

Fortschritte in der Virusforschung und ihre praktische Bedeutung für die Veterinärmedizin

Autor(en): **Zink, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **96 (1954)**

Heft 6

PDF erstellt am: **11.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592267>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Revue de Méd. vét. 1950, S. 204. – Götze R.: D. t. W. 1950, S. 5; id.: D. t. W. 1951, S. 33 u. 113; id.: Monatsschr. für prakt. Tk. 1952, S. 126. – Graeub E., Dr.med.vet., Bern: mündliche Äußerungen. – Hasler E.: Diss. Zürich 1952. – Haupt H.: Monatsschr. für prakt. Tierheilkde. 1952, S. 265. – Henchoz E., Dr.med.vet., Château d'Oex: mündliche Mitteilung. – Helbling A.: Diss. Bern 1950. – Hemmert-Halswick und Pescatore: Experiment-Veterinarmedizin 1950, S. 1. – Lauterbach: Monatsschr. für Tk. 1953, Abt. die Rindertuberkulose, S. 1; id.: Monatsschr. für Tk. 1953, Abt. die Rindertuberkulose, S. 89. – Leemann: Schw. Arch. Tk. 1953, S. 94. – Leoff: Diss. Gießen 1952. – Lucas A.: Bull. Of. Internat. Epizootics 1947, S. 343; id. u. weitere: Recueil de Med. vet. 1951, S. 222. – Merkt G.: D.T.W. 1951, S. 36 u. 239. – Meyn: Monatsschr. für Tk. 1953, Abt. die Rindertuberkulose, S. 17. – Meyn u. Gossger: D. t. W. 1950, S. 75. – Paterson: zit. nach Selbherr. – Plum N.: 13. internat. tierärztl. Kongreß 1938, Bd. I, S. 399. – Rychener U.: Diss. Bern 1953. – Schaaf: Monatshefte für Tk. 1953, S. 301. – Schellner: T. U. 1952, S. 209. – Schmid G.: Prof. Dr.med.vet., Bern: mündliche Mitteilungen. – Schmid G., Schmid H. R. und Birn K.: Schw. Arch. Tk. 1952, S. 794. – Schmid H. R.: Diss. Bern 1951. – Schoop G.: Monatsschr. für prakt. Tierheilkde. 1952, S. 189. – Seelemann u. Rackow: Monatsschr. für Tierheilkde. 1953, Abt. die Rindertuberkulose, S. 37. – Selbherr H.: T. U. 1953, S. 312. – Stenius R.: 13. internat. tierärztl. Kongreß, Band I, S. 454. – Stephan: Veterinär-medizinische Nachrichten 1953, S. 188. – Thomann H.: Schw. Arch. Tk. 1949, S. 237. – Weißtanner M.: Diss. Bern 1937.

Zum Schluß möchte ich nicht unterlassen, den Herren Prof. Dr. H. Hauser, Direktor des vet.-pathologischen Institutes, und Prof. Dr. G. Schmid, Direktor des vet.-bakteriologischen und parasitologischen Instituts der Universität Bern für ihre wertvolle, in der vorliegenden Arbeit erwähnte Unterstützung herzlich zu danken. Herr Kantonstierarzt Dr. Neuenschwander und Herr Dr. Rutsch, Adjunkt, ermöglichten mir durch ihr Entgegenkommen einige Probeschlachtungen und gaben mir Einsicht in eine Anzahl Sektionsprotokolle. Der Fa. Dr. Grant AG, Bern bin ich für die Beschaffung der verschiedenen ausländischen Tuberkuline verpflichtet. Mein Dank geht auch an zahlreiche Landwirte meines Praxisgebietes, die mit echt bernischer Gelassenheit die zahlreichen scheinbaren Unstimmigkeiten der Tuberkulinprobe hingenommen, mir ihre Tiere immer wieder zu neuen Tuberkulinisierungen zur Verfügung stellten und mir so die Abklärung der vielen zweifelhaften Reaktionen ermöglichten. Schließlich danke ich meiner lieben Frau für ihre warme Anteilnahme und für ihre wertvolle Mitarbeit bei der Abfassung.

Fortschritte in der Virusforschung und ihre praktische Bedeutung für die Veterinärmedizin¹

Von A. Zink, New York und Zürich

Die Virusforschung hat ihren Anfang genommen, als Jenner 1796 einen Knaben mit Kuhpockenexsudat gegen Variola schützte. Jene erste Virusvakzination war bereits eine Immunisierung, die den modernsten Auffassungen entspricht, nämlich mit modifiziertem, lebendem Virus. Seither haben wir erhebliche Fortschritte in der Chemotherapie der Infektions-

¹ Vortrag vor der Gesellschaft Zürcherischer und dem Verein Bernischer Tierärzte.

Zum Vortrag wurde eine Reihe von Tabellen, Graphiken und Abbildungen gezeigt, die wegen Raummangels nicht alle abgedruckt werden konnten, ihr Inhalt ist jeweils in Fußnoten angegeben.

krankheiten erlebt. Aber in ihrer Verhütung, die das vornehmste Ziel der Kontrolle menschlicher und tierischer Infektionskrankheiten sein muß, hat sich in den letzten 50 Jahren verhältnismäßig wenig geändert.

Die Virusforschung ist seit Jenner weit mehr als die Bakteriologie, die vielen anderen Zwecken dient, aufs engste mit der Krankheit, mit Infektionslehre und vor allem mit der Immunologie verbunden geblieben. Seit Jenner ein Tiervirus auf den Menschen brachte, ist die Verhütung und Bekämpfung der Viruskrankheiten ein Forschungsgebiet, auf dem Human- und Veterinärmedizin mehr als anderswo fruchtbringend zusammenarbeiten.

Wir haben uns bemüht, das Werk Jenners fortzusetzen, und ich will Ihnen über einige Fortschritte berichten, die wir dabei in den letzten Jahren in den Laboratorien der Firma Lederle besonders auf dem Gebiet der Immunologie unter der Leitung von Dr. Herald Cox erreicht zu haben glauben.

Newcastle-Erkrankung

Epidemiologische Umstände zwangen uns, zunächst unsere ganze Arbeit auf ein Problem zu konzentrieren, das wenig dankbar schien, nämlich die Newcastle-Erkrankung oder Pleuropneumonie oder Pneumoenteritis der Hühner, die sich in den USA zu einem ernststen Problem ausgewachsen hatte, das mit den bisherigen abgetöteten Vakzinen nicht mehr zu beherrschen war.

Es gelang, einen Virusstamm von Hühnern, die im Staate Massachusetts an dieser Krankheit starben, zu isolieren, auf *Entenembryos* zu züchten und durch eine Reihe von Passagen auf dem neuen Wirt so zu modifizieren, daß dieser Stamm seine ursprüngliche Hühnervirulenz verlor. Dieses modifizierte Virus mit einer Nadel in die Flügelhaut inokuliert, verleiht 3–4 Wochen alten gefährdeten Kücken eine ausgezeichnete Immunität. Es hat seine Virulenz aber nicht vollständig verloren, und es ist nicht ratsam, es an Vögeln, die jünger als 3 Wochen sind, zu benutzen. – Infolge der Übertragung durch Spatzen und andere frei fliegende Vögel und dank der Langlebigkeit des Virus verbreitet sich die Newcastle-Krankheit in den Vereinigten Staaten so, daß es notwendig wurde, auch jüngere Tiere zu schützen, solange sie noch durch übertragene Antikörper mehr oder weniger gefeit sind. Wiederum haben wir Gebrauch von einem lebenden Virus gemacht, allerdings nicht modifiziert, sondern von sehr geringer Virulenz. Dieser sogenannte *Kitchener-Stamm* schützt bei intranasaler oder besser noch konjunktivaler Applikation, und selbst Eintagskücken können mit einem Tropfen in die Nase oder Augen geschützt werden. Es ist interessant festzustellen und eine neue Erkenntnis, daß man bei Kücken mit „ererbter“, d. h. übertragener Immunität oder bei vakzinierten Tieren, die neutralisierende Antikörper im Blut haben, durch *Injektion* des Virus keinen Schutz erzielt. Offenbar neutralisieren die Antikörper im Blutstrom und Gewebe sofort das eingebrachte Virus. Wenn man aber das Tier intranasal oder konjunktival inokuliert, und das Virus lediglich in Kontakt mit der Oberfläche von Zellen bringt, die nicht durch freie Antikörper geschützt sind, erzielt man eine langdauernde Immunität gegen 10 Millionen tödliche Dosen (Tabelle 1). (Save a surface and save all.) Gegenüber der gleichen hohen Infektionsdosis verleihen abgetötete Vakzinen nur einen kurzdauernden Schutz gegen etwa 2 LD/50. Die lebende Newcastle-Vakzine wird erzeugt, indem man Hühnerembryonen durch den Dottersack infiziert und nach dreitägiger Inkubation das Virus aus allen Geweben erntet.

Die Entwicklung der Newcastle-Vakzine hat gezeigt, daß der Weg von einem Fort-

schritt in der Virusforschung bis zu seiner praktischen Anwendung und Auswertung gewöhnlich sehr weit ist. Bei einer lebenden Virusvakzine stellt sich zunächst das Problem der Konservierung. Wenn das Virus es aushält, ist die beste Methode die Gefriertrocknung. Die Erfahrung hat gelehrt, daß man mit dem einfachen Akt des Gefrierens und Trocknens, selbst bei einem fast absoluten Vakuum von 2 Mikron, den immunisatorischen Wert des Produktes noch keineswegs garantieren kann. Damit diese Vakzinen dem Veterinär dieselben Resultate geben wie im Laboratorium, muß man beim Gefriertrocknen gewisse Stabilisatoren zusetzen¹.

Tabelle 1 (F. S. Markham et al. Cornell Vet. XLI, Juli 1951)

Intranasale und konjunktivale Vakzinierung von zweitägigen Kücken aus einem empfänglichen Bestand, infiziert 14 Tage nach Vakzination

| | Infektionsstamm ¹ | Infizierte Anzahl | Anzahl Tiere mit Symptomen | Anzahl Todesfälle | Prozentsatz Morbidität-Mortalität |
|--|------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| Gruppe A Intranasal vakziniert | Boney | 19 | 0 | 0 | 0 |
| | Baker | 30 | 1 | 0 | 3,3 |
| Gruppe B Konjunktival vakziniert | Boney | 30 | 1 | 1 | 3,3 |
| | Baker | 20 | 0 | 0 | 0 |
| Gruppe C Unvakzinierte Kontrollen Kontakt 29. 9.-13. 10. | Boney | 24 | 24 | 24 | 100 |
| | Baker | 23 | 22 | 21 | 95,6 |
| Gruppe D Unvakzinierte Kontrollen aus Isolationsstall | Boney | 10 | 10 | 10 | 100 |
| | Baker | 19 | 19 | 19 | 100 |

¹ Intranasale Infektionsdosis: 0,05 cc einer 10^{-1,0}-Verdünnung.

Bei den meisten Virusvakzinen ist die Produktion an sich gewöhnlich wesentlich einfacher und billiger als die langwierigen und sehr kostspieligen Teste, die naturgemäß von den einfachen Kontrollen bakteriologischer Vakzinen ganz erheblich abweichen. Wir unterscheiden fünf Teste, auf:

1. Sterilität, der einfachste (aerob und anaerob);
2. Identität des Virus;
3. Unschädlichkeit und Freiheit von Begleitviren;
4. Immunisatorische Wirksamkeit;
5. Stabilität (bei verschiedenen Temperaturen).

Die erhebliche Arbeit, die hinter der Entwicklung der Newcastle-Vakzine stand, war unbedeutend im Vergleich zu den Schwierigkeiten, sie in die Praxis einzuführen. Trotzdem die Jennersche Pockenvakzine, die Pasteur-

¹ Tabelle zur Demonstration, daß eine Vakzine mit wirksamer Stabilisation lange Zeit aufbewahrt werden kann und wenig an Wirksamkeit verliert.

sche Tollwutvakzine und die Gelbfiebertvakzine nichts anderes sind, als lebende modifizierte Vira, die zum Teil seit mehr als 150 Jahren in der ganzen Welt ohne irgendwelche Überraschungen oder Virulenzsteigerung benutzt werden, brauchte es eine überwältigende Statistik, um schließlich und endlich die Skeptiker zu überzeugen. Um Ihnen einen Eindruck der wirtschaftlichen Bedeutung zu geben, die die Newcastle-Erkrankung und die Vakzine in den Vereinigten Staaten in so kurzer Zeit bekommen haben, möchte ich erwähnen, daß jetzt ein einziges Laboratorium wöchentlich 5 Mill. Dosen erzeugt, d. h. jährlich mehr als 200 Mill. – Abgetötete Virusvakzine wird heute in den USA als wertlos abgelehnt, und die Züchterverbände haben kürzlich verlangt, daß der Vertrieb solcher Vakzine unterbunden werde.

Staupe

Eines der Virusprobleme, das in der Veterinärmedizin mehr als jedes andere zu einer systematischen Bearbeitung und Klärung drängte, ist die *Staupe*, die 1807 ebenfalls von Jenner beschrieben und 1905 von Carré als Viruskrankheit erkannt wurde. Das Problem der Staupe wurde in den Nachkriegsjahren erheblich kompliziert durch zahlreiche Beschreibungen und offenbare Beziehungen zur Hunde-Enzephalitis, ferner zu der 1940 in England beschriebenen und späterhin auch andernorts beobachteten „Hard Pad“ Disease und schließlich zur 1947 von Rubarth beschriebenen Hepatitis contagiosa der Hunde. Cabasso und Cox gelang es 1949 nach fast sechsjähriger Arbeit zum erstenmal, auf dem Umweg über das Frettchen einen Staupevirusstamm auf dem Hühnerembryo zum Haften zu bringen und auf der Chorioallantois zu züchten, ein fundamentaler Fortschritt für die weitere Forschung¹. Etwa zur gleichen Zeit, 1949, berichtete Dr. Haig aus Onderstepoort in Südafrika, daß er das Greensche ans Frettchen adaptierte Virus durch 30 Passagen auf der Chorioallantois des Hühnerembryo gezüchtet habe.

Allein, selbst die 75. Hühnerembryo-Passage von Haig war noch so virulent, daß sie Frettchen tötete. Demgegenüber verlor unser Stamm seine Virulenz, und nach der 28. Passage konnten Frettchen s. c. oder i. m. injiziert werden ohne irgendwelche Krankheitsanzeichen. Sie waren danach gegen schwere Infektionsdosen immun. Dieser modifizierte Stamm schützt Hunde, Frettchen, Füchse und andere Pelztiere. Mit der Laidlaw-Dunkinschen Virusserum-Vakzination reagieren 27% ungünstig und 5% der Tiere erkranken an Staupe. Mit dem neuen adaptierten Virus wurden nach Gefrier-trocknung 700 Frettchen vakziniert, von denen kein einziges bei nachfolgender Provokation mit 1000 LD/50 erkrankte. Inzwischen sind weit über 1½ Mill. Hunde mit dieser einzeitigen Injektionsmethode erfolgreich vakziniert worden. Infektionsversuche zeigten, daß der Schutz bereits 1 bis 3 Tage nach der Vakzination eintritt. Die Immunität hält mindestens zwei Jahre an, wahrscheinlich viel länger².

¹ Darstellung der Inokulation der Chorioallantois und histopathologische Veränderungen in dieser durch das Staupevirus.

² 19 vakzinierte Frettchen überlebten 3 Monate bis 2 Jahre nach der Vakzination im Infektionsversuch, wogegen 12 Kontrollen am 12. bis 14. Tag starben.

Danach wandten wir uns der sogenannten „kaninen Enzephalitis“ zu. Von einer großen Zahl erkrankter Hunde wurden aus dem Gehirn Virusstämme auf Frettchen gezüchtet, und es konnte festgestellt werden, daß unser vorher erwähnter adaptierter Staupe Stamm Frettchen gegen dieses Enzephalitisvirus schützte. Daraufhin haben wir einen Enzephalitisstamm an den Hühnerembryo adaptiert. Auf der Chorioallantois machte er dieselben histopathologischen Veränderungen und Reaktionen wie das Staupevirus. Bis zur 38. Passage verursachte er im Frettchen ein Krankheitsbild, das von Staupe nicht zu unterscheiden war. Danach verlor er seine Virulenz und schützte gegen Staupe¹. In Serum-Neutralisierungstesten wurde das Virus von Staupe Serum neutralisiert.

Mit diesem von einer Hunde-Enzephalitis isolierten Stamm wurden inzwischen mehr als 100 000 Hunde erfolgreich gegen *Staupe* vakziniert, womit der Beweis erbracht sein dürfte, daß das sogenannte Enzephalitisvirus mit dem Staupevirus identisch ist.

Dasselbe gilt für die durch Hyperkeratinisation der Sohlen gekennzeichnete „Hard-Pad“-Erkrankung. Das von solchen Fällen isolierte Virus tötete Frettchen mit allen Anzeichen und Symptomen von Staupe. Staupe-immunisierte Frettchen aber blieben gesund. Kreuzweise Immunisations- und kreuzweise Neutralisationsexperimente im Hühnerembryo sowohl als auch im Frettchen zeigten, daß diese Vira immunologisch engstens verwandt oder wahrscheinlicher identisch sind (Tabelle 2).

Tabelle 2 (Vet. Med. XLVII: 10, Okt. 1952)

Ergebnis eines quantitativen Serum-Virus Neutralisierungsversuchs in Eiern mit dem „Enzephalitis“-Virusstamm, drei Staupe-Immun-Sera und einem „Hard Pad“-Antiserum

| Serum-Art | Serum-Verdünnungen | | | | | |
|---|--------------------|--------|--------|---------|-----------------|----------|
| | 1 : 4 | 1 : 16 | 1 : 64 | 1 : 256 | 1 : 1024 | 1 : 4096 |
| Frettchen-Immuns Serum (Ei-Staupevirusstamm) . | — ¹ | — | — | — | ++ ² | ++++ |
| Hunde-Immuns Serum (Ei-Staupevirusstamm) . | — | — | — | — | + | ++++ |
| Hunde-Immuns Serum (Hunde-Organvirus) . . . | — | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| „Hard Pad“-Antiserum . . | — | — | — | ++ | ++++ | ++++ |
| Normales Frettchen-Serum . | ++++ | ++++ | | | | |

¹ Keine krankhaften Veränderungen – neutralisierende Antikörper

² Krankhafte Veränderungen – Fehlen neutralisierender Antikörper

¹ Tafel, die die abnehmende Virulenz des auf der Chorioallantois gezüchteten Virus mittels Injektion der einzelnen Passagen im Frettchen zeigt.

Zusammenfassend darf man sagen, daß auf dem Gebiet der Staupeforschung die unitarische Auffassung neue Bestätigung gefunden hat. Die Laidlaw-Dunkinsche Hypothese, daß bei der Staupe keine verschiedenen Virustypen vorkommen, wurde weitgehend bestätigt durch die erfolgreiche Massenvakzination von 1 ½ Mill. Hunden mit einem einzigen abgeschwächten Virus. Der Erreger der Staupe, der Hundeenzephalitis und der Hard-Pad-Erkrankung unterscheiden sich serologisch und immunologisch nicht voneinander. Wahrscheinlich handelt es sich um ein und dasselbe Virus, das je nach enterotroper, neurotroper oder dermatotroper Lokalisation verschiedene Manifestationen verursacht. Die 1947 von Rubarth beschriebene Hepatitis contagiosa ist demgegenüber eine andere gesonderte Krankheitseinheit, und die beiden Vira überschneiden sich nicht, weder serologisch noch immunologisch.

Tollwut

Erheblicher Fortschritt in der Virusforschung, der ebenfalls zu praktischer Nutzenanwendung führte, wurde in der Tollwut erzielt. Tollwut ist in den Vereinigten Staaten und manchen anderen Teilen der Welt ein wesentlich ernsteres Problem, als Sie sich hier vorstellen können. Wir haben jährlich rund 10 000 Wutfälle von Hunden, Katzen und Kühen und 30–50 bei Menschen. Aber wir müssen jährlich mindestens 30 000 exponierte Personen vakzinieren. Tollwut ist, wie Sie wissen, die einzige Viruserkrankung des Menschen, die nach Auftreten der ersten Symptome absolut tödlich ist. Die Schutzimpfung hat seit Pasteurs erster Verwendung 1885 keine wesentliche Änderung erfahren. Die Vakzination der Hunde mit abgetötetem phenolisiertem Virus verleiht nur eine kurze, höchstens einjährige Immunität und lähmt die Tiere nicht selten.

Sie werden vertraut sein mit dem Problem der neuroparalytischen Zwischenfälle, die sowohl nach der Pasteurschen wie der Semple'schen Tollwutbehandlung auftreten und hinreichend beschrieben worden sind. Wenn man Mensch oder Tier mit Vakzine injiziert, die Substanz aus dem ZNS enthalten, so sind Zwischenfälle, die wir heute als neuro-paralytische oder auch postvakzinale Paralyse oder auch allergische Enzephalitis kennen, unvermeidlich. Das kann man sowohl an Meerschweinchen wie auch am Affen experimentell leicht und eindrücklich beweisen. Ein sehr eindrücklicher Versuch in dieser Richtung ist publiziert worden mit lobektomierten Affen, bei denen man durch Injektion ihrer eigenen Hirnsubstanz Paralysen hervorgerufen hat. Eine allerdings nur partielle Erklärung ist die, daß das nach Injektion von Myelin gebildete Antimyelin unspezifisch ist und auch auf die eigene Nervensubstanz wirkt, sie desintegriert und auflöst. Es ist natürlich sehr tragisch, wenn Menschen, die gar nicht mit Wut infiziert sind, nur infolge einer prophylaktischen Vakzine gelähmt bleiben. Der Prozentsatz dieser Zwischenfälle wird mit ungefähr 1 Fall pro 1–2000 Vakzinierte angegeben, davon 15% Todesfälle.

Weder die Versuche im National Institut of Health, noch auch unsere eigenen, die Tollwutvakzine durch Extraktions- oder Präzipitationsmethoden zu reinigen und weitgehend von Nervensubstanz zu befreien, waren allzu erfolgreich.

Nun hatte kurz vor dem Kriege Dr. Harald Johnson vom Rockefeller Institut einen Tollwutstamm an das Hühnerhirn adaptiert. Johnson überimpfte die Hirnsubstanz eines 13 Jahre alten Mädchens namens Flury, das an Tollwut gestorben war, direkt auf Eintagskücken. Nach etwa 15–20 stummen Passagen, in denen die Tiere keinerlei Krankheitszeichen zeigten, traten die ersten Symptome auf und in den folgenden Passagen begannen die Tiere am 6. und 7. Tag zu sterben. Johnson unterhielt diesen Stamm durch 135 Passagen auf Eintagskücken, ohne ihn je auf einen anderen Wirt zu bringen. Dr. Hilary Koprowski hatte keine Schwierigkeit, die 135. Passage des Flury-Stammes mit Dottersackinokulation an den Hühnerembryo zu adaptieren. Interessanterweise verliert dieser Stamm dabei seinen neurotrophen Charakter und ist im Blut und praktisch allen Geweben des Embryo zu finden. Es zeigte sich, daß Kaninchen, die mit einer 10%igen Aufschwemmung intrazerebral inokuliert werden, in der großen Mehrzahl keine Krankheitszeichen aufweisen, sich schnell erholen und danach immun gegen Tollwut, d. h. gegen Straßenvirus sind.

Unter den zahlreichen adaptierten Stämmen wies jedoch nur der von Johnson isolierte Flury-Stamm immunisierende Eigenschaften am Meerschweinchen oder Hund auf. Das war deswegen auffällig, weil dieser Stamm bei intrazerebraler Mausinjektion sowohl in bezug auf Virusgehalt als auf Stabilität am wenigsten versprechend erschien. Von allen untersuchten Stämmen zeigte er den geringsten Virusgehalt und die geringste Stabilität, aber die besten immunisierenden Eigenschaften. Darüber hinaus ist es eine Besonderheit dieses Stammes, daß kein Virus in den Speicheldrüsen auftritt, wenn man durch intrazerebrale Injektion Wut auslöst. Die Hunde sterben an Wut, aber sind unfähig, die Krankheit zu übertragen. Das ist natürlich sehr wichtig. Wenn man Hunde intrazerebral injiziert, tritt Tollwut bei weniger als 40% auf. Auf jedem anderen Injektionsweg, i. m., s. c., i. p., zeigen die Tiere keinerlei Krankheitszeichen und weisen nachher Immunität auf, selbst gegen enorme Dosen von Straßenvirus¹. Wir kontrollieren die Immunität dieser Hunde mit mindestens $\frac{1}{10}$ ccm einer 10%igen Parotisdrüsenaufschwemmung von Straßenvirus beidseitig in jeden Massetermuskel. Die Kontrolltiere sterben innert 13 bis 15 Tagen, während die Flury-vakzinierten Tiere überleben.

Dr. Koprowski festigte das Virus durch weitere 40 bis 50 Passagen auf dem Hühnerembryo. Wir infizieren 8 Tage alte Embryos und ernten das Virus 10 Tage später. 3 ccm einer 33%igen Hühnerembryo-Aufschwemmung, intramuskulär appliziert, schützen Hunde ohne irgendwelche Nebenwirkungen weit besser und sicherer als die bisher benutzte, abgetötete Virusvakzine. Noch nach 3 Jahren, wahrscheinlich aber noch nach 4 oder 5 Jahren, sind diese Tiere gegen massive Dosen Straßenvirus immun, und zwar ganz gleich, ob diese Straßenvira aus New York, Honduras, Indien, Griechenland oder irgendeinem anderen Teil der Erde stammen. Sie werden wissen, daß in Zentral- und Südamerika die Tollwut der Kühe entweder durch Hundebiß oder, häufiger, durch Biß von asymptomatisch infizierten Fledermäusen, d. h. Fledermausträgern, übertragen wird und ein sehr ernstes Problem ist. Wir haben in Honduras mehr als 6000 Kühe mit dem Flury-Stamm geimpft und gefunden, daß er – bei starker Exposition mit hoher Mortalität der Kontrollen – dort den Kühen denselben Schutz verleiht wie hier den Hunden, und ich will hinzufügen, daß bei 250 Kühen die Immunität durch Injektion von Straßenvirus kontrolliert wurde². Die Bestätigung, daß es

¹ 0,2–1 ccm 20–40%ige Embryogewebsaufschwemmung aus einem adaptierten Flury-Tollwut-Stamm ließen alle 42 infizierten Hunde überleben bei einer Beobachtungszeit von 6 bis 12 Monaten.

Bei sehr schwerer experimenteller Infektion mit New Yorker Straßenvirus 5 bis 27 Wochen nach Immunisierung mit dem Flury-Stamm starben nur 2 von 66 Hunden gegenüber 56 von 79 Kontrollen.

² Das Virus des Hondurasstammes der Kühe war für Meerschweinchen ebenso virulent wie das New Yorker Straßenvirus. Noch bei einer Verdünnung von 1:1280 starben 5 von 8 infizierten Meerschweinchen, während von 14 mit Verdünnung 1:5 infizierten und 8 Wochen vorher mit Flury-Vakzine behandelten Tieren keines starb.

offenbar keine immunologisch verschiedenen Typen des Tollwutvirus gibt, ist ein weiterer Fortschritt in der Virusforschung. So sehr sich die Lyssa-Stämme in Virulenz, Affinität, Pathogenität und vielen anderen Eigenschaften voneinander unterscheiden, sind sie immunologisch und antigenisch offenbar doch ganz homolog, genau wie bei den bereits diskutierten tierischen Viruserkrankungen.

Die praktische Anwendung dieses Fortschrittes in der Lyssa-Forschung war überaus mühevoll und erschwert durch ein Gesetz, das in den Vereinigten Staaten die Verwendung von lebendem Tollwutvirus in Vakzinen absolut verbietet und darüber hinaus einen Gehalt von 20% Hirnsubstanz vorschreibt. Erst nachdem eine halbe Million Hunde ohne jeden Zwischenfall vakziniert worden war und ein guter Prozentsatz davon auch auf Immunität kontrolliert war, wurde das Produkt freigegeben. Man hat geschätzt, daß die ungeheuren Kosten der klinischen Versuche und der Verwirklichung der praktischen Anwendung dieser Vakzine diejenigen der dahinterstehenden, jahrelangen Forschungsarbeit erheblich überstiegen.

Die Produktion moderner Virusvakzinen ist zu einem Grade vervollkommenet worden, daß das eigentliche Produkt beinahe weniger kostet als das destillierte Wasser zu seiner Auflösung. Was der Patient bezahlt, sind endlose, sehr sorgfältige und sehr teure

Tabelle 3

Ergebnis des Infektionsversuches mit Straßenvirus bei Hunden, die mit avianisiertem bzw. Phenol-Tollwut-Vakzine vakziniert waren

| Zeitintervall zwischen Vakzination und Infektion | Vakzine | Resultate des Infektionsversuchs (intramasseter) | | | | | |
|--|---|--|-----|-------|--|---------------------------|-----------------|
| | | Anzahl der Hunde | | | Anzahl Tage zwischen Infektion und Tod | Tollwutvirus isoliert aus | |
| | | infi-ziert | tot | % tot | | Hirn-gewebe | Speichel-drüsen |
| 1 Jahr | Tollwutvakzine, avianisiertes Virus | 25 | 0 | 0 | | — | — |
| | Tollwutvakzine mit Phenol, aus Pferdehirn | 22 | 3 | 14 | 18, 21, 260 | 3 | 1 |
| | Nichtvakzinierte Kontrollen | 25 | 18 | 72 | 15, 18, 18, 18, 18, 18, 21, 23, 25, 25, 25, 26, 27, 29, 29, 33, 33 | 18 | 16 |
| 2 Jahre | Tollwutvakzine, avianisiertes Virus | 25 | 3 | 12 | 21, 22, 24 | 3 | 0 |
| | Tollwutvakzine mit Phenol, aus Pferdehirn | 19 | 8 | 42 | 14, 16, 17, 18, 18, 19, 20, 33 | 6 | 0 |
| | Nichtvakzinierte Kontrollen | 23 | 21 | 91 | 13, 15, 16, 16, 16, 17, 17, 17, 17, 18, 18, 18, 19, 20, 21, 22, 22, 22, 22, 22, 23 | 21 | 11 |

Tests, Glas- und Verpackungsmaterial und Vakuum, pyrogenfreies destilliertes Wasser, staatliche Kontrolle, Transport, Verpackung, Aufklärung und Werbung, Handelsmargen und natürlich die dahinterstehende Forschungsarbeit und die klinischen Versuche. Diese waren im Tollwutfall besonders kostspielig wegen des Ressentiments, lebendes, noch schwach virulentes Tollwutvirus zu verwenden. Diese rein menschlich sehr natürliche und verständliche Abneigung hat allerdings keinerlei wissenschaftliche oder experimentelle Grundlage. Seit Generationen werden alltäglich Hunderttausende Menschen in der ganzen Welt unter allen klimatischen Bedingungen gegen Pocken vakziniert. Noch nie hat jemand eine Virulenzsteigerung dieses Virus glaubwürdig beweisen können. Es ist ziemlich die einzige Vakzine, mit der man eine Krankheit in Ländern und Kontinenten wirklich ausrotten konnte.

Inzwischen sind mehr als 2 1/2 Mill. Tiere mit dieser Tollwutvakzine erfolgreich geschützt worden (Tabelle 3).

Ich möchte an dieser Stelle erwähnen, daß wir die Vakzine sehr sorgfältig intrazerebral an Mäusen auf Virusgehalt titrieren. Diese, wie alle anderen lebenden Virusvakzinen, müssen ein bestimmtes Minimum (3 logs) von lebendem Virus enthalten. Unterhalb dieses Minimums an lebendem Virus sind alle diese Vakzinen unwirksam und immunisieren nicht. Auf der anderen Seite ist eine Maximalgrenze angesetzt, um die Unschädlichkeit mit einem großen Sicherheitsfaktor für jedes Tier garantieren zu können. Erwähnt muß werden, daß es nie gelungen ist, das Flury-Virus aus Blut, Saliva oder anderen Geweben der vakzinierten Tiere zurückzugewinnen.

In letzter Zeit hat man die Verwendung des lebenden Tollwutvirus am Menschen untersucht und gefunden, daß es augenscheinlich ohne Gefahr verwendet werden kann. Wir haben mehr als 50 Personen zum Teil mit mehreren Injektionen à 5 ccm injiziert, die alle das Virus ohne Temperatursteigerung oder sonstige Nebenreaktionen ausgezeichnet vertrugen. Es ist zu hoffen, daß man so zu einer Vakzine kommt, die von Hundezüchtern und

Tabelle 4

(H. Koprowski, Experimental Studies on Rabies Virus, Can. J. P. Health, Febr. 1949)

Vergleich der Schutzwirkung von Antiserum und lebender Virusvakzine bei Hamstern

| Art der Schutzbehandlung | Verdünnung | Anzahl Injektionen | | Mortalitätsratio von mit Straßenvirus inokulierten Hamstern Verdünnung 1 : 640 |
|--------------------------|------------|--------------------|---------------------------------|---|
| | | vor der Infektion | nach ¹ der Infektion | |
| Antiserum | 1 : 2 | | 1 | 1/9 |
| Vakzine ² | 1 : 6 | 7 | | 4/5 |
| Vakzine ² | 1 : 6 | | 14 | 8/9 |
| Kontrollen | | | | 9/9 |

¹ Antiserum oder Vakzine Behandlung 24 Stunden nach der Infektion.

² Lebende Virus-Vakzine des Staates Georgia, die lebendes fixiertes Tollwutvirus enthält; LD₅₀ in Mäusen annähernd 1 : 570.

-händlern und ähnlichen Berufsgruppen benutzt werden kann, ohne die Gefahr der postvakzinalen Paralyse.

Die Entwicklung eines Hyperimmunserums zur passiven Immunisierung von besonders ernstlich exponierten Personen mit Bissen im Gesicht und am Kopf ist auf bestem Wege. In diesen schnell verlaufenden Fällen ist die Pasteurbehandlung meist wertlos, ganz zu schweigen vom Risiko (Tabelle 4).

Das Serum neutralisiert 10 000 LD₅₀. Es muß sobald als angängig benutzt werden, einmalig in einer Menge von 0,5 ccm/kg und nicht später als 72 Stunden nach der Exponierung. Umfangreiche Versuche haben gezeigt, daß man neben der Serumbehandlung gleichzeitig mit der avianisierten Vakzine aktiv immunisieren kann, ohne eine Beeinträchtigung oder Verminderung durch die passiven Antikörper befürchten zu müssen.

Schweinepest

Bei weitem das schwierigste Problem, das mehr als jedes andere zu einer neuen unvoreingenommenen Bearbeitung drängte, ist eine tierische Virus-erkrankung von überaus großer wirtschaftlicher Bedeutung, nämlich die Schweinepest. Diese Erkrankung kostet die amerikanische Volkswirtschaft, d. h. im Grunde genommen die Hausfrauen, jährlich 250 Mill. Dollar. Ich brauche Ihnen Risiko und Gefahren der altmodischen Simultanimpfung, bei der man hochvirulentes Virus zugleich mit Antiserum injiziert, nur anzudeuten. Die Verwendung von hochvirulentem Virus bedeutet zum vorneherein die Verewigung des Erregers und der Krankheit in Stall und Gelände, oftmals in bis dahin überhaupt nicht infizierten Beständen und Stallungen. Der Effekt und Erfolg der Vakzination hängt ab von einer genauen Abstimmung zwischen Virus und Serum. Verluste durch zu virulentes Virus oder inaktives Serum scheinen unvermeidlich. Ist das Virus durch Transport oder andere Umstände inaktiviert worden, so verleiht das Serum nur einen passiven, sehr kurz dauernden Schutz. Immer aber besteht die Gefahr, daß man mit dem Sammelerum so vieler Schweine andere Virus- oder selbst bakterielle Krankheiten verimpft und verbreitet, wie zum Beispiel Influenza oder Pasteurellose.

Alle Versuche, das Virus an den Hühnerembryo zu adaptieren, sind bis heute gescheitert. Hingegen gelang es Dr. Koprowski zusammen mit Dr. Cox, das Virus nach intravenöser Injektion im Kaninchen zur Vermehrung zu bringen. Das Kaninchen macht eine stumme Infektion durch und zeigt keinerlei Krankheitsanzeichen. Man muß das Kaninchenblut schon auf Schweine verimpfen, um festzustellen, ob das Virus überhaupt vorhanden ist oder nicht. Während mehr als zwei Jahren und 129 Kaninchen-Passagen änderte das Virus seine Schweine-Pathogenität nicht. Nach der 200. Kaninchenpassage verursachte es keine Todesfälle mehr in Schweinen und hinterließ eine Immunität (Tabelle 5). Nach der 250. Passage, d. h. gut 4 Jahre nach der ersten Kaninchen-Passage, war es sicher, daß die Pathogenitätsveränderung konstant war. 3-5 Tage nach der Infektion enthalten alle bluthaltigen Gewebe des Kaninchens, Blut, Leber, Milz, Niere und Herzmuskel reichlich Virus und 2 ccm einer 3%igen Gewebsaufschwemmung schützen Schweine gegen eine Infektion mit 20 Mill. tödlicher Dosen.

Tabelle 5 (aus H. Koprowski et al. Proc. U. S. Livestock San. Ass., Nov. 1951)

Einfluß von Kaninchen-Passagen in Serie auf die Schweine-Virulenz von Schweinepestvirus

| Schweine-Virulenztest des kaninchenadaptierten Virus | | Infektionstest ¹ mit überlebenden Schweinen, Mortalitäts-Ratio |
|--|-------------------|---|
| Kaninchen-Passage | Mortalitäts-Ratio | |
| 9 | 2/2 | |
| 11 | 0/2 | |
| 12 | 1/1 | |
| 30 | 6/6 | |
| 50 | 4/4 | |
| 80 | 3/5 | 0/2 |
| 90 | 2/5 | 0/1 |
| 97 | 3/7 | 1/4 |
| 129 | 2/8 | 0/6 |
| 135 | 6/25 | 0/17 |
| 145 | 1/4 | 0/2 |
| 207 | 0/11 | 0/11 |
| 245 | 0/18 | 0/18 |
| 284 | 0/12 | 0/12 |

¹ 1 cc von 10 000 oder mehr LD₅₀

Dieses abgeschwächte, lapinisierte Virus führt im Gegensatz zur Simultanimpfung nicht zu einer Virusausscheidung, so daß nunmehr verseuchte Stallungen und Zuchtstätten im Laufe der Zeit virusfrei gemacht und saniert werden können.

Dieses Virus wurde zunächst an 74 Herden von insgesamt 10 147 Schweinen mit 2 ccm einer 1–4prozentigen Gewebssuspension ausprobiert. Nachdem keinerlei Reaktionen aufgetreten waren, wurden 852 Tiere infiziert und 97,5% überlebten die Provokation mit einer sehr hohen Dosis¹.

So bedeutsam und wertvoll dieser Fortschritt in der Erforschung tierischer Viruskrankheiten auch war, standen seiner unmittelbaren praktischen Anwendung doch ernste Bedenken und erhebliche Schwierigkeiten, vor allem wirtschaftlicher Natur, entgegen. Schließlich haben wir allein in den USA 33 Produzenten von Schweinepestserum, die 1951 fast 2 Mill. Liter Serum und 100 000 Liter Virus produzierten, im Werte von 100 Mill. Dollar jährlich. Sie hatten riesige Installationen, in denen sie mehr als 1 Mill. Schweine hyperimmunisierten und im Versuch hielten, sie hatten zehntausende von Angestellten und hunderte von Millionen von Dollar an Kapital investiert. Alles das wurde durch einen kleinen Fortschritt in der Virusforschung, durch die Adaptation des Schweinepestvirus an Kaninchen, völlig wertlos.

¹ Tabellen über:

Beziehung zwischen Zeitintervall nach der Vakzination mit lapinisiertem Virus und dem Schutz von Schweinen gegen Infektion mit virulentem Schweinepestvirus;

Ergebnisse eines Vakzinationsversuchs mit lapinisiertem Virus;

Vergleichendes Ergebnis der Infektion mit einer Virusvariante und mit Lederle-Virus bei mit lapinisiertem Virus vakzinierten Schweinen;

Dauer der Immunität nach Vakzination mit lapinisiertem Schweinepestvirus;

Titrationsergebnisse getrockneter Vakzine.

Bisher sind 22 Mill. Dosen dieser Vakzine ohne Nebenwirkungen und erfolgreich verwendet worden. Der Schutz dauert zwei Jahre, vielleicht auch länger. Zwei wichtige immunologische Phänomene müssen hervorgehoben werden:

1. Der Schutz (bitte beachten Sie, daß ich nicht sage Immunität) beginnt am dritten oder vierten Tag.
2. Die simultane Injektion von Serum beeinflußt die Immunität nicht.

Es sei daran erinnert, daß bei der Dorsetschen Kristallviolettvakzine die Immunität erst nach 3 bis 4 Wochen eintritt und nach 6 Monaten erlischt.

Die Vorteile des neuen Verfahrens seien kurz zusammengefaßt:

Der Stamm ist apathogen und wird nicht mit Urin, Exkrementen oder anderen Produkten ausgeschieden. Infolgedessen kann es auch nicht zu einer Virulenzsteigerung von Schwein zu Schwein kommen und der eigentliche Erreger der Epidemien verschwindet. Die neue Vakzine enthält keine schweinepathogenen Bakterien oder Vira. Der Schutz beginnt nach 3 bis 4 Tagen und dauert mindestens 2 Jahre. Hier, ebenso wie bei den anderen Viruserkrankungen verleiht nur die Immunisierung nach der Jennerschen Methode mit lebendem, modifiziertem Virus in einem Minimum von Zeit eine solide Immunität von hohem Titer für eine maximale Zeitspanne.

Ich kann und will nicht schließen, ohne wenigstens auch kurz die Neuentwicklung der Virusforschung auf dem Gebiete humaner Erkrankungen zu streifen. Wir sind auch hier in den Fußstapfen Jenners gewandelt und haben mit modifiziertem lebendem Virus gearbeitet, um schnell eine möglichst langdauernde Immunität zu erreichen.

Das Hauptproblem, das uns zurzeit in der Humanmedizin beschäftigt, ist die *Poliomyelitis*. Es ist bekannt, daß das Poliovirus ein wesentlich schlechteres Antigen ist als das Tollwutvirus, so daß zur Immunisierung mit einer abgetöteten Vakzine eine erhebliche Anzahl von Injektionen nötig wäre. Je mehr Injektionen von Nervensubstanz man aber gibt, um so größer ist die Gefahr postvakzinaler Reaktionen und Überraschungen.

Es ist gelungen, einen Brunhildestamm oder Typ 1 an Baumwollratten zu adaptieren. Nach 20 Passagen hatte dieser Stamm seine vorher sehr hohe Virulenz für Affen, auch bei intrazerebraler Injektion, verloren, und wenn man das adaptierte Virus an Schimpansen verfüttert, entwickeln sich neutralisierende Antikörper in ihrem Blut, und die Schimpansen erweisen sich gegen Stämme vom Brunhildetyp immun.

Man hat dieses modifizierte Virus auch an 80 Freiwillige mit der Nahrung verabreicht, von denen keiner irgendwelche Temperaturerhöhungen oder sonstige Krankheitszeichen zeigte, wohingegen sich nachher ein erheblicher Antikörpertiter im Blut fand. Schließlich wurde kürzlich im Laboratorium von Dr. Cox ein Poliovirus vom Lansing- oder Typ 2 nach 119 Passagen auf Babyhamstern definitiv an den Hühnerembryo adaptiert. Diese Adaptation ist natürlich von enormer praktischer Bedeutung und eröffnet ganz neue Perspektiven für die Zukunft.

Zu den Fortschritten in der Virusforschung gehört ein weiterer Forschungskomplex, den ich ebenfalls wenigstens andeutungsweise erwähnen will, zumal er für die Veterinärmedizin von praktischer Bedeutung ist, näm-

lich die Beziehungen von *bösartigen Tumoren* zur Virologie. In den letzten Jahren ist von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß gewisse Vira eine Affinität zu transplantablen Karzinomen und Sarkomen haben. Wir haben unsere Arbeit auf Mäuse- und Geflügeltumoren beschränkt. Um wiederum den mehr praktischen Gesichtspunkten Rechnung zu tragen, erwähne ich die *Geflügel-Lymphomatose*. In den Vereinigten Staaten ist die Geflügel-Lymphomatose oder Leukose oder auch Hühnerkarzinom genannt, eine recht häufige Erkrankung. Man sagt, daß in jeder Zucht in den Staaten

Tabelle 6 (Cancer, Vol. 3, Sept. 1950)

Interferenzwirkung einiger neurotroper Vira
auf transplantable Mäuse-Tumoren

| Tumortyp | Virusstamm | Intervall zwischen Virusinoku- lation und Tumor- implantation | LD ₅₀ Titer im Tumor- Gewebe | Ergebnisse der Transplantation | | |
|----------------------------------|--------------------------------|--|--|--------------------------------------|-------------------------|--|
| | | | | von virusinokulierten Mäusen | | von nicht- infizierten Kon- trollen |
| | | | | Mäuse mit Tumoren ¹ | Tumorgröße ² | Mäuse mit Tumoren ¹ |
| Methyl- cholanthren Sarkom | Japan. B | 6 | 10 ^{-4,5} | 2 : 2 | gleich | 4 : 4 |
| | Japan. B | 7 | 10 ^{-4,9} | 5 : 5 | kleiner | 5 : 5 |
| | Semliki | 6 | 10 ^{-3,0} | 3 : 3 | gleich | 5 : 5 |
| | Bunyamwera | 6 | 10 ^{-1,7} | 6 : 6 | gleich | 6 : 6 |
| | Bunyamwera | 7 | 10 ^{-3,9} | 5 : 5 | kleiner | 5 : 5 |
| | Louping-ill | 6 | > 10 ^{-6,0} | 0 : 5 | kein Wachstum | 5 : 5 |
| | St. Louis | 6 | > 10 ^{-5,0} | 0 : 5 | kein Wachstum | 5 : 5 |
| | Ilhéus | 7 | 10 ^{-4,8} | 0 : 6 | kein Wachstum | 5 : 6 |
| Adeno- Karzinom EO 771 | Japan. B | 12 | 10 ^{-2,5} | 4 : 4 | gleich | 5 : 5 |
| | Semliki | 6 | > 10 ^{-5,0} | 5 : 5 | gleich | 5 : 5 |
| | Bunyamwera | 6 | > 10 ^{-5,0} | 3 : 3 | kleiner | 4 : 4 |
| | Louping-ill | 7 | 10 ^{-4,5} | 0 : 5 | kein Wachstum | 5 : 5 |
| | St. Louis | 6 | 10 ^{-3,7} | 1 : 4 | kleiner | 4 : 4 |
| | Ilhéus | 6 | 10 ^{-3,9} | 0 : 5 | kein Wachstum | 5 : 5 |
| | Ilhéus | 12 | > 10 ^{-5,0} | 5 : 5 | gleich | 5 : 5 |
| Wagner osteogenes Sarkom | Bunyamwera | 14 | 10 ^{-4,0} | 1 : 5 | kleiner | 6 : 6 |
| | Louping-ill | 14 | 10 ^{-5,0} | 4 : 5 | kleiner | 6 : 6 |
| | St. Louis | 14 | 10 ^{-4,5} | 4 : 5 | kleiner | 3 : 4 |
| Ridgeway osteogenes Sarkom | Eastern equine encephalitis | 14 | 10 ^{-5,5} | 4 : 5 | gleich | 4 : 5 |
| | Russian spring-summer | 14 | 10 ^{-5,9} | 0 : 4 | kein Wachstum | 4 : 4 |
| | Bunyamwera | 14 | 10 ^{-5,2} | 0 : 4 | kein Wachstum | 4 : 4 |

¹ Erste Ziffer = Mäuse mit meßbaren Tumoren
Zweite Ziffer = Mäuse mit Tumorimplantation

² Alle am gleichen Tage nach der Transplantation verglichen mit Tumoren nichtinfizierter Kontrolltiere.

die Erkrankung vorkommt und der wirtschaftliche Schaden, den sie anrichtet, wird auf 150–300 Mill. Dollar im Jahr geschätzt.

Als Ursache der Krankheit wird im allgemeinen ein Virus angesehen, und die Forschungsgruppe im Department of Agriculture gibt an, daß sie den Tumor mittels Gewebefiltraten übertragen kann. Wenn man 14 Tage alte Hühner mit einer 5 bis 10000fachen Aufschwemmung von Tumorgewebe in den Pectoralis injiziert, erhält man innert 7 bis 8 Tagen einen palpablen Tumor, der in die Viscera metastasiert und die Tiere im allgemeinen in 25 bis 30 Tagen tötet. Es gibt 7 oder 8 Vira, die die Fähigkeit haben, sich im Tumorgewebe zu vermehren, den Tumor zu einer vollständigen Rückbildung zu bringen mit resultierender Immunität, ohne irgendwelchen Schaden

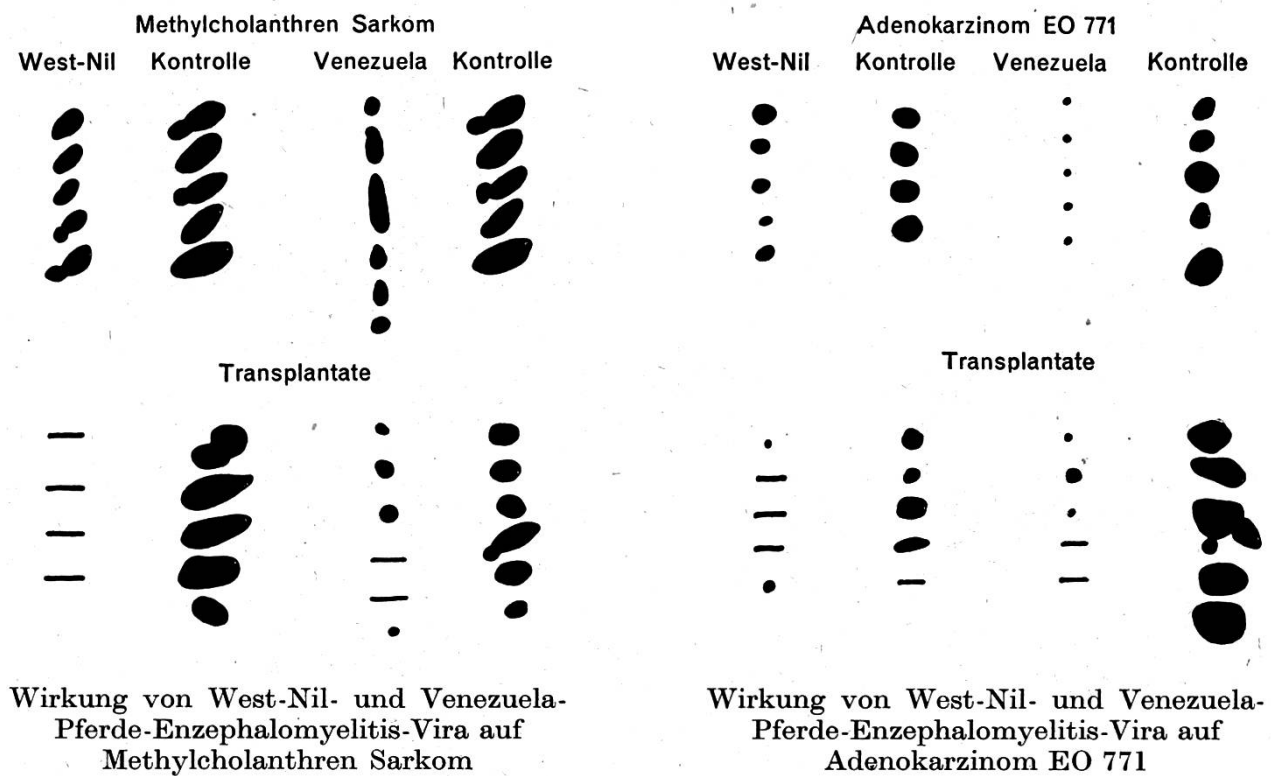


Abb. 1. (H. Koprowski u. T.W. Norton, Cancer Vol. 3, Sept. 1950)

oder Harm für das Versuchstier. Vira, die diese Eigenschaften haben, sind das russische Spring- and Summer-Encephalitis-Virus, Louping-ill, Japonese Encephalitis B, West-Nil und andere neurotrope Vira und schließlich ein bestimmter Stamm von Influenza-Virus. (Tabelle 6 und Abb. 1.) Jedes dieser Vira bringt den Tumor zur Rückbildung ohne Schaden für den Wirt, und wenn das Tier mit einem homologen oder auch heterogenen Tumor desselben Typs neu infiziert wird, erweist es sich immun. Um vollständige Rückbildung dieser Tumoren zu erzielen, muß man das Virus durch fortlaufende Passagen auf dem Tumorgewebe adaptieren. Wenn das Virus erfolgreich an das Tumorgewebe adaptiert ist, behält es seine onkolytischen Eigenschaften, auch wenn man es auf den Hühnerembryo zurückbringt und das infizierte Hühnerembryo-Gewebe zurück aufs Huhn.

Im praktischen Versuch zusammen mit der Cornell-Universität hat man einen Influenzastamm benutzt und alle Laboratoriumserfahrungen weitgehend bestätigt gefunden. Man kann einem Vogel 2 oder 3 Dutzend Injektionen von Tumormaterial in verschiedene Körperregionen injizieren. Wenn die Tumoren in 7 oder 8 Tagen palpabel

sind, gibt man eine einzige Injektion von Virus, und innert 4 Tagen sind sämtliche Tumoren in diesem Tier verschwunden und es ist immun. Solange Tumorzellen im Kücken vorhanden sind, zirkuliert das Virus im Blutstrom. Sind alle Tumorzellen verschwunden, so ist der Vogel immun nicht allein gegen den Tumor, sondern ebenfalls gegen das benutzte Virus. Ich brauche nicht zu sagen, daß diese Tierversuche natürlich von großer Tragweite sind für die experimentelle Erforschung des menschlichen Krebses und der menschlichen Tumorzellen. Erwähnen möchte ich, daß diese Vira in ihrer Wirkung auf die verschiedenen Tumortypen außerordentlich spezifisch sind. Keines der erwähnten Vira wirkt auf das Rous-Sarkom, d. h. auf einen Spindelzelltumor, noch auf den Aszitestumor der Maus. Manches spricht für die Möglichkeit, daß sich Vira finden lassen, die onkolytische Wirkung gegen bestimmte Tumortypen besitzen.

Ich habe versucht, in der kurzen zur Verfügung stehenden Zeit ein umfangreiches Gebiet zu beleuchten. Die in den letzten Jahren in der Virusforschung gewonnenen Erkenntnisse und der erzielte Fortschritt sind erheblich und haben teilweise nach 150jähriger Routine fundamental neue praktische Anwendungen gebracht. Man darf mit Genugtuung feststellen, daß die größten Fortschritte in der Virusforschung auf dem Gebiet der Veterinärmedizin erzielt wurden.

Résumé

Rapport sur l'activité déployée par la maison Lederle dans le domaine des maladies à virus. Newcastle disease des poules: préparation d'un vaccin utilisable. Maladie de Carré: fabrication d'un vaccin sur la base d'une souche d'encéphalite, adaptée à l'embryon de poule, efficace dans la Maladie de Carré proprement dite, le „Hard Pad“ ainsi que l'encéphalite canine. Rage: préparation d'un vaccin sur la base d'une souche adaptée au cerveau de poulet dont on a utilisé jusqu'à présent environ 22 millions de doses.

Riassunto

Relazione concernenti le ricerche della ditta Lederle sulle malattie da virus. «Newcastle disease» dei polli: sviluppo di un vaccino usabile. Cimurro del cane: preparazione di un vaccino da un ceppo encefalitico adattato all'embrione di pollo; tale vaccino agisce tanto contro il vero cimurro, quanto contro la malattia «Hard Pad» e contro l'encefalite canina. Rabbia: sviluppo di un vaccino da un ceppo di virus adattato al cervello dei polli e di origine umana; finora sono stati usati circa 22 milioni di dosi. I vaccini contro la poliomielite e la linfomatosi dei polli sono ancora allo stadio sperimentale.

Summary

A review on the investigations into virus diseases of the firm Lederle.

A useful vaccine for Newcastle disease was worked out. A chick embryo adapted dog distemper vaccine (from a case of encephalitis) immunises against dog distemper, hard pad disease and canine encephalitis. A rabies strain, originating from a girl Flury, was adapted on fowl embryo. From this vaccine 22 million doses were used. Vaccines for poliomyelitis and fowl lymphomatosis are being worked out.