sind daher von pathogenetischem Interesse. Leider liegen hierüber für die EIA keine Befunde vor.

**Bei andern chronischen Virusinfektionen, die mit der EIA in zahlreichen Merkmalen übereinstimmen (cf. Tabelle) sind nun aber eindeutige Anomalien in der Antikörperbildung festgestellt worden. Derartige Defekte im Immunsystem sind oft nur durch die Prüfung auf Antikörperbildung gegenüber heterologen Antigenen (z.B. SRBC, Ovalbumin) aufzudecken. Derartige Immunisierungsversuche wurden jedoch bei der EIA bisher nicht durchgeführt.

ance) vornehmlich durch phagozytierende Monocyten des Blutes und "professionelle" Makrophagen des RES (Kupfferzellen der Leber u.a.) erfolgt, dürfte ausser Zweifel stehen, da diese Zellen mit Rezeptoren sowohl für IgG(Fc) als auch Komplement ausgestattet sind. Fraglicher ist das Schicksal phagozytierter noch infektiöser Immunkomplexe in Makrophagen, die für das Virus (in Abwesenheit von Antikörpern) geeignete Wirtszellen sind. A priori stehen zwei Möglichkeiten zur Diskussion: 1. die intrazelluläre Dissoziation von Virus und Antikörper und nachfolgende Virusvermehrung; 2. der fermentative Abbau des Komplexes nach Art neutralisierter Virus-Antikörper-Gemische (cf. SILVERSTEIN (39)). Die von PORTER et al. (36) zur Erklärung der Persistenz des Virus der Aleuten-Krankheit der Nerze (ADM) aufgestellte Hypothese basiert auf dem erstgenannten Vorgang. Nach der Vorstellung dieser Autoren wird das ADM Virus aus phagozytierten Immunkomplexen "reaktiviert" und vermehrt sich hierauf - vor jeder Antikörperwirkung geschützt - in kontinuierlichen Makrophagen-Passagen. Virusneutralisierende Antikörper sind jedoch bei der ADM bisher nicht nachgewiesen worden, so dass schon aus diesem Grund die Gültigkeit dieser Hypothese für die EIA nicht stringent ist. Fernerhin ist zu berücksichtigen, dass Monocyten bzw. Makrophagen im akuten Fieberanfall der EIA in hohem Grade "aktiviert" sind, ein Zustand, der wohl eher dem fermentativen Abbau als der Virusvermehrung förderlich ist. Fernerhin wäre es durchaus möglich, dass Makrophagen phagozytierte Virus-Antikörper-Gemische - je nach dem quantitativen Verhältnis zwischen Antigen und Antikörper - in unterschiedlicher Art verarbeiten. Schliesslich ist zu berücksichtigen, dass Virus-Antikörper-C 3 Komplexe zelluläre Immunitätsreaktionen (CMI) zu blockieren vermögen (3, 32), so dass die Viruspersistenz indirekt, d.h. durch Immunsuppression, begünstigt werden könnte.

Eine ungleich grössere Bedeutung für das Verständnis der Persistenz des EIA Virus kommt der Entdeckung von KONO et al. (19) zu, wonach bei jeder Fieberattacke serologisch differente Virusvarianten in der Blutbahn erscheinen, gegen welche neutralisierende Antikörper erst noch gebildet werden müssen. Durch eine solche offensichtlich immunologisch induzierte Veränderung des Oberflächenantigens ("antigenic drift") des Virions vermag sich das Virus der Einwirkung bereits gebildeter protektiver Antikörper periodisch zu entziehen und somit in Form sukzessiv erzeugter Varianten zu persistieren. Gleichzeitig findet die Periodizität akuter Fieberschübe während des chronischen Verlaufes der EIA eine plausible Erklärung.

Die Bildung von Erregervarianten unter immunologischem Druck kann für die Erhaltung und Evolution von Infektionserregern von vitaler Bedeutung sein. Bei der kontinuierlichen Passage von Influenza- bzw. Maul- und Klauenseuche-Virus in immunen Wirten oder antikörperhaltigen Gewebekulturen wird bekanntlich das virale Oberflächenantigen modifiziert ("antigenic drift"), so dass neue Subtypen entstehen können (LARVER and WEBSTER; WEBSTER; HYSLOP; HYSLOP and FAGG).

In völliger Analogie zur ontogenetischen Variantenbildung bei der EIA stehen die beim Rückfallfieber (CUNNINGHAM; CUNNINGHAM et al.; MELENEY; SCHUHARDT and WILKERSON) und gewissen Protozoen-Infektionen (NEWTON; MURRAY; BROWN; OSAKI; CAPRON et al.) erhobenen Befunde, wonach die Periodizität der Fieberanfälle bzw. der Schübe von Parasitämie jeweils mit dem Erscheinen neuer Mutanten von Borrelien bzw. Trypanosomen zeitlich koinzidiert.

Die Rolle, welche die zelluläre Immunität* für die Viruspersistenz und Pathogenese der EIA spielt, wurde erst in den letzten Jahren experimentell analysiert. In vitro Versuche an isolierten T- und B-Lymphocyten zeigten zunächst, dass das lymphatische Zellsystem bei der EIA keine nachweisbaren Defekte aufweist (2). Fernerhin wurde nachgewiesen, dass die aus dem Blut infizierter Pferde isolierten Lymphocyten bzw. Monocyten durch EIA Virus in vitro blastogen transformiert werden (2) bzw. bereits ab vivo funktionell aktiviert sind (21). Von besonderem Interesse ist der von KONO et al. (17) erhobene Befund, wonach chronisch infizierte und seit Monaten und Jahren asymptomatisch gebliebene Pferde auf eine immuno-depressive Behandlung mit Dexamethason, Cyclophosphamid sowie antilymphocytärem Serum mit einem typischen virämischen Fieberanfall von unterschiedlicher Dauer reagieren**. Der so provozierte klinische Rückfall koinzidierte zeitlich mit einem beträchtlichen Lymphocytenabfall im Blut und in den lymphatischen Geweben, wogegen eine Senkung des bisherigen Antikörperspiegels nicht oder nur ausnahmsweise beobachtet wurde. Der Versuchsausfall legt die Annahme nahe, dass die Virusvermehrung während den symptomlosen Ruheperioden der EIA durch zelluläre Immunitätsvorgänge (CMI) kontrolliert, d.h. bis zur klinischen Latenz gedrosselt wird. Von besonderem Interesse ist der gleichzeitig erhobene Befund, wonach der immuno-suppressive Effekt mit der Bildung einer neuen, antigenetisch veränderten Virusvariante gekoppelt ist.

Die Annahme, dass zelluläre Immunitätsmechanismen (CMI) in den späteren Stadien der chronischen Infektion (> 300 Tage p.i.) dominieren, wurde durch weitere Untersuchungen

* Gesamtheit aller Zellen des lymphatischen Systems (Monocyten, Makrophagen, T- und B-Lymphocyten). Die von MACKANESS (26, 27) vorgeschlagene Unterscheidung zwischen "Cellular Immunity" (Phagocytose durch aktivierte Monocyten und Makrophagen) und "Cell-mediated Immunity (CMI)" (Cytolyse durch aktivierte T-Lymphocyten als Ausdruck einer Ueberempfindlichkeit von verzögertem Typus) wurde nicht strikte eingehalten.

** Dieser Befund steht in Analogie mit der Beobachtung von VOLKERT und LUNDSTEDT (J.exp.Med. 127, 327-339, 1968), wonach eine klinisch latente (immunologisch tolerante) Infektion mit LCM Virus bei adulten weissen Mäusen durch die Behandlung mit antilymphocytärem Serum unter Auslösung einer akuten Virämie provoziert wird.

von KONO et al. (16) erheblich gestützt. Bei chronisch infizierten Pferden vorgenommene Superinfektionen mit virulenten immunologisch homologen bzw. heterologen Virustypen ergaben, dass in der Frühphase der Infektion (6-10 Monate p.i.) nur eine homolog typspezifische, zweifellos humoral bedingte Immunität besteht, während in den späteren Stadien zusätzlich auch eine Resistenz gegenüber heterologen Virustypen erworben wird, ohne dass hierfür korrespondierende Antikörper nachweisbar sind. Für diese Ausweitung der erworbenen Immunität gegenüber sämtlichen superinfizierenden Virus-Stämmen bzw. Typen sind daher offensichtlich zelluläre Immunitätsmechanismen (CMI) verantwortlich, wie solche schon aufgrund des Effektes von Immunosuppressiva (vgl. oben) für die Viruslatenz im symptomfreien Intervall vermutet werden konnten. Wie man sich aber diese immunologische "Spättransformation" im einzelnen vorzustellen hat, bleibt der Spekulation überlassen.

Nach der vorläufigen von KONO (14) aufgestellten Hypothese würde die cytotoxische Aktivität ("cell-killing effect") von T-Lymphocyten dadurch "amplifiziert", dass an der Oberfläche infizierter Zellen ein neues, für alle Virusstämme gemeinsames Antigen entsteht. Die hier supponierte antigenetische Veränderung der Oberfläche infizierter Zellen wäre nun allerdings gleichbedeutend mit der Bildung einer in Makrophagen erzeugten Virusvariante, zumindest sofern man diese Zellart als einzig mögliche Wirtszelle für das EIA Virus betrachtet. Eine solche Annahme stünde in Analogie mit der in vitro durch Makrophagenpassage erzeugten mitigierten Virusvariante, die ebenfalls gegen sämtliche Virustypen zu immunisieren vermochte (KONO and KOBAYASHI (18, 20); KONO (15)). Es wäre daher von Interesse zu prüfen, ob Virusproben, die aus Spätphasen der chronischen EIA isoliert werden, hinsichtlich Pathogenität und Immunisierungsvermögen ähnliche Veränderungen aufweisen wie die kulturell abgewandelten Virusstämme (18).

2. Immunpathologie

Wie bei andern chronischen Virusinfektionen (cf. Tabelle) sind auch die bei der EIA festgestellten hämatologischen Befunde (Anämie, Hypergammaglobinämie, Abfall des Komplementes) und pathologischen Veränderungen der Gewebe und Organe (Splenomegalie, Lymphadenopathie, Hepatitis, Vasculitis, Glomerulonephritis etc.) grösstenteils nicht durch die Pathogenität des Virus, sondern durch die immunologische Reaktivität des Wirtes auf die persistierende Infektion verursacht. Die vornehmlich während den akuten Krankheitsphasen im Blut und in den Geweben gebildeten Immunkomplexe aktivieren Komplement und induzieren hierdurch pyrogene, cytolytische und phlogogene Effekte.

Die immunologische Genese der seit jeher so rätselhaften Anämie wurde in den letzten Jahren durch eine Gruppe amerikanischer Autoren, HENSON, McGUIRE und Mitarbeiter (8, 9, 10, 25) mit Eindeutigkeit nachgewiesen. Dass die nach jedem Fieberanfall progressiv zunehmende Anämie durch eine intra- und extra-vaskuläre Hämolyse verursacht wird, ergab sich

CHRONIC VIRAL INFECTIONS OF ANIMALS

VIRAL INFECTIONS			VIRUS (IN VIVO)				IMMUNE REACTIONS			
TYPE	CLASS.	HOST	PERSIST. VIREMIA	TARGET CELLS	PATHOGENICITY	HUMORAL ANTIBODY	CMI	V/Ab. COMPL.	LESIONS DISEASE	
LCM	ARENA	MOUSE	LIFELONG	R.E.S. MACROPHAGES	NO	NO OR LOW	++	(+)	GLOMERULONEPHRITIS	
LDH	TOGA?	MOUSE	"	"	"	HIGH	+	+	GLOMERULONEPHRITIS	
ADM	PARVO	MINK	"	"	"	VERY HIGH*	+	+	GLOMERULONEPHRITIS + ARTERITIS	
EIA	?	HORSE	"	"	YES?	HIGH	+	+	GLOMERULONEPHRITIS + ANEMIA + VASCULITIS	
ASF	IRIDO	SWINE	"	"	YES	HIGH*	?	+	ARTHUS REACTION VASCULITIS	
MU L AV L	LEUKO	MOUSE BIRD	LIFELONG (PROVIRUS)	VARIOUS	EV.	NO OR LOW	++	(+)	GLOMERULONEPHRITIS EV, LEUKEMIA	
VISNA	LEUKO	SHEEP	"	R.E.S.	YES	HIGH	?	?	LATE CNS DISEASE	

ABBREVIATIONS: LCM = LYMPHOCYTIC CHORIOMENINGITIS
 LDH = LACTATE DEHYDROGENASE-ELEVATED INFECTION
 ADM = ALEUTIAN DISEASE MINK
 EIA = EQUINE INFECTIOUS ANEMIA
 ASF = AFRICAN SWINE FEVER
 MU + AV L = MURINE AND AVIAN (ENDOGENOUS) LEUKEMIA

*NO, LATE OR TRANSIENT NEUTRALIZING ANTIBODIES

schon aufgrund des erhöhten Hämoglobinspiegels im Blutplasma, der Ablagerung von Hämosiderin in den phagocytären Zellen des RES sowie der während des Fieberschubes nachgewiesenen verkürzten Lebensdauer und erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrocyten. Auf den immunologischen Mechanismus der Hämolyse wies der von McGUIRE et al. (24) erhobene Befund hin, wonach die Erythrocyten mit Komplement (C 3) und - wie später ebenfalls gezeigt werden konnte - auch virusspezifischem Antikörper beladen sind. Nachdem nun schon früher nachgewiesen wurde (HALLAUER (6); MATHIAS und SCHMIDT (29)), dass EIA Virus an Pferdeerythrocyten adsorbiert wird, dürfte die Annahme, wonach die Hämolyse durch das cytolytische System Virus-Antikörper-Komplement bewirkt wird, Gültigkeit haben. Der Mangel an funktionstüchtigen Erythrocyten* wird durch eine - wahrscheinlich als Folge eines Fe-Defizites ausgelöste - Hypofunktion des Knochenmarkes zusätzlich gesteigert. Auf die Möglichkeit, dass auch Autoantikörper der IgM Klasse (Kälte- und Wärme-Hämagglutinine) an der Anämie beteiligt sein könnten, ist wiederholt hingewiesen worden. Derartige Autohämagglutinine sind jedoch bei der EIA eher selten, erreichen meist nur niedrige Titer** und dürften daher vermutlich eine untergeordnete Rolle spielen.

Schliesslich besteht wohl kein Zweifel darüber, dass an der Pathogenese der Anämie nicht nur humorale Faktoren, sondern auch Zellen des phagocytären Systems (Blutmonocyten und gewebliche Makrophagen) massgeblich beteiligt sind. Hierfür spricht die Erythrophagocytose, die während Fieberschüben mit schwerer Anämie häufig zu beobachten ist. Fernerhin haben in vitro Versuche von BANKS (1) gezeigt, dass aktivierte EIA Monocyten Erythrocyten unter Rosettenformation zu binden vermögen.

Eine Anzahl von Gewebsläsionen ist durch die Ablagerung von hämatogenen Immunkomplexen in den Kapillaren des Gefässsystems und einiger Organe verursacht. Dies trifft insbesondere zu für die benigne Glomerulonephritis und die seltenere Vasculitis, die für die Neigung zu Oedemen und petechialen Blutungen in serösen Häuten und Schleimhäuten verantwortlich sein dürfte. Die geweblichen Veränderungen, welche der (akute Fieberschübe begleitenden) Hepatitis zugrunde liegen, haben wahrscheinlich eine unterschiedliche Genese. Während die Hypertrophie des RES sowohl auf die Virusreplikation in den Kupffer'schen Zellen als auch auf die Eliminierung von Immunkomplexen zurückzuführen ist, scheint die perivaskuläre und interstitielle Infiltration der Gewebe mit Monocyten und Lymphocyten auf zelluläre Immunreaktionen (CMI) von verzögertem Typus hinzuweisen.

* Die Hämatokritwerte können bei der chronischem EIA auf $\frac{1}{4}$ der Norm abfallen.

** Von HALLAUER (6) wurden jedoch gelegentlich Wärme-Hämagglutinine von beträchtlichem Titer (1:2'000 - 40'000) nachgewiesen.

In welchem Ausmass komplementbindende Immunkomplexe an der Pathogenese der EIA beteiligt sind, wird durch den Abfall von Komplement (C 3) im Blut eindrücklich dokumentiert. HALLAUER (6) stellte schon 1949 fest, dass Komplement im Anschluss an einen akuten Fieberanfall - mit den damals zur Verfügung stehenden Methoden - nicht mehr nachzuweisen ist. Dieser Befund wurde durch neuere Untersuchungen von PERRYMAN et al. (33) insofern bestätigt, als diese Autoren gleichfalls eine signifikante Absenkung des Komplementspiegels während den akuten Phasen der chronischen Infektion zu registrieren vermochten.

3. Die Pathogenese der infektiösen Anämie im Rahmen anderer chronischer Virusinfektionen

Von nicht geringem Interesse ist der Vergleich mit anderen tierischen Infektionen von chronischem Verlauf und lebenslänglicher Viruspersistenz im immunen Wirt, i.e. der lymphocytären Choriomeningitis (LCM), "Lactic Dehydrogenase" Infektion (LDH), Aleuten-Krankheit der Nerze (ADM), afrikanischen Schweinepest (ASF) sowie der durch Leukoviren verursachten murinen und aviären Leukämien (MuL, AvL) und der Visna-Krankheit der Schafe (siehe Tabelle). Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, stimmen diese Infektionen mit der EIA in den nachfolgenden Merkmalen überein: 1. Sämtliche Virusarten vermehren sich in Zellen des immunologischen Systems (RES, Monocyten, Makrophagen und (?) Lymphoblasten) und erzeugen humorale Antikörper; 2. Im Blutserum infizierter Tiere kreisen Virus und Antikörper in Form von infektiösen Immunkomplexen wobei meistens (EIA, ADM, ASF) eine Hyperglobulinämie und Absenkung des Komplementspiegels nachzuweisen ist; 3. Der Grossteil aller Zell- und Gewebeläsionen (Anämie, Vasculitis, Arteritis, Glomerulonephritis etc.) ist immunologisch, d.h. durch die Bildung bzw. Ablagerung von Immunkomplexen bedingt.

Aufgrund dieser Analogien erscheint a priori die Annahme gerechtfertigt, dass diesen Infektionen ein gemeinsamer, für die Viruspersistenz massgeblicher Mechanismus zugrunde liegt. Für die endgültige Eliminierung eines Infektionserregers ist nun bekanntlich die immunologische Reaktivität des Wirtes verantwortlich, wobei humorale und zelluläre Immunitätsmechanismen* gleichermassen eine Rolle spielen. Störungen und funktionelle Ausfälle des Immun-

* Hinsichtlich der Dominanz von humoralen bzw. zellulären Immunreaktionen bestehen zwischen den verschiedenen Virusinfektionen klare Unterschiede. Bei der ADM und ASF sind bisher nur humorale Antikörper nachgewiesen worden, während bei der LCM und LDH Infektion sowie den murinen und aviären Leukämien die zelluläre Immunität (CMI) von erstrangiger Bedeutung ist, und bei der EIA beide Immunitätsformen in alternierender Folge zu beobachten sind. Für den Tatbestand der Viruspersistenz bieten diese Unterschiede jedoch keine Erklärung.

systems sind jedoch stets dann zu erwarten, wenn der Infektionserreger sich ausschliesslich in den Zellen dieses Systems vermehrt (NOTKINS et al. (31), J.F. WOODRUFF and J.J. WOODRUFF (41)). Bei den hier zur Diskussion stehenden Virusarten ist diese Voraussetzung erfüllt und es mehren sich die Anzeichen dafür, dass chronische Virusinfektionen nicht nur häufig von immunologischen Anomalien begleitet sind, sondern auch eine virus-induzierte Immunosuppression auslösen, die der Viruspersistenz Vorschub leistet.

Zugunsten dieser Annahme sprechen nicht nur die zahlreichen Versuche, in welchen eine Hemmung der humoralen Antikörperbildung oder der zellulären Transplantationsimmunität bei der Immunisierung von LCM, LDH, ADM und Leukämie-infizierten Tieren mit potenten Antigenen festgestellt wurde, sondern auch die bei den Virusinfektionen selbst beobachteten immunologischen Anomalien (Mangel oder Dysfunktion protektiver Antikörper, partielle Immunotoleranz). Ein prägnantes Beispiel hierfür ist die Aleuten-Krankheit der Nerze (36, 35, 7).

Bei dieser chronischen Infektion werden frühzeitig exorbitante Mengen humoraler Antikörper gebildet, erreicht die Formation von Immunkomplexen und der Grad der Hypergammaglobulinämie ein Maximum, ohne dass hierdurch eine Virusneutralisation bewirkt wird. Offensichtlich führt diese Virusinfektion zu einer derartig tiefgreifenden Störung in der Regulation der Antikörpersynthese, dass jede Viruseliminierung verunmöglicht wird. Der Umstand, dass bei der ADM bisher auch keine Anzeichen für eine bestehende zelluläre Immunität ermittelt werden konnten, kann bei diesem Ausmass an humoralen Antikörpern wohl kaum überraschen, da bekanntlich die Reaktivität virus-sensibilisierter T-Lymphocyten durch zirkulierende Antikörper und insbesondere Immunkomplexe unterbunden wird (cf. BLOOM et al. (3)).

Welche Bedeutung der Immunosuppression für die Genese von persistenten Virusinfektionen zukommen kann, wurde durch die Untersuchungen von COLE and NATHANSON (4) und GILDEN et al. (5) für die lymphocytäre Choriomeningitis eindrücklich demonstriert.

Werden erwachsene Mäuse mit LCM Virus intrazerebral infiziert, so erkranken sie akut an einer meist letal verlaufenden Meningoenzephalitis. Durch eine einmalige, während der Inkubationsperiode durchgeführte Behandlung mit Cyclophosphamid bzw. anderen Immunosuppressiva, werden nicht nur sämtliche Krankheitssymptome und der letale Ausgang der Infektion verhindert, sondern die überlebenden Tiere werden zu chronischen Virusträgern ("drug-induced carriers"). Diese erworbene immunologische Toleranz kann nun aber jederzeit durch eine adoptive Immunisierung mit Milzzellen immuner Mäuse wieder in eine akute letal verlaufende Infektion revertiert werden, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass die passiv einverlebte Milzzellensuppression immunologisch aktive T-Lymphocyten enthält.

Die Schlussfolgerungen, die aus diesen Versuchsergebnissen gezogen werden können, sind - in simplifizierter Formulierung* - die folgenden: 1. Die Pathogenese der akuten Infektion

* Für interessierte Leser sei auf eine spätere Arbeit derselben Autoren (J.exp.Med. 141, 866-881, 1975) hingewiesen, in welcher die funktionelle Heterogenität von LCM virusspezifischen T-Lymphocyten sowie deren Synergie mit Makrophagen nachgewiesen wurde.

basiert auf einer zellulären Ueberempfindlichkeitsreaktion von verzögertem Typus, d.h. der cytolytischen Wirkung virus-sensibilisierter T-Lymphocyten; 2. Durch die Immunsuppression wird ein solcher Klon virusspezifischer T-Zellen eliminiert, wodurch ein Zustand von immunologischer Toleranz (lebenslängliche Viruspersistenz, Abwesenheit nachweisbarer humoraler Antikörper) bewirkt wird.

Die Frage, ob auch eine virus-induzierte Immunsuppression für die spontane Genese chronischer Virusinfektionen von genereller Bedeutung ist, bleibt einstweilen offen, zumal der immunologische (allergische?) Status während der initialen akuten Infektionsphase anderer chronischer Infektionen, insbesondere der EIA, bisher nicht untersucht wurde. Dass in dieser Frühphase das lymphatische Zellsystem durch die Viren der LCM, LDH, EIA und ASF geschädigt wird, ergibt sich allerdings aus histologischen Befunden, nämlich dem Nachweis von fokalen lymphocytären Nekrosen in den thymusabhängigen Arealen von Milz und Lymphknoten. Eindeutig klare Zusammenhänge zwischen Immunodepression und Erregerpersistenz wurden jedoch bei parasitären Infektionen mit Protozoen (Trypanosomen, Leishmanien, Plasmodien etc.) und Metazoen (Trichinen, Schistosomen) ermittelt, deren Pathogenese übrigens bis in alle Einzelheiten mit derjenigen von chronischen Virusinfektionen übereinstimmt*. Diese Infektionserreger beeinträchtigen die humorale und insbesondere zelluläre Abwehr ihrer Wirte als ein probates Mittel zum Ueberleben.

Bei der EIA wird die Viruspersistenz, wie schon erwähnt, durch die periodische Bildung antigenetisch veränderter Varianten gesichert. Gewisse Virusabwandlungen sind nun auch bei anderen Virusinfektionen mit chronischem Verlauf beobachtet worden. Von ADV-infizierten Nerzen sind temperatursensitive Mutanten isoliert worden (PORTER (34)), ein Befund, der in Hinsicht auf die von PREBLE and YOUNGNER (37) vertretene Hypothese, wonach die Selektion von ts-Mutanten zu chronischen bzw. persistenten Infektionen führt, von besonderem Interesse ist. Eine ähnliche Bedeutung für die Viruspersistenz von LDH und LCM-Virus könnte den defekten interferierenden Viruspartikeln - Viroiden (LDH), Plaque-Mutanten (LCM) - zukommen, die als Spätprodukte bei chronischen Infektionen in vivo und in vitro nachgewiesen worden sind (40, 23, 12, 13). Fernerhin sind bestimmte Viren, die über eine Reverstranscriptase verfügen, befähigt, ihre RNS in das Genom der Wirtszelle zu integrieren und sich hierdurch jeglicher immunologischer Einwirkung zu entziehen. Dieser biologisch eleganten

* Zünftigen Virologen sei die Lektüre der nachfolgenden Publikationen angelegentlichst empfohlen: MURRAY, Progr. Immunol. 4, 181-192 (1974); COX, Nature 258, 148-149 (1975); BROWN, Nature 259, 525-526 (1976); CAPRON et al., Ann. Immunol. (Institut Pasteur) 128C, 541-556 (1977).

Ausweichsmöglichkeit verdanken die endogenen Tumoviren (MuL, AvL) sowie das Visnavirus der Schafe ihre kontinuierliche Persistenz in einer Folge von Zellgenerationen. Wahrscheinlich besitzt auch das EIA Virus eine Reverstranscriptase (NAKAJIMA, persönliche Mitteilung) und wäre daher gleichfalls zur Bildung eines integrierten Provirus imstande, ein Vorgang, der jedoch bisher nicht nachgewiesen wurde.

Schliesslich wird die Viruspersistenz auch durch eine Reihe inhärenter Viruseigenschaften begünstigt, nämlich durch den Mangel an Pathogenität (ADM, LCM, LDH-Viren) und die geringe Antigenität in nicht empfänglichen Tierspecies (LDV und ASFV); beide Eigenschaften befördern zweifellos das Zustandekommen einer beidseitig toleranten Gast-Wirt-Beziehung. Für alle Viren chronischer Infektionen ist fernerhin charakteristisch, dass ihre Vermehrung in vivo anscheinend auf nur eine Species von Wirtszellen, nämlich die Makrophagen, beschränkt ist, ein Befund, der kaum zufällig sein dürfte. Welche Bedeutung jedoch der Virusvermehrung in Makrophagen für die Pathogenese und Viruspersistenz zukommt, konnte bisher nicht abgeklärt werden. Tatsächlich fehlen z.Z. jegliche Kenntnisse über das Schicksal von phagozytiertem Virus in vivo (Grad der Vermehrung, Inaktivierung oder Reaktivierung des Virus in Gegenwart von Antikörpern, Bildung von Virusvarianten etc.). Fernerhin ist keineswegs verbürgt, dass sich das Virus dauernd in Makrophagen vermehrt oder schliesslich auf andere Wirtszellen (z.B. Lymphoblasten, Endothelzellen) überwechselt, ein Vorgang, der zumindest für das Virus der EIA im Kulturversuch in vitro festgestellt wurde. Ebenso unbekannt ist die Lebensdauer und die immunologische Funktionsfähigkeit infizierter Makrophagen. Die Abklärung der Frage, welche Rolle die Makrophagen im chronischen Infektionsablauf spielen, dürfte daher für das Verständnis der Viruspersistenz von erstrangiger Bedeutung sein.

1. Banks, K.L.: Monocyte activation in horses persistently infected with equine infectious anemia. *Infect. & Immun.* 12, 1219-1221 (1975).
2. Banks, K.L. and J.B. Henson: Quantitation of immunoglobulin-bearing lymphocytes and lymphocyte response to mitogens in horses persistently infected by equine infectious anemia virus. *Infect. & Immun.* 8, 678-682 (1973).
3. Bloom, B.R. and B. Rager-Zisman: Cell-mediated immunity in viral infections. In: *Viral Immunology and Immunopathology* (A.L. Notkins ed.), pp 113-133. Academic Press 1975.
4. Cole, G.A. and N. Nathanson: Lymphocytic choriomeningitis. *Progr. med.Virol.* 18, 94-108 (1974).
5. Gilgen, D.H., G.A. Cole, A.A. Monjan, and N. Nathanson: Immunopathogenesis of acute central nervous system disease produced by lymphocytic choriomeningitis virus. I. Cyclophosphamide-mediate induction of the virus carrier state in adult mice. II. Adoptive immunization of virus carriers. *J.exp.Med.* 135, 860-873, 874-889 (1972).
6. Hallauer, C.: Untersuchungen über das Virus der infektiösen Anämie der Pferde. *Schweiz.Arch.Tierheilk.* 91, 28-41 (1949).

7. Henson, J.B., J.R. Gorham, T.C. McGuire, and T.B. Crawford: Pathology and pathogenesis of Aleuten disease. In: *Slow Virus Diseases in Animals and Man*. (R.H. Kimberlin ed.), pp 175-205. North-Holland Publishing Company, 1976.
8. Henson, J.B. and T.C. McGuire: Immunopathology of equine infectious anemia. *Amer. J.clin.Path.* 56, 306-314 (1971).
9. Henson, J.B. and T.C. McGuire: Equine infectious anemia. *Progr.med.Virol.* 18, 143-159 (1974).
10. Henson, J.B., T.C. McGuire, T.B. Crawford, and J.R. Gorham: Equine infectious anemia antibody response and lesion development. *Proc. 3rd Conf. Equine Infectious Diseases. Paris 1972*, pp 228-241.
11. Hess, W.R.: African Swine Fever Virus. *Virology Monograph No. 9* (S. Gard and C. Hallauer eds.). Springer-Verlag Wien-New York 1971.
12. Hotchin, J.: The role of transient infection in Arena-virus persistence. *Progr.med. Virol.* 18, 81-91 (1974).
13. Hotchin, J. and E. Sikora: Low pathogenicity of LCM virus. *Infect. & Immun.* 7, 825-826 (1973).
14. Kono, Y.: Recurrences of equine infectious anemia. *Proc. 3rd Conf. Equine Infect.Dis. Paris 1972*, pp 175-186
15. Kono, Y.: Development of immunity after immunization and infection with avirulent, attenuated and virulent equine infectious anemia viruses. *Proc. 3rd Conf. Equine Infect. Dis. Paris 1972*, pp 242-254.
16. Kono, Y., Y. Fukunaga, and K. Kobayashi: Resistance of horses infected chronically with equine infectious anemia virus against reinfection. *Nat.Inst.Anim.Hlth Quart.* 13, 173-181 (1973).
17. Kono, Y., K. Hirasawa, Y. Fukunaga, and T. Taniguchi: Recrudescence of equine infectious anemia with immunosuppressive drugs. *Nat.Inst.Anim.Hlth Quart.* 16, 8-15 (1976).
18. Kono, Y. and K. Kobayashi: Changes in pathogenicity of equine infectious anemia virus during passages in horse leukocyte cultures. *Nat.Inst.Anim.Hlth Quart.* 10, 106-112 (1970).
19. Kono, Y., K. Kobayashi, and Y. Fukunaga: Antigenic drift of equine infectious anemia virus in chronically infected horses. *Arch.ges.Virusforsch.* 41, 1-10 (1973).
20. Kono, Y., K. Kobayashi, and Y. Fukunaga: Immunization of horses against equine infectious anemia (EIA) with an attenuated EIA virus. *Nat.Inst.Anim.Hlth Quart.* 10, 113-122 (1970).
21. Kono, Y., H. Sentsui, and Y. Murakami: Development of specific *in vitro* lymphocyte stimulation responses in horses infected with equine infectious anemia virus. *Vet.Microbiol.* 1, 31-43 (1976).
22. Lehmann-Grube, F.: Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *Virology Monograph No. 10* (S. Gard and C. Hallauer eds.). Springer-Verlag Wien-New York 1971.
23. Lehmann-Grube, F., W. Slenczka, and R. Tees: A persistent and inapparent infection of L cells with the virus of lymphocytic choriomeningitis. *J.gen.Virol.* 5, 63-81 (1969).
24. McGuire, T.C., J.B. Henson, and D. Burger: Complement (C₃)-coated red blood cells following infection with the virus of equine infectious anemia. *J.Immunol.* 103, 293-299 (1969).
25. McGuire, T.C. and J.B. Henson: Equine infectious anemia. - Pathogenesis of persistent viral infection. *Perspect.Virol.* 8, 229-247 (1973).
26. Mackaness, G.B.: Cellular Immunity. In: *Mononuclear Phagocytes* (van Furth ed.), pp 461-476. Blackwell Scientific Publ. Oxford and Edinburgh, 1970.
27. Mackaness, G.B.: The monocyte in delayed type hypersensitivity. In: *Mononuclear Phagocytes* (van Furth ed.), pp 478-485. Blackwell Scientific Publ. Oxford and Edinburgh 1970.

28. Mannik, M., A.O. Haakenstad, and W.P. Arend: The fate and detection of circulating immune complexes. *Progr. Immunol.* 11, 5, 91-101 (1974).
29. Mathias, D. und D. Schmidt: Zur Pathogenese der Innenkörper (Heinz-Körper) bei der ansteckenden Blutarmut der Pferde. *Arch.exp.Vet.-Med.* 10, 257-274 (1956).
30. Mims, C.A.: Factors in the mechanism of persistence of viral infections. *Progr.med. Virol.* 18, 1-14 (1974).
31. Notkins, A.L., S.E. Mergenhagen, and R.J. Howard: Effect of virus infections on the function of the immune system. *Ann.Rev.Microbiol.* 24, 525-538 (1970).
32. Oldstone, M.B.A. and F.J. Dixon: Immune complex disease associated with viral infections. In: *Viral Immunology and Immunopathology* (A.L. Notkins ed.), pp 341-356. Academic Press 1975.
33. Perryman, L.E., T.C. McGuire, K.L. Banks, and J.B. Henson: Decreased C 3 levels in a chronic virus infection: Equine infectious anemia. *J.Immunol.* 106, 1074-1078 (1971).
34. Porter, D.D.: Persistence of viral infection in the presence of immunity. In: *Viral Immunology and Immunopathology* (A.L. Notkins ed.), pp 189-200. Academic Press 1975.
35. Porter, D.D. and A.E. Larsen: Aleuten disease of mink. *Progr.med.Virol.* 18, 32-43 (1974).
36. Porter, D.D., A.E. Larsen, and H.G. Porter: The pathogenesis of Aleuten disease of mink. I. *In vivo* viral replication and the host antibody response to viral antigen. *J.exp.Med.* 130, 575-589 (1969).
37. Preble, O.T. and J.S. Youngner: Temperature-sensitive viruses and the etiology of chronic and inapparent infections. *J.infect.Dis.* 131, 467-473 (1975).
38. Rowson, K.E.K. and B.W.J. Mahy: Lactic Dehydrogenase Virus. *Virology Monograph* No. 13 (S. Gard and C. Hallauer eds.). Springer-Verlag Wien-New York 1975.
39. Silverstein, S.: Macrophages and viral immunity. *Seminars in Hematology* 7, 185-214 (1970).
40. Stark, D.M. and Ch.G. Crispens Jr.: Studies on the multiplication of lactic dehydrogenase elevating agents. *Experientia* 21, 270 (1965).
41. Woodruff, J.F. and J.J. Woodruff: The effect of viral infections on the function of the immune system. In: *Viral Immunity and Immunopathology* (A.L. Notkins ed.), pp 393-418. Academic Press 1975.

Adresse des Autors: Prof. Dr. C. Hallauer, Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der Universität, Friedbühlstrasse 51, CH-3010 Bern (Schweiz)