

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

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 118 (1976)

Heft: 4

Artikel: Interferon

Autor: Peterhans, E. / Wyler, R.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-591084>

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: 01.04.2025

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

Interferon¹

von E. Peterhans und R. Wyler¹

Oft wird von Tierärzten die Frage gestellt, ob es neben den Impfstoffen andere Mittel zur Bekämpfung von Virusinfektionen gebe. Häufig ist in diesem Zusammenhang die Rede von Interferon. Es soll deshalb im folgenden versucht werden, einen kleinen Teil der Problematik dieses Virushemmstoffes darzustellen.

Im Prinzip bieten sich die in der folgenden Tabelle zusammengefassten Möglichkeiten zur Bekämpfung von Viruskrankheiten an:

Tab. 1 Möglichkeiten der Bekämpfung von Virusinfektionen

Art der Bekämpfung	Vorteile	Nachteile
Vakzine	lange dauernder Schutz	Schutz nur gegen eine Virusart (oft nur gegen Typ) nur prophylaktisch wirksam Nebenreaktionen bei Impfung
Interferon	breites Antivirusspektrum untoxisch	Speziesspezifität besser prophylaktisch wirksam als therapeutisch kurz dauernder Schutz
Chemotherapie	Hemmung einer schon etablierten Virusinfektion oder Verhinderung einer Zellschädigung durch die Virusvermehrung	Spektrum begrenzt Resistenzerscheinungen Toxizität hoher Blut- oder Gewebespiegel muss aufrechterhalten werden

Es stehen noch nicht gegen alle veterinärmedizinisch wichtigen Viren geeignete Vakzinen zur Verfügung. Dieses Ziel wird wegen der Typenvariabilität und wegen der grossen Anzahl verschiedener Antigentypen einzelner Virusarten

¹ Herrn Prof. W. Leemann zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ Adresse: Institut für Virologie, Winterthurerstrasse 266a, 8057 Zürich.

kaum je erreicht werden. Deshalb wird nach einem synthetisch herstellbaren Virushemmstoff mit breitem Wirkspektrum gesucht.

Trotz weltweiter Forschung wurde aber bis heute keine Wirkstoffgruppe gefunden, die in ihrer Bedeutung für die Viren derjenigen der Antibiotika für die Bakterien auch nur annähernd gleichkommt.

Der Grund für diesen Misserfolg liegt wohl darin, dass Viren, anders als Bakterien, sich nur in lebenden Zellen vermehren können. Dabei liefert die Zelle nicht nur die Bausteine für die Viren, sondern stellt auch die zu ihrem Aufbau benötigten Enzymsysteme zur Verfügung. Virusmultiplikation und Zellmetabolismus sind eng verbunden, und wenn ein Hemmstoff die Virusvermehrung beeinflusst, so wird dadurch auch der Stoffwechsel der Zelle in Mitleidenschaft gezogen. Alle bis heute bekannten synthetisch hergestellten Virushemmstoffe weisen eine nur geringe therapeutische Breite auf.

1957 entdeckten Isaacs und Lindenmann [9] ein Protein, das von virusbefallenen Zellen gebildet wird. Dieses Protein kann andere Zellen, die damit in Kontakt kommen, vor einer Infektion mit dem gleichen oder auch anderen Viren schützen. Die beiden Entdecker nannten diesen Stoff Interferon. Das ideale Virustherapeutikum schien gefunden zu sein.

In den vergangenen 18 Jahren wurden mehrere tausend Arbeiten über Interferon publiziert. Daraus lässt sich ersehen, wie gross das Interesse an diesem Virushemmstoff ist. Zugleich deutet die Vielzahl der Publikationen aber auch die Problematik dieser Substanz an. Zu einer breiten klinischen Anwendung ist Interferon nämlich bis heute nicht gelangt.

Im folgenden werden einige wesentliche zelluläre Grundlagen der Interferoninduktion und -wirkung dargestellt. Weiter wird auf die Rolle des Interferons im Ablauf der Virusinfektionen eingegangen und abschliessend über therapeutische und prophylaktische Einsatzmöglichkeiten in der Praxis diskutiert.

Die Induktion von Interferon erfolgt nicht durch alle Viren im gleichen Masse. Als gute Induktoren gelten vor allem Pocken-, Toga-, Paramyxoviren und Myxoviren. Experimentell häufig benützt wird das zu den Paramyxoviren gehörende Newcastle-Disease-Virus. Ebenso unterschiedlich wie die Induktionsfähigkeit ist auch die Interferonempfindlichkeit der verschiedenen Viren. Doch ist von einigen veterinärmedizinisch wichtigen Viren gute Empfindlichkeit auf Interferonwirkung *in vitro* bekannt [21]. Neben Viren können auch Bakteriophagen, Bakterien, Zerfallsprodukte von Bakterien, Pilze, Protozoen und synthetisch hergestellte chemische Verbindungen die Bildung von Interferon induzieren [14]. Alle diese biologischen und chemischen Substanzen werden unter dem englischen Begriff «Interferon-Inducer» zusammengefasst.

Bis heute ist es nicht gelungen, Interferon chemisch rein darzustellen. Deshalb wird Interferon an seiner biologischen Aktivität gemessen. Zellkulturen werden mit aufsteigenden Verdünnungen von Interferon mehrere Stunden lang inkubiert. Daraufhin werden diese Zellkulturen mit einer bekannten Anzahl Viren infiziert. Der Grad des Schutzes vor den Folgen der Virusinfektion (Zell-

zerstörung) wird als Mass der Interferonaktivität gewertet. Potente Interferonpräparate zeigen noch in sehr hoher Verdünnung einen Schutzeffekt. Aus diesem Testsystem ist eine wesentliche, klinisch bedeutsame Eigenschaft von Interferon ersichtlich. Werden die Zellkulturen erst nach der Virusinfektion, wenn bereits eine Zellschädigung vorhanden ist, mit Interferon behandelt, so können auch hochaktive Interferonpräparate die Zellen nicht mehr retten. Mit diesem Testsystem lässt sich auch eine weitere Grundlage der Interferonwirkung zeigen. Werden die Viren *in vitro* allein mit Interferon inkubiert, so bleibt ihre Fähigkeit, Zellen zu befallen und zu schädigen, unvermindert erhalten. Interferon hat einen zellulären Wirkungsmechanismus und wirkt nicht direkt inaktivierend auf das Viruspartikel.

Schliesslich lässt sich mit diesem Testsystem auch eine dritte Eigenschaft des Interferon zeigen. Behandelt man mit Interferon, das aus Zellkulturen einer ersten Tierart gewonnen wurde, Zellen einer anderen Tierart, so werden diese nicht vor einer Virusinfektion geschützt. Diese Speziesspezifität gilt allerdings nicht absolut; es gibt Ausnahmen: In Menschenfibroblasten hergestelltes Interferon schützt Kaninchennierenzellen 20mal stärker als homologe Zellen [3].

Alle bisher beschriebenen Interferone sind säure- und relativ hitzestabile Proteine und weisen, je nach Inducer und Zelltyp, ein Molekulargewicht von ca. 20 000 bis 100 000 auf.

Über den Wirkungsmechanismus von Interferon bestehen bis heute divergierende Ansichten. Es wird u. a. eine Hemmung der viralen Proteinsynthese diskutiert [18]. Diese soll dadurch zustandekommen, dass Interferon die Bildung eines neuen Proteins induziert. Dieses Protein soll sich an die Organellen der Proteinsynthese, die Ribosomen, anlagern. An derart veränderten Ribosomen erfolgt nur noch zelluläre, nicht aber virale Proteinsynthese.

Kürzlich ist zudem das Vorkommen eines membrangebundenen Ribonukleinsäure-spaltenden Enzyms in mit Interferon-Inducer behandelten Zellen beschrieben worden [12]. Diese verschiedenen Mechanismen könnten sehr wohl Teile eines komplexen Systems mit verschiedenen Angriffspunkten sein. Finden sich doch z. B. in gereinigten Interferonpräparaten 10 chemisch unterscheidbare Proteinkomponenten, welche alle einen Interferoneffekt zeigen [10]. Man spricht deshalb auch von einem eigentlichen Interferonsystem.

Neben der erwähnten antiviralen Wirkung von Interferon wurde auch verschiedentlich über andere Effekte dieser Substanz berichtet.

So unterdrückt Interferon die Vermehrung von intrazellulären Parasiten [15], hemmt die Zellteilung [11] und erhöht die Phagozytosefähigkeit der Makrophagen [8].

Weiter beeinflusst Interferon auch das Tumorwachstum, sowohl im fördernden [4] wie auch im hemmenden Sinne [6]. Es muss auch erwähnt werden, dass in Interferonpräparaten Fraktionen gefunden wurden, welche die Virusvermehrung fördern (sog. Stimulone [2]).

Aus diesen Beispielen geht hervor, dass Interferon offenbar in komplexer Art in den Funktionszustand der Zellen eingreifen kann. Für diese zum Teil

widersprüchlichen Effekte bietet sich aber auch eine sehr einfache andere Erklärung an: selbst sehr hoch gereinigte Interferonpräparate enthalten bestenfalls 10% Wirksubstanz. Die «Verunreinigungen» können sehr wohl für die anderen biologischen Aktivitäten verantwortlich sein.

Interferon spielt auch eine Rolle beim Ablauf einer Virusinfektion.

Nach der 1. Virusvermehrung an der Eintrittspforte erfolgt hämatogene Ausbreitung und sekundäre Virusvermehrung in einem oder mehreren Zielorganen. Jede virusinfizierte Zelle vermag Interferon zu produzieren. Dieses kann die Virusvermehrung bereits an der Eintrittspforte beeinflussen. Das von den virusbefallenen Zellen gebildete Interferon wird zuerst an unmittelbar benachbarte Zellen abgegeben. Diese sind auch nächste Kandidaten für eine weitere Virusvermehrung. Interferon scheint hier als schnell und lokal gezielt einsetzender Abwehrmechanismus eine wichtige Rolle zu spielen. Wie schnell Interferon erscheint, wurde auch an einem Experiment mit Kälbern gezeigt. Schon 2–6 Stunden nach intravenöser Infektion mit dem Virus der infektiösen bovinen Rhinotracheitis (IBR) lässt sich im Serum dieser Tiere zirkulierendes Interferon nachweisen [20]. Ebenfalls bereits an der Eintrittsstelle kann die lokale Entzündung das Infektionsgeschehen günstig beeinflussen. Temperaturerhöhung, pH-Erniedrigung und Hypoxie erschweren die Vermehrung der Viren. Ein Teil des von mit Virus befallenen Zellen gebildeten Interferon wird auch an die Blutbahn abgegeben. Dadurch erhalten vom Ort der primären Virusvermehrung entfernt gelegene Zellen einen Schutz. Erst 4 Tage nach Infektion – also recht spät – lassen sich im Serum zirkulierende Antikörper nachweisen. Im Gegensatz zu Interferon ist dieser Schutzmechanismus spezifisch gegen das eingedrungene Virus gerichtet und besitzt somit nicht das breite Wirkspektrum des Interferons. Anders als Interferon können Antikörper auch direkt auf das Virus einwirken, es neutralisieren. Neben diesem serologisch nachweisbaren Schutz kommt dem Immunsystem auch im Rahmen der Entzündung wichtige lokale Bedeutung zu. Sensibilisierte Lymphozyten allein und zytotoxische Antikörper in Zusammenarbeit mit Komplement können virusinfizierte Zellen direkt zerstören. Interferon und Immunsystem selbst scheinen eng verknüpft zu sein. Makrophagen von immunisierten Mäusen produzierten *in vitro* nach Stimulation mit dem Virus, das zur Immunisierung verwendet wurde, dreimal mehr Interferon als dieselben Zellen von Kontrolltieren [5].

Aus dem Dargelegten geht hervor, dass das Interferonsystem ein wichtiger, natürlicher Bestandteil der ersten Abwehrfront des Organismus gegen eine Virusinfektion ist. Es erschien deshalb von Anfang an verlockend, Interferon klinisch bei der Prophylaxe und Therapie von Viruskrankheiten einzusetzen. Die zwei Wege, die dabei beschritten wurden, basieren auf verschiedenen Konzepten, gemeinsam an beiden ist das Ziel: Zellen, in denen eine Virusvermehrung möglich ist, sollen mit Interferon in Kontakt kommen und dadurch geschützt werden. Dieses Interferon kann exogen zugeführt werden oder im gefährdeten Organismus selbst künstlich induziert werden, denn jede kernhaltige Zelle des Organismus besitzt die Fähigkeit, Interferon zu bilden.

Das für die exogene Zufuhr benötigte Interferon lässt sich mit Viren oder chemischen Inducern in Zellkulturen produzieren. Nach entsprechender Reinigung wird es entweder topisch oder systemisch appliziert. Dabei tritt aber schon die erste Schwierigkeit auf: In Zellkulturen lassen sich aus technischen und finanziellen Gründen nicht unbeschränkte Mengen Interferon produzieren. Die Produktion von Interferon für einen klinischen Versuch mit Viren des Respirationstraktes in einer Gruppe von 5 Kälbern würde ca. 2½ Jahre dauern und etwa Fr. 300 000.– kosten [17]. Da es sich bei dem in vitro hergestellten Interferon also um eine kostbare Substanz handelt, sollte sie gezielt zur Behandlung von gefährdeten Zellen eingesetzt werden. Aus diesem Grund scheiden schwer erreichbare Gewebe zum vornherein für eine exogene Interferontherapie aus. Bei systemischer Applikation verteilt sich das Interferon auf den ganzen Körper und wird zudem rasch ausgeschieden.

Nachfolgend sind einige Beispiele der Anwendung von exogenem Interferon bei menschlichen und tierischen Virusinfektionen angeführt:

Bei einem Schutzversuch von Vengris und Maré überlebten 17,3% der intraabdominal-Interferon-behandelten Küken eine künstliche Infektion mit dem Virus der Marek-schen Krankheit gegenüber 3,3% der unbehandelten Tiere. Dieser Schutzeffekt war um so geringer, je später nach der Inokulation des Virus Interferon appliziert wurde. Interferon, das zum Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome angewendet wurde, blieb ohne Effekt auf den Verlauf der Infektion [22].

Merigan und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss von Interferon auf eine experimentelle Rhinovirusinfektion beim Menschen. Sie applizierten dabei Interferon in Sprayform intranasal in 39 Dosen im Zeitraum von 24 h vor bis 72 h nach der Infektion. Dabei beobachteten sie einen milderen Verlauf der Krankheit und eine herabgesetzte Virusausscheidung [16].

Zur Induktion von endogenem Interferon verwendet man heute meist chemische Inducer oder Viren, die für die entsprechenden Tierspezies apathogen oder nur wenig pathogen sind. Die Anforderungen, die an die chemischen Inducer gestellt werden, sind die gleichen, die auch für Viren gelten. Bei guter Induktionsfähigkeit sollen weder toxische noch onkogene Effekte vorkommen. Die als Inducer verwendeten Viren müssen genetisch einheitlich und fixiert sein und sollen nicht ausgeschieden werden (Umweltkontamination). Ebenso unerwünscht ist die Aktivierung von latent vorkommenden Virusinfektionen. Es liegen sehr viele Berichte über den experimentellen Einsatz sowohl von synthetisch-chemischen, als auch viralen Inducern vor. Es sollen hier einige Beispiele erwähnt werden, die von veterinärmedizinischem Interesse sind:

McVicar et al. untersuchten den Einfluss von synthetischer Doppelstrangribonukleinsäure (Poly I:C) auf den Verlauf einer experimentellen MKS-Infektion bei Rind und Ziege. Obwohl schon 1 h nach Verabreichung dieses chemischen Inducers im Serum der Rinder Interferon nachweisbar war, zeigte sich kein Unterschied in der Verlaufsform der Krankheit. Ebenso unbeeinflusst blieb auch das klinische Bild der MKS bei mit zwei anderen chemischen Inducern behandelten Schweinen [13]. Theil et al. beobachteten bei der experimentellen Infektion mit Virus der infektiösen bovinen Rhinotracheitis einen milderen Verlauf der Erkrankung des Respirationstraktes, wenn die Kälber 3 h vor Infektion mit Poly I:C behandelt wurden. Obwohl nur sehr niedrige Interferon-Titer im Serum nachweisbar waren, blieben die pneumonischen Läsionen aus [19]. Wright und

Lukert beobachteten bei mit Poly I:C behandelten Schweinen den gleichen Verlauf der transmissiblen Gastroenteritis wie bei Kontrolltieren [24]. Wooley et al. studierten den Verlauf der Hepatitis contagiosa canis nach Vorbehandlung mit Poly I:C. Behandelte Tiere starben durchschnittlich 6,1 Tage nach i. v. Infektion mit dem Virus, während unbehandelte eine mittlere Überlebenszeit von 3,8 Tagen hatten [23].

Mit der Stimulation des endogenen Interferons durch Viren wurden vor allem in letzter Zeit interessante Ergebnisse erzielt.

Ein durch Passage in Kaninchenzellen attenuiertes IBR-Virus induziert bei intravenöser, intramuskulärer und intranasaler Inokulation im Serum zirkulierendes Interferon. Die auf diesem IBR-Virusstamm basierende Intranasalvakzine schützt Rinder schon 40–72 h nach Anwendung vor einer Infektion mit virulentem IBR-Virus. Dieser früh einsetzende Schutz wird auf den im Nasenschleim nachweisbaren hohen Interferontiter zurückgeführt [20].

Bibrack berichtet über sehr gute Erfolge bei der Anwendung eines biologischen Interferon-Inducers zur Verhinderung viral verursachter Welpensterblichkeit [1].

Bei nüchternen Betrachtung des bisher mit dem Interferonsystem in Human- und Tiermedizin Erreichten kommt man zu einer eher vorsichtigen Beurteilung der zukünftigen Erfolgchancen. Dies gilt sowohl für das exogene Interferon wie für das endogene, im zu schützenden Organismus selbst induzierte Interferon.

Beim Einsatz von exogenem Interferon besteht vor allem die Schwierigkeit, in vitro genügend Interferon zu produzieren. Zusätzlich erschwerend wirkt der Umstand, dass offenbar eine täglich mehrmalige, regelmässige Applikation zum klinischen Erfolg notwendig ist. Interferon selbst ist weder bei systemischer noch lokaler Anwendung toxisch. Jedenfalls wurden bis heute erst in einer Arbeit toxische Effekte beschrieben [7].

Bei den chemischen Inducern bildet die Toxizität und die Tatsache, dass bei mehrmaliger, kurz aufeinanderfolgender Anwendung keine erneute Interferoninduktion mehr eintritt, das Haupthindernis.

Die klinische Anwendung des Interferonsystems wird auch durch zwei weitere Faktoren limitiert.

Der erste ist der klinische Verlauf der akuten Viruskrankheiten. Die klinisch sicher erkennbaren Symptome sind zeitlich zur Virusvermehrung verschoben. Die Virusvermehrung selbst ruft keine deutlichen Symptome hervor, sondern erst die darauffolgende Zellschädigung. Selbst eine früh beginnende Therapie setzt erst sehr spät in der Phase der Virusvermehrung ein.

Der zweite Grund liegt am Interferonsystem selbst. Interferon kann eine schon vorhandene Zellschädigung nicht rückgängig machen.

Zieht man diese beiden Faktoren gemeinsam in Betracht, so ergibt sich daraus die Folgerung, dass Interferon kein Wunderheilmittel sein kann. Andererseits lassen sich mit dem Interferon in bestimmten Situationen Erfolge erzielen. Als sinnvoll erscheint vor allem die prophylaktische Anwendung von Interferon bei Infektionsgefahr durch Viren, gegen die eine Impfung aus zeitlichen oder anderen Gründen nicht möglich ist.

Zusammenfassung

Interferone sind Proteine mit Antivirusswirkung. Es werden einige Grundlagen der Induktion und Wirkung von Interferon dargestellt. Zur klinischen Anwendung wird Interferon *in vitro* produziert und lokal oder systemisch appliziert. Das zweite Verfahren basiert auf der Stimulation des endogenen Interferonsystems durch chemische oder virale Induktoren. Die bisher mit Interferontherapie erzielten Resultate sind eher entmutigend. Sowohl aus theoretischen Überlegungen wie auch aufgrund durchgeführter Versuche erscheint hingegen der prophylaktische Einsatz von Interferon noch am ehesten erfolgversprechend.

Résumé

L'interféron est une protéine avec effet antiviral.

L'induction, le mode d'action et les problèmes d'une application clinique de cette substance sont discutés. L'interféron exogène produit *in vitro* et la stimulation dans l'organisme avec des substances inductrices (interféron endogène) ont donné des résultats plutôt décourageants. L'interféron pourrait être utile en cas de prophylaxie des infections virales contre lesquelles un vaccin n'est pas disponible.

Riassunto

L'interferone è una proteina con effetto antivirale.

Si descrive l'induzione, il modo d'azione e i problemi di una applicazione clinica di questa sostanza.

L'interferone esogeno prodotto *in vitro* e la stimolazione nell'organismo con delle sostanze induttrici (interferone endogeno) hanno dato dei risultati piuttosto scoraggianti.

L'interferone potrà essere utile in caso di profilassi delle infezioni virali contro le quali non è disponibile un vaccino.

Summary

Interferons are antiviral proteins. Some basic facts on interferon induction and effect are described. Interferon for clinical application is produced *in vitro* and applied either systemically or locally. The second concept is based on the stimulation of endogenous interferon by either chemical or viral inducers. Therapeutical results obtained up to now are rather discouraging, but prophylactic use of interferon seems to be promising, both from theoretical considerations and data in the literature.

Literatur

- [1] Bibrack B.: *Kleintierpraxis* 20 (8), 256-263 (1975). - [2] Brailovsky C. et Chany C.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 264, 2634-2637 (1965). - [3] Desmyter J. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 59, 69-76 (1968). - [4] Gazdan A.F. et al.: *Nature New Biology* 245, 77-78 (1973). - [5] Glasgow L.A.: *J. Bacteriol.* 91, 2185-2191 (1966). - [6] Gresser I. and Bourali-Maury C.: *Nature New Biology* 236, 78-79 (1972). - [7] Gresser I. et al.: *Nature* 258, 76-78 (1975). - [8] Imanishi J. et al.: *Acta Virol.* 19, 52-58 (1975). - [9] Isaacs A. and Lindenmann J.: *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* 147, 258-267 (1957). - [10] Knight E.: *Abstr. of 75th Annual Meeting, American Soc. Microbiol. N.Y.* 270 (1975). - [11] Lindahl-Magnusson P. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* 138, 1044-1050 (1971). - [12] Marcus Ph. I. et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 72, 182-186 (1975). - [13] McVicar J.W. et al.: *Canad. J. Comparat. Med.* 37, 362-368 (1973). - [14] Merigan T.C. in: *Interferons and interferon inducers*, Ed. N.B. Finter. North-Holland Publ. Co., Amsterdam (1973) 45-72. - [15] Merigan T.C. in: *Interferons and interferon inducers*, Ed. N.B. Finter. North-Holland Publ. Co., Amsterdam (1973) 251-262. - [16] Merigan T.C. et al.: *The Lancet* I 7803, 563-567 (1973). - [17] Peterhans E. et al.: *Res. Vet. Sci.* 20, 99-100 (1976). - [18] Samuel C.E. and Joklik W.K.: *Virology* 58, 476-491 (1974). - [19] Theil K.W. et al.: *P.S.E.B.M.* 137, 1176-1179 (1971). - [20] Todd J.D. et al.: *J.A.V.M.A.* 159, 1370-1374 (1971). - [21] Trueblood M.S. and Manjara J.: *Cornell Vet.* 62, 3-12 (1972). - [22] Vengris V.E. and Maré C.J.: *Avian Diseases* 17, 758-767 (1973). - [23] Wooley R.E. et al.: *Am. J. Vet. Res.* 35, 1217-1219 (1974). - [24] Wright L.L. and Lukert P.D.: *Abstr. of 75th Annual Meeting, American Soc. Microbiol. N.Y.* 5 (1975).