

# Über die Untersuchung der ätiologischen Rolle einiger Enteroviren bei verschiedenen Infektionskrankheiten von Kindern

Von

IRÉN TÓTH, MAGDOLNA HARSÁNYI, E. LEHEL, KATALIN TESLÉR, Á. OROSZ  
und T. TÓTH

Komitats-Gesundheitsdienst,  
Kinderklinik der Medizinischen Universität Debrecen,  
Komitats-Krankenhaus und Städtische Hygienische Abteilung,  
Debrecen, Ungarn

(Eingegangen am 19. Juni 1972)

Häufigkeit und pathogenetische Rolle der Coxsackie-B und Echoviren im Komitat Hajdu-Bihar wurde bei Kindern im Alter zwischen 0 und 14 Jahren in den Jahren 1969–1971 untersucht. Aufgrund der Ergebnisse ließ sich folgendes feststellen:

a. Die meisten Viren wurden von Kindern unter 1 Jahr sowie von 2–3jährigen in den Monaten Juni bis August ausgeschieden.

b. Die bei den verschiedenen Krankheiten am häufigsten isolierten Virentypen waren:

bei Meningitis serosa Echo 6, 9, 30;

bei herpanginösen Prozessen Coxsackie B3 und B4;

bei Grippe mit Bronchitissymptomen Coxsackievirus B2;

bei Grippe mit gastroenteralen Symptomen Echovirus 6, 14 sowie Coxsackievirus B2.

Anhand der ermittelten Erfahrungen wird auf die Bedeutung der Virus-Laboratoriumsuntersuchungen und die Notwendigkeit der sorgfältigen Bewertung der Befunde hingewiesen.

Enterovirusinfektionen kommen überall in der Welt vor. Den Immunitätsverhältnissen zufolge werden in erster Linie Kleinkinder infiziert, die dann als Virenausscheider neue Infektionsquellen bilden. Die Virenvermehrung im Organismus vollzieht sich in den meisten Fällen symptomfrei, manchmal treten aber mit milden oder schweren Symptomen einhergehende Krankheiten auf. Die häufigsten klinischen Erscheinungsformen dieser Infektionen sind: neurologische Schädigungen (Parese, Paralyse, aseptische Meningitis, Enzephalitis), Herp-

angina, epidemische Pleurodynie, Myokarditis, Atemwegerkrankungen und mit Exanthem einhergehende Krankheiten [8]. In vorliegender Arbeit befassen wir uns mit der pathogenetischen Rolle der in die Echo- und Coxsackie B-Gruppe gehörenden Viren, da die wilden Polioviren, der wirksamen Vakzination zufolge, in Ungarn praktisch nicht isoliert werden können [9]. Zur regelmäßigen Isolierung und Identifizierung der in die Coxsackie A-Gruppe gehörenden Viren stehen uns keine entsprechenden Bedingungen zur Verfügung.

MATERIAL UND METHODIK.  
SAMMLUNG DES  
UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Das zur Virusisolierung verwendete Material (Stuhlproben, gelegentlich pharyngeale Spühlflüssigkeit, Liquor- und Serumproben) wurde von unter stationärer Behandlung aus der Kinderklinik und im Komitatskrankenhaus stehenden Kindern und den Pflinglingen von Krippen der Stadt Debrecen entnommen. Das Untersuchungsmaterial enthielt keine pathogenen Bakterien.

Die Vorbereitung der Proben erfolgte nach der vorangehend beschriebenen Methode [24].

Bei den Virusisolierungsversuchen kamen

- a. primäre Affenierte-Zellkultur,
- b. RÚZICKASKE [33] kontinuierliche Affenierte Zellkultur Typ 111/1 und
- c. menschliche embryonale Hautmuskel-Gewebekultur zur Anwendung.

Die Nährflüssigkeiten der einzelnen Gewebekulturen waren wie folgt:

a. 0,5%iges Laktalbumin-Hydrolysat in HANKSScher Lösung,

b. PARKERSche Nährlösung Nr. 199 und 0,5%iges Laktalbumin-Hydrolysat in HANKSScher Lösung a; dieses Gemisch enthielt zu 10% Kalbsserum;

c. 10% Kalbsserum enthaltende PARKERSche Nährlösung Nr. 199.

Zur Identifizierung der isolierten Virusstämme diente das durch die Microbiological Associates (Bethesda, Mich. USA) hergestellte, aus hyperimmunen Typuseren bestehende Gemisch [27].

ERGEBNISSE

Die im Laufe der 3jährigen Beobachtungsperiode am häufigsten isolierten Virusstämme waren Coxsackie B4, sowie Echo 6, 9, 14, und 30 (Tab. I). Hinsichtlich des Typs der am häufigsten isolierten Virusstämme waren die Verhältnisse jährlich unter-

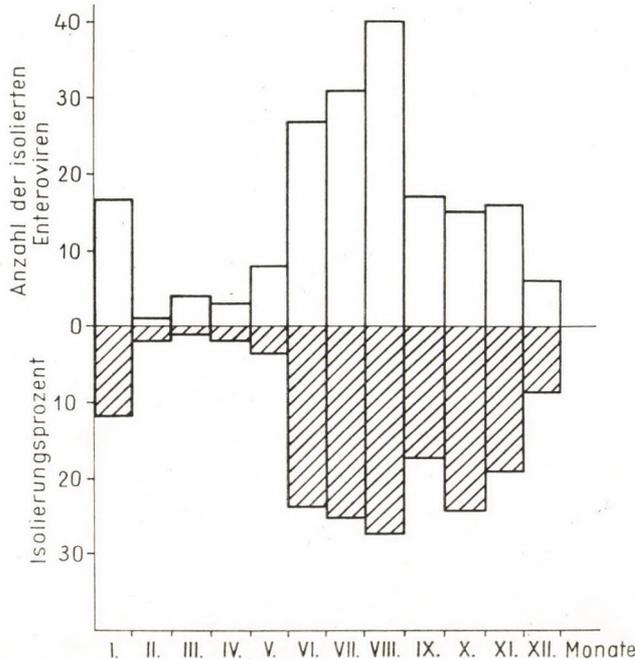


ABB. 1. Monatliches Maß der Virusausscheidung im Komitat Hajdú-Bihar (1969—1971)

schiedlich: 1969 standen Coxsackie B2, B3 sowie Echo 6 und 30 an der ersten Stelle, 1970 kamen die Virentype Coxsackie B4 und Echo 14 am häufigsten vor. Allein Typ 9 des Echovirus konnte in den drei Jahren mit annähernd identischer Häufigkeit isoliert werden. Die auf die Anzahl der untersuchten Proben bezogene Isolierungsprozentualität lag 1969 am höchsten und 1971 am niedrigsten.

Die sich auf die monatliche Gestaltung der Virusausscheidung beziehenden Untersuchungen zeigten, daß das Maximum der Virusausscheidung auf den Monat August fiel; Enteroviren konnten mit unterschiedlicher Häufig-

keit in jedem Monat isoliert werden (Abb. 1).

Die Altersverteilung der Virusausscheidung wies darauf hin, daß die meisten Viren aus den 0–4jährigen Kindern zu isolieren waren (Abb. 2). Die Isolierungsprozentualität lag ebenfalls in diesen Altersgruppen am höchsten.

Unsere Untersuchungen bezogen sich auch auf die zahlenmäßige Verteilung der aus wegen verschiedener Krankheiten stationär behandelten Kindern und symptomfreien Krippenpfleglingen isolierten Virustypen (Tab. II). In 16,4% der Meningitis serosa-Fälle konnten die Echoviren von Typ

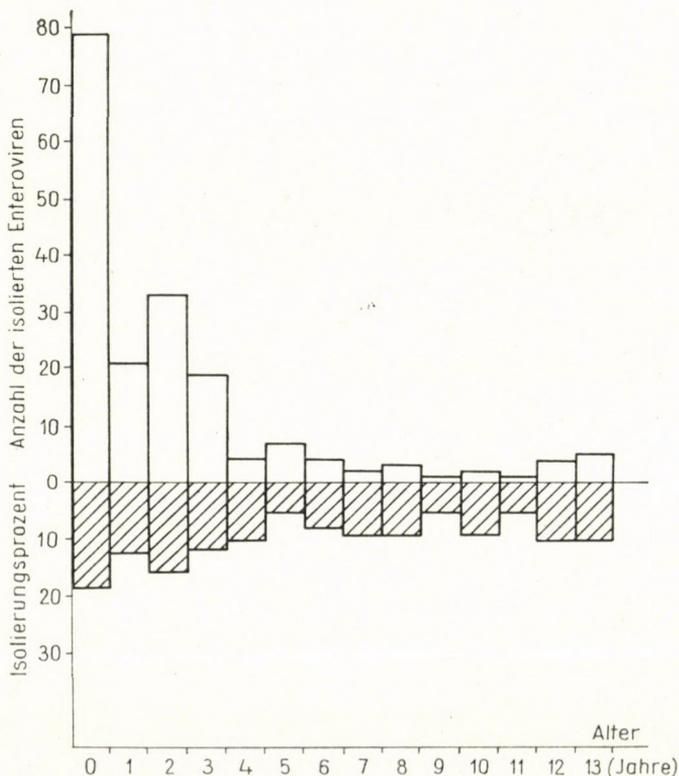


ABB. 2. Maß der Virusausscheidung nach Alter im Komitat Hajdú-Bihar (1969–1971)

TABELLE I

Typ und Anzahl der isolierten Enteroviren im Komitat Hajdú-Bihar (1969—1971)

Virentyp	Jahr			Insgesamt
	1969	1970	1971	
Coxsackie B2	10			10
3	12			12
4		6	18	24
Echo 1		1	9	10
5	1			1
6	21	2		23
7			5	5
9	3	4	6	13
10	2		2	4
14		2	17	19
18	4		2	6
19			2	2
23		1		1
30	14			14
31		5	1	6
32			2	2
Nicht typisierter Echovirus		4	11	15
Nicht typisierter Enterovirus	5		13	18
Insgesamt	72	25	88	185
Anzahl der untersuchten Proben	246	253	934	1433
Isolierungsprozent	29,2	9,8	9,3	12,9

6, 9 und 30 isoliert werden, in 50% der herpanginösen Fälle wiesen die Befunde auf Coxsackievirus B3 und B4 hin. Bei 16,5% der an einer Erkrankung der Luftwege Leidenden wurden mehrerlei Viren, am häufigsten Coxsackievirus Typ B4 isoliert. Bei Grippe und Enterocolitis betrug die Häufigkeit der Virenausscheidung 10,2%. Am häufigsten kamen die Echoviren 6 und 14 sowie Coxsackievirus B2 vor. In 27,1% der

mit der Diagnose Vireninfection behandelten Fälle waren verschiedene Viren nachzuweisen. 7,2% der symptomfreien, in der Krippe betreuten Kinder entleerten Enteroviren.

## BESPRECHUNG

Das Maß der Enterovirusausscheidung ist in der gemäßigten Zone in den Monaten Juni bis Oktober am

höchsten; Maximalwerte lassen sich in August und September registrieren. Die Häufigkeit der Infektionen zeigt von Lebensalter, sozialer Lage und Jahreszeit abhängig, wesentliche Schwankungen [17, 10]. Die Prozentualität der Isolierung wird nicht nur

durch die obengenannten Faktoren, sondern auch durch die angewandten Laboratoriumsmethoden in bedeutendem Maße beeinflusst [39]. Im Laufe unserer Untersuchungen konnten im nordöstlichen Gebiet Ungarns von Juni bis November die meisten En-

TABELLE II

Verteilung der isolierten Enterovirustypen  
aufgrund der klinischen Diagnose (0—14jährige Kinder)

Virustyp	Klinische Diagnose					Symptomfrei	Anzahl der Virusisolierung
	1.	2.	3.	4.	5.		
Coxsackie B2				10			10
3	1	6		1	4		12
4		7	10	4		3	24
Echo			1	8		1	10
5				1			1
6	5		2	16			23
7			3	2			5
9	5		2	6			13
10	2		1	7	1		11
14	1		5	10		1	17
18						1	1
19				1	1		2
23				1			1
30	6			8			14
31	1		4			1	6
32			2				2
Nicht typisierter Echovirus			6	2	3	4	15
Nicht typisierter Enterovirus	4		3		7	4	18
Insgesamt	25	13	39	77	16	15	185
Anzahl der untersuchten Proben	152	26	236	752	59	208	1433
Isolierungsprozent	16,4	50	16,5	10,2	27,1	7,2	12,9

1. = Meningitis serosa
2. = Herpangina
3. = Grippe, Bronchitis
4. = Grippe, Enterocolitis
5. = Infectio virosa

teroviren isoliert werden. DÖMÖK und Mitarb. [10] fanden 1960, daß unter den gesunden Kleinkindern die zur Altersklasse 0—4 Jahren gehörenden und darunter die 4jährigen die meisten Enteroviren entleerten. Auch wir erhielten ähnliche Resultate, mit dem Unterschied, daß wir die meisten Viren aus Kindern unter 1 Jahr isoliert haben. Diese Tatsache findet ihre Erklärung vermutlich darin, daß die Mehrzahl der von uns untersuchten Proben von kranken Kindern stammte. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten anhand der Aufarbeitung eines großzahligen Materials FROESCHLE und Mitarb. [16] bzw. eines kleinzahligen Materials TÓTH [37]. Wegen des Mangels der maternalen Immunität ist diese Altersklasse gegenüber Coxsackie- und Echoviren äußerst empfindlich [16, 11] und falls Säuglinge unter 1 Jahr infiziert werden, ist die Gefahr einer Erkrankung größer als bei den älteren Jahrgängen [16].

Im Falle sporadischer Krankheiten haben wir die pathogenetische Rolle der isolierten Enteroviren unter Berücksichtigung der WHO-Empfehlung [5] verwahrscheinlicht. Der isolierte Enterovirus wurde als fakultativer Krankheitserreger betrachtet, falls

1. im Untersuchungsmaterial des Patienten keine anderen Krankheitserreger nachzuweisen waren,

2. in den Untersuchungsmaterialien der gleichaltrigen und in der Umgebung lebenden Personen der isolierte Virus entweder nicht oder zu einem wesentlich niedrigerem Prozent nachzuweisen war,

3. in dem uns zur Verfügung stehenden Serenpaar die Konzentration der homologen Antikörper im Laufe der Krankheit sich auf das Vierfache erhöhte, und schließlich,

4. eine mit ähnlichen Symptomen einhergehende Krankheit im Zusammenhang mit dem isolierten Virustyp auch von anderen Verfassern beobachtet wurde.

Die untersuchten Krankheitsbilder können offensichtlich nicht auf ein und denselben ätiologischen Agens zurückgeführt werden [23, 35, 20]. Unter den pathogenetischen Faktoren sind auch die Enteroviren von Bedeutung. Die summierten Ergebnisse der bei Kranken und entsprechenden Kontrollpersonen durchgeführten Virusisolierungsversuche zeigten, daß in den aus den Kranken stammenden Proben von der Symptomatologie abhängig einige Enterovirustypen in höherer Prozentzahl zu isolieren waren, als aus den Proben symptomfreier Personen.

Die aus den an Meningitis serosa leidenden Patienten isolierten Viren schienen mit der Krankheit in gewissem Zusammenhang zu stehen; dies bezog sich in erster Linie auf die Echovirentypen 6, 9 und 30 [22, 14], welche nicht selten auch bei Meningitis serosa-Epidemien isoliert worden sind [7, 28, 29, 30, 38].

Der allgemeinen Auffassung nach sind die Krankheitserreger der Herpangina die in Gruppe A gehörenden Coxsackieviren [8], neustens wird aber berichtet, daß das Krankheitsbild auch durch die Typen von Gruppe B verursacht werden kann [21, 32].

In ihrer, sich mit der Pleurodynie-epidemie 1958 befassenden Mitteilung schrieben DÖMÖK und Mitarb. [12], daß sie aus dem Untersuchungsmaterial vieler, herpanginöse Symptome aufweisenden Patienten den die Epidemie verursachenden Virusstamm Coxsackie B3 isoliert haben. In einer vorangehenden Mitteilung berichteten auch wir über die Isolierung von Coxsackie B3 bei herpanginösen Patienten [25].

Durch die Virentypen Coxsackie B werden häufig obere und tiefe Atemwegserkrankungen verursacht [2, 6, 18, 34]. Im Zusammenhang mit im Kindesalter aufgetretenen Atemwegserkrankungen konnten IVANOVICS und PINTÉR [19], DÖMÖK [13] und auch wir [24] Coxsackie-B-Viren isolieren.

Mit den zwischen Enteroviren und Gastroenteritis bestehenden Zusammenhängen befaßt sich eine unlängst erschienene zusammenfassende Arbeit von IVANOVICS [20]. Durch Enteroviren werden, obwohl sie sich hauptsächlich in den enteralen Epithel- und Lymphzellen vermehren, nur selten mit enteralen Symptomen einhergehende Krankheiten verursacht. Im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe lag die Prozentzahl der aus den Untersuchungsproben der Kranken isolierten Enterovirustypen in unserem Material ebenfalls nicht höher, unter Berücksichtigung der übrigen Laboratoriumsbefunde und der Literaturangaben konnte aber trotzdem die pathogenetische Rolle der häufiger isolierten Virustypen — Coxsackie B [24, 3] und Echovirus 6, 14 [31, 26] — angenommen werden.

Durch die verschiedenen Enteroviren und die in eine andere Gruppe gehörenden Viren kann dasselbe klinische Syndrom herbeigeführt werden, aber es ist auch möglich, daß ein gewisser Enterovirustyp für die Entstehung verschiedener Syndrome verantwortlich ist. Angesichts dieser Tatsache seien einerseits die Notwendigkeit und Bedeutung der Viruslaboratoriumsuntersuchungen bei der Festlegung der ätiologischen Diagnose, andererseits die Wichtigkeit der sorgfältigen Bewertung der Laboratoriumsergebnisse betont.

\*

Für die Durchführung der technischen Arbeiten wollen Verfasser FR. J. FERENCZY, FRAU DR. J. HERNÁDFÓI und FR. M. VASS ihren aufrichtigen Dank aussprechen.

#### LITERATUR

1. ARSTENSTEIN, M. S.: Epidemic Coxsackie virus infections with mixed clinical manifestations. *Ann. intern. Med.* **60**, 57 (1964).
2. BABB, J. M., STONEMAN, M. E. R., STERN, H.: Myocarditis and croup caused by Coxsackie virus type B5. *Arch. Dis. Childh.* **36**, 551 (1961).
3. CARMICHAEL, J., MCGUCKIN, R., GARDNER, P. S.: Outbreak of Coxsackie type B2 virus in children's home in Newcastle upon Tyne. *Brit. med. J.* **2**, 532 (1968).
4. CHERRY, J. D.: Herpangina. The etiology spectrum. *Pediatrics* **36**, 632 (1965).
5. Committee on Enteroviruses of the National Foundation for Infantile Paralysis. The Enteroviruses. *Amer. J. Publ. Hlth* **47**, 1556 (1957).
6. CRAMBLETT, H. G., MOFFET, H. L., BLACK, J. P., SCHULENBERGER, H., SMITH, A., COLONNA, C. T.: Coxsackie virus infections: clinical and laboratory studies. *J. Pediat.* **64**, 406 (1964).
7. DAVIS, D. C., MELNICK, J. L.: Epidemiologic observations on an outbreak of aseptic meningitis due to ECHO virus type 6. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **92**, 839 (1956).

8. DÖMÖK, I.: Picornavírusok. In: Bakács, T., Farkas, E. (Eds.) *Orvosi Virologia. Medicina*, Budapest 1965.
9. DÖMÖK, I.: A poliomyelitis leküzdése terén hazai és világviszonylatban elért eredmények és felmerülő problémák. *Orv. Hetil.* **112**, 243 (1971).
10. DÖMÖK, I., MOLNÁR, E., JANCsó, Á., DÁNIEL, M.: Fialat egészséges gyermekek enterovírus vizsgálata 1960. évben, az első poliovírus törzsekkel végzett vaccinatós kampányok után. *Orv. Hetil.* **103**, 1402 (1962).
11. DÖMÖK, I., MOLNÁR, E.: Meningoencephalomyocarditis esetek újszülöttek között az 1958. évi Bornholm járvány alatt. II. Kóroktani adatok. *Orv. Hetil.* **101**, 593 (1960).
12. DÖMÖK, I., MOLNÁR, E., RUDNAI, O.: An epidemic of Bornholm disease in Hungary in 1958. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **7**, 151 (1960).
13. DÖMÖK, I.: 1952–54. évi Cocksackie vírus izolálási kísérletek és a kitenyésztett törzsek azonosítása. *Egészségtudomány* **1**, 31 (1957).
14. Enterovírus surveillance. *Wkly epidem. Rec.* **46**, 276 (1971).
15. FELICI, A.: Contribution to the study of disease in Italy caused by Cocksackie B group of viruses. II. Epidemiological, clinical and virological data obtained in the course of a summer outbreak caused by Cocksackie B4 virus. *Arch. ges. Virusforsch.* **9**, 317 (1959).
16. FROESCHLE, J. E., FEORINO, P. M., GELFAND, H. M.: A continuing surveillance of enterovirus infection in healthy children in six United States cities. II. Surveillance enterovirus isolates 1960–1963 and comparison with enterovirus isolated from cases of acute central nervous system disease. *Amer. J. Epidem.* **83**, 455 (1966).
17. GELFAND, H. M., HOLGUIN, A. H., MARCHETTI, G. E., FEORINO, P. M.: A continuing surveillance of enterovirus infections in healthy children in six United States cities. I. Viruses isolated during 1960 and 1961. *Amer. J. Hyg.* **78**, 358 (1963).
18. HOPKINS, J. H. S.: Bornholm disease. *Brit. med. J.* **1**, 1230 (1959).
19. IVANOVICS, GY., PINTÉR, M.: Az első igazolt Cocksackie vírusfertőzés Magyarországon. *Orv. Hetil.* **93**, 1452 (1952).
20. IVANOVICS, GY.: A vírusfertőzések szerepe a hasi szervek megbetegedéseiben. *Orv. Hetil.* **113**, 5 (1972).
21. JOHNSON, T., JÖNSON, B., LYKE, E., VICTORIN, V.: Studies of an epidemic of aseptic meningitis associated with Cocksackie and Echo viruses. *Arch. ges. Virusforsch.* **7**, 384 (1957).
22. KLYACHKO, N. S., ZAITSEVA, M. S., GALKO, N. V., SHEINBERG, T. P., PRATUSEVICH, R. M., KUZNETSOVA, E. Y., KAPLAN, A. S., VASILEVSKAYA, N. I., KOZHEVNIKOV, I. N., NIKOLAYEV, V. P., GORTSEVKAYA, I. A., POSLANCHIK, A. L.: Specific laboratory diagnostics of serous meningitis enteroviruses and conditions determining their reliability in a non-epidemic period. *J. Hyg. Epidem. (Praha)* **16**, 72 (1972).
23. KOVÁCS, F.: Gyermekkori neuroinfekciók klinikuma. *Gyermekgyógyászat* **12**, 116 (1966).
24. LEHEL, F., SCHABLIK, M., TÓTH, I., SZENT-ANDRÁSSY, T., KRASZNAI, J.: Cocksackie B2 vírus-typus okozta bölcsődei járvány. *Gyermekgyógyászat* **21**, 111 (1970).
25. LEHEL, F., SCHABLIK, M., TÓTH, I.: Cocksackie B csoportba tartozó vírus-típusok okozta járványok vizsgálata. Hajdú-Bihar megye és Debrecen megyei jogú város Közegészségügyi-Járványügyi Állomásainak Emlékkönyve. Debrecen, 1970.
26. LEPINE, P., SAMAILLE, J., MAURIN, J., DUBOIS, O., CARRE, M. C.: Type 14 Echo virus and infantile gastroenteritis. *Lancet* **2**, 1199 (1960).
27. LIM, K. A., BENYESH—MELNICK, M.: Typing of viruses by combinations of antiserum pools. Application to typing of enteroviruses (Cocksackie and Echo). *J. Immunol.* **84**, 309 (1960).
28. McLEAN, D. M., MELNICK, J. L.: Association of mouse pathogenic strain of Echo virus type 9 with aseptic meningitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **94**, 656 (1957).
29. NIHOUL, E., QUERSIN—THIRY, L.: Echo virus type 9 as the agent responsible for an important outbreak of aseptic meningitis in Belgium. *Amer. J. Hyg.* **66**, 102 (1957).
30. PLAGER, H., DECHER, W.: A newly recognized enterovirus isolated from cases of aseptic meningitis. *Amer. J. Hyg.* **77**, 26 (1963).
31. RAMOS-ALVAREZ, M., SABIN, A. B.: Enteropathogenic viruses and bacteria. Role in summer diarrheal diseases of infancy and early childhood. *J. Amer. med. Ass.* **167**, 147 (1958).
32. RAY, C. G.: Acute respiratory illness associated with Cocksackie B4 virus in children. *Pediatrics* **39**, 220 (1967).
33. RUZICKSA, P.: Morphological studies on cell lines and strains obtained from

- primary monkey kidney cell cultures. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **12**, 275 (1964).
34. SIEGEL, W., SPENCER, F. J., SMITH, D. J., TOMAN, J. M., SKINNER, W. F., MARX, M. B.: Two new variants of infection with coxsackie virus group B, type 5 in young children. *New Engl. J. Med.* **268**, 1210 (1963).
35. SZÉKELY, Á.: Gyermekkori vírusfertőzések légúti vonatkozásai. *Gyermekgyógyászat* **12**, 107 (1966).
36. TORPHY, D. E., RAY, C. G., THOMPSON, R. S., FOX, J. P.: An epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 30: Epidemiologic features and clinical and laboratory findings. *Amer. J. Publ. Hlth* **60**, 1447 (1970).
37. TÓTH, M.: Virological examination of children with acute exanthematous disease. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **15**, 55 (1968).
38. WINKELSTEIN, W. JR., KARZON, D. T., BARRON, A. L., HAYNER, N. S.: Association of ECHO virus type 6 with aseptic meningitis. *Amer. J. Publ. Hlth* **47**, 741.
39. YOW, M. D., MELNICK, J. L., BLATTNER, R. J., STEPHENSON, W. B., ROBINSON, N. M., BURKHARDT, M. A.: The association of viruses and bacteria with infantile diarrhea. *Amer. J. Epid.* **92**, 33 (1970).

DR. IRÉN TÓTH

Tóthfalussi tér 5.

4024 Debrecen, Ungarn