

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Greifswald  
(Direktor: Prof. K. HERZBERG).

## Über Viruskrankheiten in der Dermatologie\*.

Von

KURT HERZBERG.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. April 1949.)

Die Dermatologie ist ein dankbares Arbeitsgebiet für die Virusforschung, ein Gebiet, das uns wesentliche Aufschlüsse über die Virusarten und ihr Verhalten in der Zelle gebracht hat. Es braucht nur an LIPSCHÜTZ erinnert zu werden, dessen Name den Dermatologen gut bekannt ist und der zwischen 1907 und 1930 wertvolle Arbeiten und Referate über die „Chlamydozoen-Strongyloplasma“ veröffentlicht hat. Doch möchte ich historischer vorgehen. Die ersten Beobachtungen, die hier zu nennen sind, fallen schon in das Jahr 1841. Damals beschrieben HENDERSON und PATTERSON beim Molluscum contagiosum Gebilde, die sie Molluscumkörperchen nannten. RIVOLTA und BOLLINGER sahen 1865 bzw. 1873 in der Stachelzellschicht von Geflügelpocken große Körperchen, die später den Namen RIVOLTA-BOLLINGERSche Körperchen erhielten. In gleicher Weise wurden 1892 von GUARNIERI bei Pocken charakteristische Zelleinschlüsse gesehen, 1903 von NEGRI bei der Tollwut und 1907 von v. PROWAZEK und HALBERSTÄDTER beim Trachom. v. PROWAZEK hat diese histologisch festgestellten Zellveränderungen, welche so spezifisch schienen, daß sie die Diagnose der betreffenden Krankheit ermöglichten, als Chlamydozoa (Manteltierchen) bezeichnet. Er vermutete in ihnen Erreger, die zwischen Bakterien und Protozoen stehen sollten, nahm aber für das Trachom schon an, daß nur die bei der Giemsa-Färbung distinkt rot gefärbten Körnchen, die in der amorphen blauen Einschlußmasse liegen, die Erreger seien. Die Beurteilung der Chlamydozoen durch andere Autoren fiel aber unterschiedlich aus. Einige hielten sie für Protozoen (z. B. für Coccidien), andere sahen in ihnen nur Reaktionsprodukte der Zelle und wieder andere Erregerkolonien mit Zellabscheidungen. An die Möglichkeit, daß der „Mantel“ auch Produkt des Virus sein könne, ist kaum gedacht worden, und doch liegt es nahe, für eine solche Auffassung Befunde wie die Bildung komplementbindender Substanzen, die nicht das Virus selbst sind, heranzuziehen. Träfe dies zu, dann hätte sich das Virus seine Umhüllung selbst gebildet. Im anderen Falle besteht DOERRS Beanstandung zu

\* Vortrag vor den Berliner Dermatologischen Gesellschaften am 9. 3. 49.

Recht, daß die Bezeichnung „Manteltiere“ ohnehin verfehlt sei, nämlich dann, wenn die Hüllsubstanz von den Wirtszellen produziert worden ist. Der Wechsel der Auffassung über die Chlamydozoen war eine Folge der Beobachtung, daß die Erreger dieser Krankheiten viel kleiner sein mußten als die histologisch gesehenen Gebilde. Die wesentlichsten Entdeckungen, die zu dieser Erkenntnis führten, waren einerseits die positiven Filtrationsversuche, andererseits die Sichtbarmachung des Erregers der Geflügelpocke durch BORRELL 1904 (BORRELLSche Körperchen), der echten Pocken durch PASCHEN 1907 (PASCHENSche Körperchen) und des Molluscum contagiosum durch LIPSCHÜTZ 1907. LIPSCHÜTZ nannte die von ihm gesehenen kleinsten Körperchen, die in der Größe mit den von BORRELL und PASCHEN gesehenen übereinstimmten, *Strongyloplasmen*, und LIPSCHÜTZ erweiterte die Lehre von den Chlamydozoen v. PROWAZEKs durch die Hinzunahme des Strongyloplasmenbegriffs. Er vermutete ebenso wie andere Autoren (PASCHEN), daß die „Strongyloplasmen“ die eigentlichen Erreger sein müßten. In der Fortführung dieses Gedankenganges war er aber weniger glücklich, denn er versuchte bei den Virusarten eine Trennung vorzunehmen zwischen solchen, bei denen man mikroskopisch sichtbare Erreger (Strongyloplasmen) oder sichtbare histologische Erscheinungen (Chlamydozoen) nachweisen konnte und andererseits solchen, die keine derartigen Befunde lieferten und die er als „Gruppe der mikroskopisch unsichtbaren filtrierbaren Infektionserreger“ bezeichnete. LIPSCHÜTZ würde auf Grund dieser Trennung die Grippe unter die „unsichtbaren“ gerechnet haben, da sich bei ihr zu seiner Zeit weder „Chlamydozoen“ noch „Strongyloplasmen“ nachweisen ließen. Heute ist der Erreger der Grippe elektronenoptisch sichtbar gemacht. Der Einteilungsvorschlag von LIPSCHÜTZ war also von der Unvollkommenheit der technischen Untersuchungsmethoden abhängig und konnte durch eine Verbesserung jederzeit erschüttert werden.

Als man die Natur der „Chlamydozoen“ besser kennenlernte, gab man diesen Namen auf und sprach statt dessen von *Einschlußkörperchen*, und an die Stelle der Strongyloplasmen von LIPSCHÜTZ trat auf Vorschlag von v. PROWAZEK die Bezeichnung *Elementarkörperchen*. ERICH HOFFMANN empfahl, an Stelle von Elementarkörperchen von „Körnlingen“ zu sprechen. Es ist aber im deutschen Schrifttum bei dem Namen Elementarkörperchen geblieben.

Der Mikroskopiker muß noch den Begriff der LINDNERSchen *Initialkörper* kennen. Diese sind von LINDNER sowohl im Plasma von Trachomzellen wie auch im freien Gesichtsfeld beschrieben worden. Die Initialkörperchen sind größer als die Elementarkörperchen; sie bestehen aus einer stark basophilen Substanz, färben sich also nach GIEMSA blau. Manche Autoren nehmen an, daß Initialkörper im Zellplasma aus

eingedrungenen Elementarkörperchen hervorgehen und daß die Initialkörperchen sich zuerst vergrößern, dann in Teilstücke zerfallen und von da ab wieder der Ausgang für die Elementarkörperchenbildung werden. Die LINDNERSchen Initialkörperchen sind aber in ihrem Aufbau noch anderen Deutungen zugänglich und mikroskopisch noch nicht so geklärt, als daß man über sie Abschließendes sagen könnte. Ähnliche Gebilde wurden bei Erkrankungen wie dem venerischen Lymphogranulom, der Mäusebronchopneumonie von GÖNNEBT sowie der Ornithose gefunden, die vielleicht zusammen mit dem Trachom zu *einer* Krankheitsgruppe gehören.

Aus der Kenntnis der Viruskrankheiten und ihrer Erreger entwickelten sich im Laufe der Zeit eine Reihe von *Einteilungsversuchen*, die zum Teil wieder auf LIPSCHÜTZ zurückgehen. Er unterschied bei den Virusarten: a) lokalisierte epidermale, b) dermatrope, c) dermoneurotrope, d) neurotrope und e) organotrope Erreger, sowie f) akute allgemeine Infektionen.

In Lehrbüchern und Leitfäden über *Viruskrankheiten* hat man a) exanthematische, b) vesiculöse, c) pustulöse, d) septicämische, e) Organerkrankungen sowie Erkrankungen f) der Atemwege und g) des Nervensystems unterschieden.

Die Einteilung erfolgte also einmal, bei LIPSCHÜTZ, nach der Ansiedlung der Erreger in einem bestimmten Gewebe (nach Tropien), das andere Mal nach *Krankheitserscheinungen*. Es befriedigt aber nicht, Pocken oder Zoster in einem Kapitel mit der Überschrift „Pustulöse Krankheiten“ zu finden, wenn man weiß, daß das Pockenvirus in fast alle Organe eindringt und der Zoster gleichzeitig eine Erkrankung der Haut und eines Teiles des Nervensystems ist. Es wäre besser, die Pocken unter den „Allgemeinerkrankungen“ und den Zoster als „dermoneurotrope Erkrankung“ aufzuführen. Aber allen Möglichkeiten der Ausbreitung und der Auswirkung der Virusarten in Körpergeweben wird man kaum gerecht werden können und so betrachtet man es zunächst als ausreichend, wenn die Einteilung, trotz der offenkundigen Unzulänglichkeiten, eine Orientierungsmöglichkeit bietet. Erwähnt sei noch der Versuch von RUSKA, eine Ordnung rein von morphologischen Gesichtspunkten, insbesondere solchen, die mit dem Elektronenmikroskop gewonnen wurden, vorzunehmen. Auch diese Einteilung ist erst ein Anfang, da für mehrere Virusarten die Gestalt der Erreger nicht bekannt ist.

Betrachtet man die uns interessierenden *dermotropen Virusarten*, so ergeben sich weitere Einteilungsmöglichkeiten. Eine *Gruppierung nach der Größe* würde zu keinem Erfolg führen, denn mehrere dermatrope Virusarten haben einen Durchmesser von 150—200  $\mu$ . Sieht man sich aber die Erreger in ihrer Auswirkung auf die Zelle an, so könnte zwischen

*zellzerstörenden* und *zellproliferierenden* unterteilt werden. Zu den zellzerstörenden würden die Erreger des Herpes simplex, der Varicellen, des Zoster, der Ektromelie und der Maul- und Klauenseuche gehören, zu den zellproliferierenden das Virus des Molluscum contagiosum, des Kaninchenfibroms, des Larynx Papilloms und der Warzen. Bei Pocken und Herpes simplex gehen Zerstörung und Proliferation (Epitheliose) nebeneinander her.

LIPSCHÜTZ hat eine Einteilung *nach der Lagerung der Einschlusskörper* vorgenommen. Er fand sie einmal *im Plasma* und bezeichnete diese als *Cytoookongruppe*. Hierzu rechnete er Molluscum contagiosum, Trachom, Geflügelpocken, Schafpocken und Schweinepest. Zu den Krankheiten mit Einschlüssen in den *Kernen* (*Karyookon*) gehören nach LIPSCHÜTZ der Herpes simplex, die Varicellen, der Zoster, die Verruca, das Spitzenkondylom. Aber auch hier ergeben sich Zwischenstellungen, denn bei den Pocken und beim Larynxpapillom fand LIPSCHÜTZ Einschlüsse sowohl im Plasma wie auch im Kern. Er nannte sie Cytokaryookongruppe. Diese Einteilung hat zwar ein gewisses mikroskopisches oder auch zellpathologisches Interesse. Es läßt sich aber nichts dafür anführen, daß sie eine Bereicherung für die Klinik der Viruskrankheiten böte. Einen anderen Einblick gewährt folgende Betrachtung. Einige dieser Erreger sind nur beim Menschen, andere nur im Tier zu finden. Primär menschenpathogene Virusarten sind das Molluscum contagiosum, der Herpes simplex, das Varicellen- und das Zostervirus, der Erreger des Larynxpapilloms und der Warzen; primär tierpathogenes Virus der Erreger der Maul- und Klauenseuche, der Tollwut, der Ektromelie, des Kaninchenfibroms. Einige der genannten Erreger sind nur menschenpathogen wie das Molluscum contagiosum-Virus und der Erreger der Varicellen und des Zoster (sofern man von der Vermehrungsmöglichkeit in *embryonalem* tierischem Gewebe absieht). Andere sind nur tierpathogen wie der Erreger der Ektromelie und vermutlich auch der des Kaninchenfibroms.

Mit diesen Betrachtungen sind Einteilungsversuche geschildert worden, die zwar bestimmte Eigentümlichkeiten der betreffenden Erreger beleuchten und zusammenfassen, die aber immer nur zu Teilerkenntnissen und nicht zu einem erfolgreichen *System* der Viruskrankheiten führen. Man steht andererseits erst im Beginn der Erforschung dieser Krankheitserreger und es scheint nicht ausgeschlossen, daß der eine oder andere Einteilungsversuch im Laufe der Jahre mehr wissenschaftliches Material erhält und dann eine bessere Systematik als bisher erlaubt.

1. Das erste Virus, dessen mikroskopische Darstellung gelang, war das der *Geflügelpocken*. BORRELL färbte es 1904 mit einer Carbofuchsinmethode. Man kennt von diesem Erreger Taubenstämme und Hühnerstämme. Sie führen beim Hahn zu warzenähnlichen Knoten am Kamm

und an den Kehllappen, bei Tauben zu polsterartigen Verdickungen der scarifizierten Brusthaut. An allen diesen Stellen läßt sich eine Proliferation und Zerstörung der Epithelzellen nachweisen. Im gefärbten Ausstrichpräparat findet man bei etwa 800facher Vergrößerung den Erreger in großer Zahl als sog. BORRELLSche Körperchen. Sie erscheinen gleichmäßig groß und fallen oft durch eine Haufenlagerung auf, die aber nicht wie bei Staphylokokken zu Traubenformen führt, sondern eher

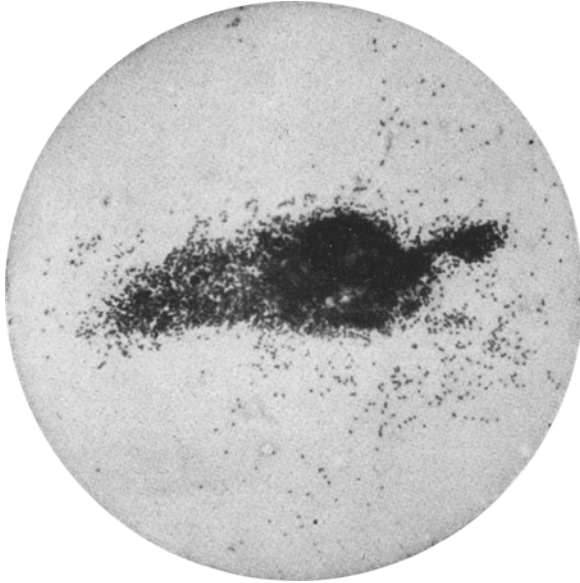


Abb. 1. Geflügelpockenvirus. Reichlich BORRELLSche Elementarkörperchen aus einem RIVOLTA-BOLLINGERSchen Einschlußkörperchen ausbrechend.

zu ringförmiger Lagerung. Der Durchmesser dieser Elementarkörperchen beträgt etwa 200  $\mu$ . Die Einschlüsse dieser Erkrankung heißen RIVOLTA-BOLLINGERSche Körperchen. In der wiedergegebenen Abbildung sieht man, wie aus einem solchen Einschluß eine große Zahl von Elementarkörperchen hervorbricht (Abb. 1).

2. Das zweite sichtbar gemachte und gleichzeitig das erste menschenpathogene Virus ist das der *Variola-Vaccine*. PASCHEN entdeckte den Erreger im Jahre 1907 mittels der Loefflerbeize-Carbofuchsin-Methode sowohl in Pockenpusteln wie auch in den Vaccinebläschen geimpfter Kinder. In beiden läßt er sich oft in großer Menge im Ausstrich färberisch darstellen. Bei weniger geeignetem Ausgangsmaterial mißlingt aber der Nachweis manchmal, und das war einer der Gründe, daß die von PASCHEN beschriebenen Körperchen erst etwa 1932 allgemein anerkannt wurden. PASCHEN hat bis dahin mit immer neuen

Befunden seine Auffassung verteidigt. Heute besteht kein Zweifel mehr, daß die PASCHENSchen Körperchen die Erreger der Pocken sind. Ihre Größe wird auf Grund der Filtrationsversuche durch Gradokolfilter, der Photographie im ultravioletten Licht und von Ausschleuderversuchen übereinstimmend auf etwa 175  $\mu$  beziffert. Neuere elektronenoptische Bilder haben eine Quaderform ergeben, bei der die längere Achse 310  $\mu$ , die kürzere 230  $\mu$  beträgt. Die Darstellung des Pockenvirus und des Geflügelpockenvirus gelingt mit der Viktoriablaufärbung unter Zusatz von 5% Citronensäure heute wesentlich leichter als mit der technisch schwierigeren Loefflerbeize-Carbolfuchsinfärbung. Die Voraussetzung für ein gutes Bild ist ein sauberer Ausstrich. In großer Zahl sind die Erreger z. B. in Impfbläschen vom 5. oder 6. Tag enthalten, wenn sie sich eben aus der Haut erheben und noch nicht eitrig geworden sind. Auch die Hornhaut eines mit Vaccinevirus geimpften Kaninchens ist 48 bis 72 Std nach der Impfung, wenn sich die Vaccinoceratitis auf ihrem Höhepunkt befindet, reich an Elementarkörperchen. Betrachtet man nach E. HOFFMANN ein gefärbtes Präparat im Dunkelfeld, so bekommt man die Elementarkörperchen auf dunklem Untergrund hell in der Komplementärfarbe aufleuchtend zu sehen „wie Sterne am Nachthimmel“. Der Vergleich erscheint statthaft, weil auch die Lagerung der Pocken-Elementarkörperchen etwas Charakteristisches hat und oftmals Figuren von Sternbildern erkennen läßt (s. Abb. 2). Die Körperchen sind nicht gleich groß, sondern lassen verschiedentlich etwas gestreckte Formen erkennen, die sich offenbar in der *Teilungsphase* befinden, da auch Doppelformen im Ausstrich zu sehen sind. So haben jedenfalls LIPSCHÜTZ, PASCHEN und ich Streckungs- und Doppelformen bei Pocken, Geflügelpocken, Molluscum contagiosum und anderen Erregern dieser Gruppe gedeutet.

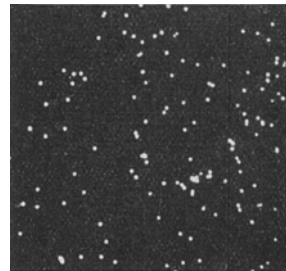


Abb. 2. Variola - Vaccine-Virus. PASCHENSche Elementarkörperchen im Leuchtbild (E. HOFFMANN).

Eine Infektion, die vielfach auf das Vaccine- bzw. Kuhpockenvirus zurückgeführt wird, ist der *Melkerknoten*. Wenn aber ein auf dem Gebiet des Impfwesens so erfahrener Praktiker und Wissenschaftler wie GROTH über die Ätiologie der Melkerknoten schrieb: „bisher läge kein einziger schlüssiger Beweis dafür vor, daß Melkerknoten etwas mit Vaccine zu tun haben“, so dürfte diese Auffassung manche Dermatologen überraschen. Lassen sich doch Publikationen nennen, die besagen, daß aus (angeblichen) Melkerknoten Vaccinevirus durch Tierimpfung nachgewiesen wurde. Die Erklärung für den Widerspruch findet man in dem Satze von GROTH, „daß es notwendig sei, wie es auch TRYB getan habe,

die Bezeichnung „Melkerknoten“ auf die knotigen Gebilde *subakuter* oder *chronischer* Entwicklung zu beschränken und nicht auf die schon klinisch und durch ihre *akute* Entwicklung als *vaccinal* zu erkennenden Efflorescenzen auszudehnen“. Es gibt also mit anderen Worten (mindestens) 2 verschiedene Formen von Ausschlägen, die von Rindern oder Schafen auf Melker übertragen werden können, typische Kuhpocken oder Schafpocken (s. die von STARK und Mitarbeitern beschriebene Epidemie) einerseits, bei denen sich das Vaccinevirus nachweisen ließ, und knotige Gebilde subakuten oder chronischen Verlaufs andererseits, die eine andere Ätiologie haben sollen. Für die zweite Auffassung werden die deutlichen klinischen und anatomischen Unterschiede, die zwischen Vaccinepusteln und Melkerknoten bestehen, angeführt. GROTH beschrieb selbst ausführlich einen solchen Fall von Melkerknoten, bei dem sich weder durch das Tierexperiment noch im Schnitt Anhaltspunkte dafür gewinnen ließen, daß die Erkrankung durch den Vaccineerreger hervorgerufen war. Auch führte bemerkenswerterweise die gute Immunität der Kranken gegen Pocken nicht zu einem schnellen Rückgang der Melkerknoten.

Es wird aber noch erwo-gen, ob nicht beim Melkerknoten ursprünglich eine vaccinale Erkrankung vorgelegen habe, die nun in ein chronisches Stadium übergegangen sei und bei der man den günstigen Zeitpunkt des Virusnachweises verpaßt habe. Auch an eine „Para“-Vaccine, d. h. einen pathologischen Prozeß durch einen zweiten Erreger, der neben dem Vaccinevirus in der Vaccine vorkommen soll (v. PIRQUET), ist gedacht worden. Die Ätiologie der Melkerknoten ist daher noch unklar und sollte bei möglichst frischen Fällen darauf untersucht werden, ob Melkerknoten *von Anfang an* kein Vaccinevirus enthalten oder sich bei Melkern aus einwandfreier Vaccine (mit Virusnachweis) allmählich in Melkerknoten (mit fehlendem Vaccinevirus) umwandeln.

3. Der Erreger des *Molluscum contagiosum* wurde im Jahre 1907 von LIPSCHÜTZ im mikroskopischen Präparat sichtbar gemacht und als „Strongyloplasma hominis“ bezeichnet. Heute trägt der Erreger den Namen Molluscum-Elementarkörperchen. Es handelt sich beim Molluscum bekanntlich um eine epitheliale Wucherung mit starker Hypertrophie der Stachelzellschicht, in welcher die Elementarkörperchen enthalten sind. Entfernt man ein Molluscum, streicht es auf Objektträger aus und färbt mit Viktoriablau, so sieht man im Ausstrich eine große Zahl von Elementarkörperchen (Abb. 3). Es gibt nur wenige Virus-erkrankungen, die so viele Erreger zur Darstellung bringen lassen wie das Molluscum contagiosum. Das ist einer der Gründe dafür, daß auch die Darstellung des Molluscumvirus im Schnitt gelungen ist. Die erfolgreiche Darstellung der Erreger im histologischen Schnitt wird sonst noch beim Trachom, der Mäusebronchopneumonie und bei der Geflügel-

pocke angegeben. Aber schon bei der Variolavaccine ist es sehr zweifelhaft, ob die im histologischen Schnitt dargestellten Gebilde, die Elementarkörperchen sein sollen, als solche aufgefaßt werden dürfen und nicht etwa Niederschläge von der Präparation (Fixation) her sind. Beim Molluscum ist aber der Nachweis der Elementarkörperchen zweifelsfrei geglückt, und zwar nach ERICH HOFFMANN besonders gut durch Färbung mit verdünnter Giemsalösung. Das Molluscum contagiosum ist weiterhin von Interesse, weil es eine Viruserkrankung ist, die zu einer *Wucherung* und nicht zu einer Zerstörung der Epithelzellen führt. Am Molluscum contagiosum ist ferner von GOODPASTURE und KING der Nachweis geführt worden, daß bei der Vermehrung der Elementarkör-

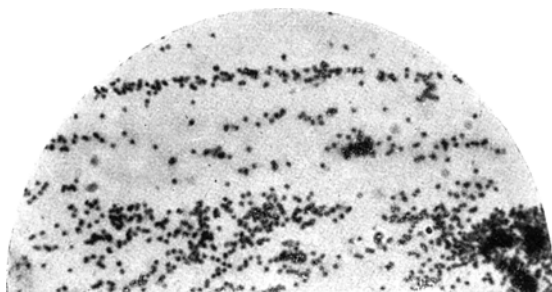


Abb. 3. Molluscum contagiosum-Virus.

perchen *keine Mitochondrien* oder andere morphologisch charakterisierbaren Zellbestandteile beteiligt sind. Diese Untersuchung ist von Bedeutung, weil sie mit einer sorgfältigen Technik gegenteilige Behauptungen, welche die Mitochondrien oder den Apparato reticulare von GOLGI als Entstehungsort der Elementarkörperchen bezeichnet hatten, widerlegt.

4. Die nächsten beiden Virusarten können zusammen besprochen werden, weil sie von klinischer Seite oft vergleichend betrachtet worden sind. Es handelt sich um *Varicellen* und *Zoster* (*Zona*). Der Erreger der Varicellen wurde im Jahre 1911 von BEAUREPAIRE DE ARAGÃO mikroskopisch dargestellt. PASCHEN färbte die Erreger im Jahre 1918 mit seiner Methode und 1934 konnten sie auch mit Viktoriablauf unter Zusatz von Citronensäure im Lichtmikroskop sichtbar gemacht werden. Das geeignete Ausgangsmaterial zur färberischen Darstellung sind ganz frisch aufgeschossene Varicellenbläschen, die man mit einer Kapillare ansticht. Mit dem gewonnenen Tröpfchen wird mit Hilfe eines Deckgläschens ein hauchdünner Ausstrich auf einem Objektträger gemacht. Färbt man<sup>1</sup> nebeneinander einen Varicellenausstrich und einen Vaccine-

<sup>1</sup> Über die nähere *Technik der Virusfärbung* s. K. HERZBERG: „Einteilung, Morphologie und Größenbestimmung der Virusarten“ im Handbuch der Viruskrankheiten, Bd. 1, S. 17. 1939. Verlag: G. Fischer, Jena und M. KAISER im Handbuch der Virusforschung von DOERR und HALLAUER, Bd. 1, S. 252. 1938. Verlag: Julius Springer, Wien.



ausstrich, so erkennt man, daß die Elementarkörperchen der Varicellen sehr viel kleiner und zarter gefärbt sind als die Pockenelementarkörperchen (Abb. 4 und 5). Der Größenunterschied war schon PASCHEN aufgefallen und die Möglichkeit der Differentialdiagnose von Varicellen und Pocken auf Grund von Ausstrichen mittels der Viktoriablaufärbung ist etwa vor 15 Jahren angegeben worden. Sie hat jetzt durch F. P. NAGLER und G. RAKE eine Bestätigung erhalten, die auf *elektronenoptischem* Wege die geringere Größe der Varicellenelementarkörperchen gegenüber den Pockenelementarkörperchen festgestellt haben und diesen Unterschied nun für die Differentialdiagnose mit Hilfe des Elektronenmikroskops vorschlagen. Bei der Anwendung des lichtmikroskopischen Verfahrens kommt aber außer der verschiedenen Größe von Pocken- und Windpockenvirus auch die geringere Farbstoffaufnahme der Varicellenelementarkörperchen gegenüber dem Pockenvirus als deutliches Unterscheidungsmerkmal in Frage. Der Erfolg der Färbung hängt von der Güte des Ausstrichmaterials ab. Nur ganz frische Bläschen mit *klarem* Gewebssaft sind geeignet.

Haben wir so auf der einen Seite die Möglichkeit einer Trennung von Pocken und Varicellen durch Vergleich ihrer Elementarkörperchen, so interessiert auf der anderen Seite die *Frage der verwandtschaftlichen Beziehung von Varicellen und Zoster*. Die Zostererreger sind als Elementarkörperchen 1934 von PASCHEN mit LOEFFLER-Beize-Carbol-fuchsin und kurze Zeit danach von mir mit der Viktoriablaufärbung dargestellt worden. Sie verhielten sich im mikroskopischen Bild bezüglich Größe und Farbstoffaufnahme wie das Varicellenvirus, vielleicht mit dem einen Unterschied, daß der Inhalt der Zosterbläschen mehr Detritus enthält als der der Varicellenbläschen. Färberisch könnte man aber eine Verschiedenheit der dargestellten Elementarkörperchen nicht feststellen. Seit den Untersuchungen, über die v. BOKAY berichtet hat, werden Varicellen und Zoster als nahe verwandt betrachtet. Von Zeit zu Zeit äußern sich einige Autoren gegen diese Auffassung. Aber es ist nicht widerlegt, daß man zwischen Varicellen und Zoster eine positive Komplementbindung feststellen kann und daß im Anschluß an Zostererkrankungen Erwachsener bei Kindern, die sich in der Umgebung befanden, Varicellen aufgetreten sind. Auch wird darauf hingewiesen, daß Menschen, die einen Zoster durchmachten, wenig Aussicht haben, an Varicellen zu erkranken. Umgekehrt ist jedoch beschrieben worden, daß trotz voraufgegangener Varicellenerkrankung Zosterausbrüche eintreten können. Man vermutet daher, daß der Zoster das stärker immunisierende Virus ist. Die Vermehrung des Zoster- und des Varicellenvirus in der Zelle bedarf noch weiterer Bearbeitung. Bisher hat man sich im wesentlichen mit dem Studium der Erreger in dem Blaseninhalt begnügt. Es sei aber auf die *histologischen* Untersuchungen hingewiesen,

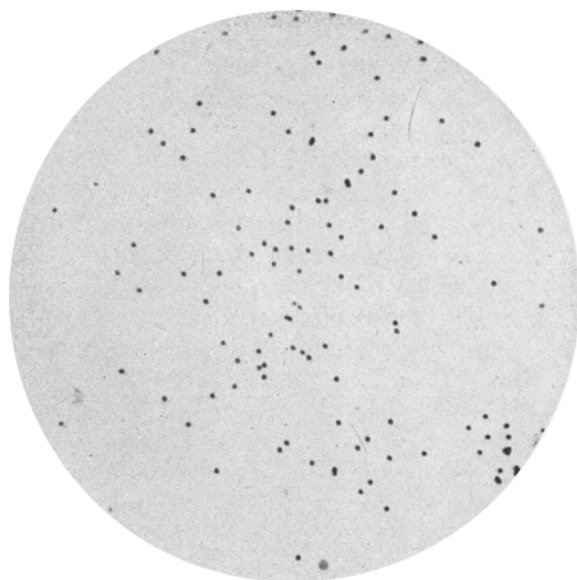


Abb. 4. Pockenvirus.

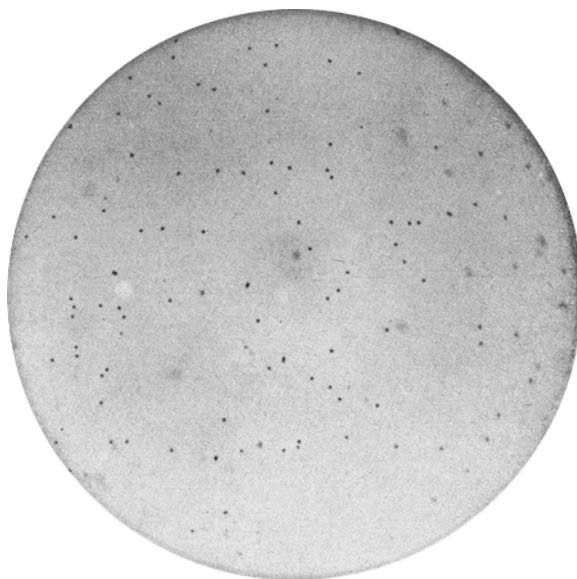


Abb. 5. Varicellenvirus.

die LIPSCHÜTZ bei beiden Erkrankungen durchgeführt hat und die ihn im Kern eosinophile Einschlußkörper erkennen ließen. Er rechnete

deshalb beide Erreger zu den kernständigen Virusarten (Karyoöikon-gruppe). Als Folge des Befalls der Zellen sieht man ferner eine starke Epitheldegeneration, die zu der „ballonierenden Degeneration“ der Retezellen von UNNA führt.

Ich habe bei der Besprechung des Zostervirus die Namensgebung „*Herpes*“ zoster vermieden, um nicht zu einer Verwechslung mit der Erkrankung *Herpes simplex* Anlaß zu geben, die ätiologisch vom Zoster völlig verschieden ist. Beim *Herpes simplex* ist ebenfalls ein etwa 150 m $\mu$  großes Virus dargestellt worden, dessen Färbung aber erst nach Vorbehandlung der Ausstriche mit Kaliumpermanganatlösung gelingt, wenn man das Viktoriablaupfahrenden anwendet. Mit anderen Färbemethoden ist der Erreger von TANIGUCHI, BORRELL, NICOLAU dargestellt worden und hier bedarf eine gegenteilige Angabe von R. DOERR, der meint, daß die Färbung des Herpes-Virus bisher nur einmal beschrieben sei und damit fragwürdig wäre, einer Berichtigung. Es ist aber zuzugeben, daß die Färbung schwierig ist und in hohem Maße ein geeignetes Untersuchungsmaterial voraussetzt. Die experimentelle Keratitis herpetica des Kaninchens kommt hierfür in Frage. An den Hautbläschen mißlingt der Nachweis oft oder wird unsicher, weil der Bläscheninhalt schon durch Eintrocknungsvorgänge für Färbungszwecke untauglich wird. Erinnerung sei übrigens daran, daß die Übertragung des Herpes auch auf die Meerschweinchenpfote gelungen ist (GILDEMEISTER und HERZBERG). Bezüglich aller klinischen und experimentellen Ergebnisse sei auf das immer noch grundlegende Referat von R. DOERR im Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten aus dem Jahre 1925, Bd. 15 und 16 hingewiesen sowie auf die neuere Darstellung von R. DOERR und E. BERGER im Handbuch von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, Bd. 8, S. 1415. Eine Trennung von *Herpes simplex* und *Herpes progenitalis* auf Grund angeblich verschiedener Kerneinschlüsse, die LIPSCHÜTZ als Alpha-Körperchen und als Beta-Körperchen bezeichnete, hat sich nicht als berechtigt erwiesen. Auch der *Herpes progenitalis* wird durch das *Herpes simplex*-Virus hervorgerufen, hat also ätiologisch dieselbe Ursache wie die Herpesbläschen des Gesichtes.

Die *Herpes simplex*-Eruption ist unverändert eine der interessantesten Virusmanifestationen des Menschen. Es ist noch immer ungeklärt, auf welche Weise das in der Zelle ruhende Virus durch Anlässe so verschiedener Art wie fette Speisen, Ekel, Fiebertherapie, Menstruation usw. derart „aktiviert“ wird, daß die bis dahin anzunehmende Symbiose zwischen Zelle und Virus gestört ist und die Schädigung der Zellen zum Ausbruch des Herpesbläschens führt. Auch die rasch schwindende Immunität ist für eine echte Virusinfektion etwas Besonderes. Vielleicht hängt dies beim Menschen damit zusammen, daß bei ihm der *Herpes simplex* in der Regel ein örtlich begrenztes Leiden ist, das nicht

zu einem Durchreagieren größerer Zellbezirke und entsprechender Immunkörperbildung führt. Beim herpesinfizierten Tier, insbesondere dem Kaninchen, liegen die Verhältnisse bekanntlich anders.

Für den Menschen sind noch jene Beobachtungen interessant und praktisch von einer gewissen Bedeutung, die Beziehungen zwischen Herpes und Pocken haben erkennen lassen, unabhängig davon, ob man diese als Immunität oder künstlich erzeugte Resistenz auffaßt. Auf einer Kaninchenhornhaut, die eine Herpesinfektion durchgemacht hat, geht eine nachfolgende Pockeninfektion zahlenmäßig viel schlechter an als auf einem Normalkaninchenauge, während eine pockenimmune Kaninchenhornhaut gegen eine nachfolgende Herpesinfektion nicht geschützt ist. Wohl läßt sich aber an dem *pockenimmunen Meerschweinchen-Metatarsus* eine deutliche Refraktärität gegenüber einer Herpesinfektion nachweisen. Diese Versuche von GILDEMEISTER und HERZBERG aus dem Jahre 1925 wurden von FREUND und HEYMANN und von ST. ZURUKZOGLU bestätigt und erweitert, und sie sind Anlaß gewesen, den so hartnäckig rezidivierenden Herpes facialis oder progenitalis mit Kuhpockenimpfungen zu behandeln. ABRAHAM, DAVIS, FREUND, GÖRL und VOIGT, KEINING, VOIGT u. a. haben mit diesem Verfahren Erfolge gehabt und es erscheint daher angebracht, die Aufmerksamkeit wieder darauf zu lenken.

Zahlreiche, vorwiegend an der Haut ablaufende Erkrankungen, haben wegen der Größe ihrer Erreger die Möglichkeit geboten, den *Vermehrungsvorgang der Virusarten* in den Zellen zu untersuchen. Als Studienobjekt diente allerdings nicht immer die Haut, sondern auch andere Gewebe, z. B. embryonale, die wegen ihrer Zartheit und leichten Beschaffungsmöglichkeit geeigneter waren. Diese Untersuchungen haben zu der bemerkenswerten und keineswegs vorauszusehenden Feststellung geführt, daß fast jede Virusart eine anders geartete Vermehrung erfährt und daß die Auseinandersetzung zwischen Zelle und Virus in jedem Falle etwas Charakteristisches erkennen läßt. Bei dem Pockenerreger, dessen Vermehrung in Embryonalzellen des bebrüteten Hühnchens untersucht wurde, läßt sich eine gleichmäßige Vermehrung der Elementarkörperchen in der Zelle feststellen, die vorwiegend oder ausschließlich im Plasma erfolgt (Abb. 6). In späteren Stadien kommt es zu Verklumpungen der Elementarkörperchen, die zu Gebilden führen, welche sich im histologischen Schnitt darstellen lassen und als GUARNIERI-Körperchen angesprochen worden sind. Es ist wahrscheinlich, daß diese Deutung zutrifft, so daß hier die Entstehung der GUARNIERI-Körperchen aus einer Zusammenballung von Elementarkörperchen schrittweise verfolgt werden konnte. Außer den Elementarkörperchen ist eine besonders intensiv färbare Substanz an der Bildung dieser größeren rundlichen Gebilde beteiligt; sie kann sowohl von der Zelle

wie auch von den Elementarkörperchen stammen. Hiermit scheint der durch lange Jahre geführte Streit über die Natur der Einschlusskörper bei Pocken zu einem Ende gebracht zu sein. Er ist kein Sonderfall geblieben; auch bei anderen Einschlüssen, insbesondere beim *Molluscum contagiosum*, bei der Ektromelie usw. ist es heute zweifelsfrei erwiesen, daß sie zu einem großen Teil aus Elementarkörperchen bestehen.

Bei der Pockeneruption dürfte den Hautkliniker noch interessieren, daß sie eine der wenigen Virusinfektionen ist, die man therapeutisch beeinflussen kann, und zwar durch eine kombinierte Farbstoff-Licht-

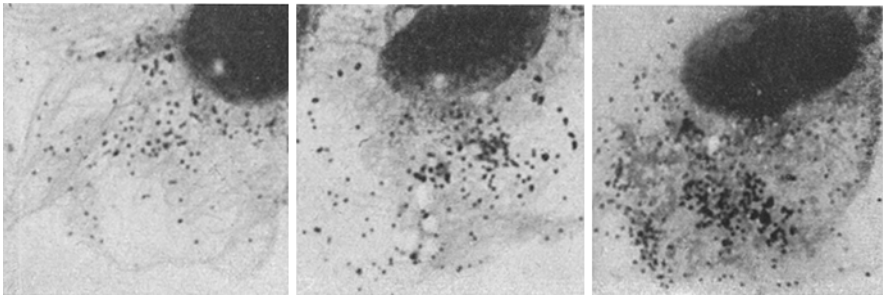


Abb. 6. Pockenelementarkörperchen. Vermehrungsvorgang in der Zelle.

behandlung. Diese Untersuchungen gehen zurück auf die photodynamischen Versuche von TAPPINER und JODLBAUER. Ich habe später (1931) das Pockenvirus zunächst im Reagensglasversuch durch 1:1 Mill. verdünntes Methylenblau und Lichtenergie in 60 sec abtöten können, durch Acridinorgane noch in der Verdünnung 1:50 Mill. bei 1 Std Belichtung. Auch andere Virusarten haben sich in Versuchen von TODD und PERDRAU (1933) als photodynamisch zerstörbar erwiesen (Poliomyelitis, Herpes, Ektromelie, Staupe). Kaninchen, die ich cutan mit Pockenlymphe impfte, bekamen keine Pusteln, wenn sie intravenös mit Methylenblau gespritzt worden waren und die geimpfte Stelle eine halbe Stunde mit Sonnenlicht bestrahlt wurde. Diese zunächst verheißungsvoll erscheinenden Versuche sind nicht fortgesetzt worden, weil sich die Wirkung nur an Körperstellen erzielen ließ, die der Bestrahlung zugänglich sind und weil die angewandten Farbstoffe im Körper entweder schnell in die wirkungslose Leukobase umgewandelt wurden oder, wie Acridine, unter dem Einfluß des Lichts zu Hautsensibilisierungen und lokalisierten Zerstörungen in der Kaninchenhaut führten. Ich halte es aber für möglich, daß hier noch therapeutische Aussichten vorhanden sind, falls es beispielsweise gelingt, das Verfahren bei lokalisierten Viruskrankheiten der Haut als örtliche kombinierte Behandlung von Farbstoff und Lichtenergie anzuwenden.

Einen ganz anderen Vermehrungsvorgang eines Virus hat uns die Untersuchung der *Kanarienspocke* gelehrt. Bei dieser verläuft die Vermehrung über eine Blasenbildung im Plasma der befallenen Zelle. Man sieht zunächst eine kleine Aufhellung („Vacuole“), in der frühzeitig Elementarkörperchen durch Viktoriablaufärbung gut darstellbar werden (Abb. 7). Unter Vermehrung der Elementarkörperchen vergrößert sich die Blase mehr und mehr, führt zu einer hydropischen Quellung der ganzen Zelle derart, daß der Zellkern an die Zellwand gedrückt wird, bis schließlich das Plasma fast ganz von einem Konvolut von Blasen eingenommen wird. Platzt schließlich die Zelle, so fließt der Blaseninhalt mit den Elementarkörperchen nach außen ab und hinterläßt dabei eine färberisch gut darstellbare Tröpfchenspur, die von Elementarkörperchen unsäumt ist (Abb. 8). Auch die Kanarienspocke führt zu Zelleinschlüssen, die histologisch in großer Zahl darstellbar sind und bei größeren Gebilden eine deutliche Körnelung erkennen lassen (F. M. BURNET).

Eine ausgesprochene Erkrankung der Epithelien der Haut, des Darmes und der Drüsen ist eine Mäuse-Virusinfektion, die *Ektromelie*. Sie verursacht an den Pfoten von Mäusen Blasenbildungen, später tiefgreifende Zerstörungen, die zum Verlust der Pfote führen können, wenn nicht das Tier vorher einer Virämie erlegen ist. Das histologisch Interessante dieser Virusinfektion besteht in den Zelleinschlüssen, die man oft in größerer Zahl im Plasma der Hautepithelien findet und die histologisch schön mit der Malloryfärbung dargestellt werden können. Bei der Viktoriablaufärbung machen sie einen eigentümlich glasig gelatinösen Eindruck, der zunächst keine besondere Struktur erkennen läßt (Abb. 9). Aber auch hier kann durch Aufhellungsverfahren

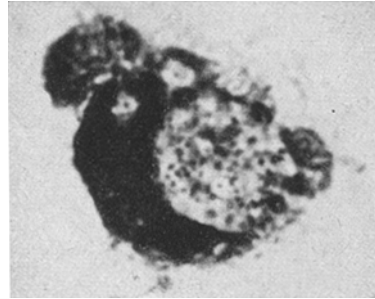


Abb. 7. Kanarienspockenvirus. Histiocyt mit virushaltiger Vacuole.

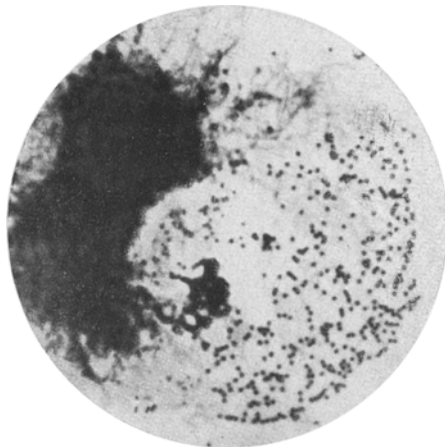


Abb. 8. Kanarienspockenvirus. Histiocyt mit geplatzter Vacuole.

erlegen ist. Das histologisch Interessante dieser Virusinfektion besteht in den Zelleinschlüssen, die man oft in größerer Zahl im Plasma der Hautepithelien findet und die histologisch schön mit der Malloryfärbung dargestellt werden können. Bei der Viktoriablaufärbung machen sie einen eigentümlich glasig gelatinösen Eindruck, der zunächst keine besondere Struktur erkennen läßt (Abb. 9). Aber auch hier kann durch Aufhellungsverfahren

nachgewiesen werden, daß im Innern der Einschlüsse Elementarkörperchen enthalten sind. BARNARD hat dies mikturgisch gezeigt und im ultravioletten Licht photographieren können. Die Vermehrung des Virus verläuft übrigens nur zu einem Teil über diese Einschlüsse, zum anderen ist sie unabhängig davon, so daß also der Einschluß nicht etwa eine notwendige Folge oder Voraussetzung der Virusvermehrung ist. Die Einschlußkörperchenbildung hängt vielmehr von der Art der befallenen Zelle ab.

Dieses Ektromelievirus verdient deshalb Beachtung, weil manche der heute käuflichen weißen Mäuse mit ihm infiziert sind. Die Mäuse

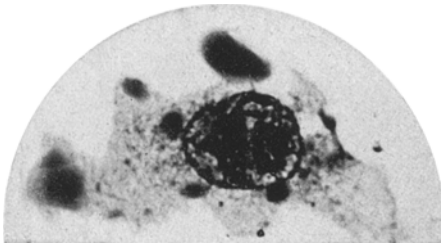


Abb. 9.  
Ektromelie. Epithelzelle mit 7 Einschlußkörperchen.  
Keine Elementarkörperchendarstellung.

brauchen äußerlich keine Krankheitsmerkmale zu zeigen, obwohl sie das Virus beherbergen. Erst bei bestimmten Schädigungen treten sichtbare Veränderungen ein, z. B. trockene blutige Stellen am Schwanz. Man kann das Vorhandensein einer Ektromelieinfektion dadurch feststellen, daß man 3—4 Tiere tötet, ihre Lungen entnimmt

und diese als 10%ige Aufschwemmung im Ätherrausch nach dem Verfahren von SHOPE auf neue Mäuse überimpft und in dieser Weise nochmals 2 oder 3 Passagen folgen läßt. Daß Ektromelievirus wird auf diese Weise „aktiviert“ und führt zu einer Pneumonie. Zerreibt man dann eine solche pneumonisch veränderte Lunge mit 3 cm<sup>3</sup> TYRODE-Lösung und spritzt eine geringe Menge intracutan-subcutan in die Fußsohle der Maus (Kanüle 20), so bekommt die Maus dort die charakteristische Schwellung und Blasenbildung, sofern die Pneumonie durch das Ektromelievirus verursacht war. In der Blasenflüssigkeit und im Lungentupfpräparat werden mit der Viktoriablaufärbung massenhaft Elementarkörperchen sichtbar.

Als letzten Vermehrungsvorgang möchte ich den des *Kaninchenfibroms* von SHOPE zeigen, weil es sich bei dem Virus, das diese Erkrankung hervorruft, um einen *zellproliferierenden* Erreger handelt. Er führt in der Kaninchenhaut in 8—12 Tagen zu etwa kirschgroßen Wucherungen, die aus Fibroblasten bestehen. PASCHEN hat als Erster in diesem Fibrom Elementarkörperchen von der Größe des Pockenvirus nachgewiesen. Ich habe im Anschluß daran den Vermehrungsvorgang des Virus in den Fibromzellen zusammen mit THELEN und WEDEMANN untersucht. Die Infektion läuft im Plasma der Zellen ab und führt bei zahlreichen Fibroblasten zu jener starken Auftreibung, welche die

Wucherung charakterisiert (Abb. 10). Das Bemerkenswerte war aber, daß daneben viele Fibroblasten gefunden wurden, die kein Virus enthielten. Es kommt auch bei der Vermehrung dieses Erregers zur Abscheidung einer besonderen Masse in der Zelle, die in gefärbtem Zustand eine wolkige Beschaffenheit zeigt. Man möge sich hierbei daran erinnern, daß das Kaninchenfibrom Ähnlichkeiten mit dem Kaninchenmyxom zeigt. Bei der Untersuchung des Kaninchenfibroms schrieb PASCHEN bezüglich der

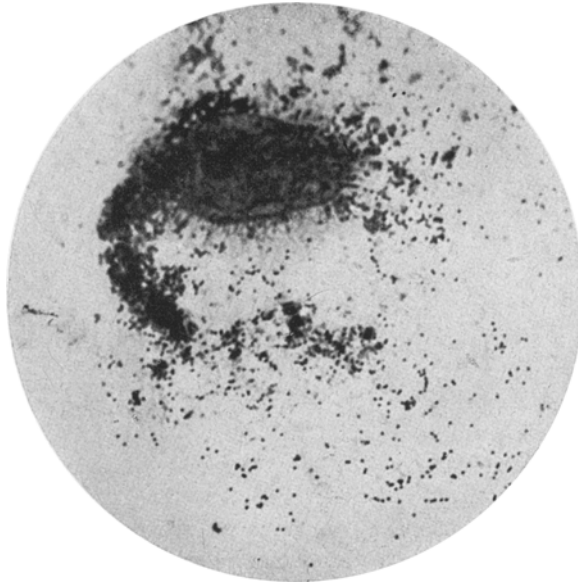


Abb. 10. Kaninchenfibromvirus. Fibromzelle mit reichlich Elementarkörperchen.

Anerkennung von Elementarkörperchen in gefärbten Präparaten, „daß gerade diese Untersuchungsmethode, bei der man es mit einem zellreichen Material zu tun habe, schärfste Selbstkritik erfordere“. Diese Warnung ist nicht überall gehört worden, denn es sind späterhin mehrfach Abbildungen über angebliche Tumorerreger, z. B. beim Carcinom und in Carcinomfiltraten, veröffentlicht worden, die sich schon durch den Vergleich mit einem einwandfrei gefärbten Elementarkörperchenausstrich als unspezifischer Detritus erwiesen hätten.

Zu den Viruskrankheiten der Haut, welche eine Proliferation der Zellen zur Folge haben, gehören wahrscheinlich die *Verucae vulgares et planae*, die *Spitzenkondylome* und die *Larynxpapillome*. Bei den Warzen handelt es sich um eine Proliferation des Stratum corneum und Stratum spinosum. Die Übertragbarkeit der Warzen auf eine andere Hautstelle ist mehrfach, zum Teil zufällig, zum Teil experimentell, erwiesen worden.



Der Versuch, in dem Zellmaterial Erreger mikroskopisch nachzuweisen, ist bisher nicht geglückt. Das gleiche gilt für die Spitzenkondylome und Papillome des Larynx des Menschen. Mit dem Spitzenkondylom sollen Übertragungen beim Menschen mit BERKEFELD- und CHAMBERLAND-Filtraten gelungen sein. Tiere haben sich als nicht empfänglich erwiesen. Manche Autoren vermuten, daß der Erreger des Spitzenkondyloms mit dem Verrucaerreger identisch sei. Die Versuche werden durch die lange Inkubationszeit, die 2—6 Monate beträgt, und die Tatsache, daß ein Versuchstier nicht zur Verfügung steht, erschwert oder unmöglich gemacht. Auch bezüglich des Larynx-Papilloms, dessen Übertragbarkeit von der Schleimhaut des Menschen auf die menschliche Haut von ULLMANN beschrieben worden ist, hat man die gleichen Schwierigkeiten zu überwinden. So gilt für diese 3 Erkrankungen *zusammenfassend*, daß man sie für Viruskrankheiten hält, daß aber die Sichtbarmachung der Erreger bisher nicht gelungen ist.

Zu den Viruskrankheiten mit noch nicht dargestellten Erregern gehören vielleicht auch der *Pemphigus vulgaris* und die *Dermatitis herpetiformis* (DUHRING). Durch die Versuche von URBACH und WOLFRAM ist Ihnen bekannt, daß sich beim Kaninchen nach intracerebraler Impfung mit Pemphigus-Blaseninhalt eine Meningo-Encephalitis entwickeln kann. Sie soll in Passagen übertragbar sein. Diese Feststellung ist wichtig, weil man daraus schließen darf, daß es sich nicht etwa um eine Encephalitis nach Art des GORDON-Testes handelt. Die Angabe von URBACH und WOLFRAM hat eine Bestätigung durch TANIGUCHI erfahren. Andererseits liegen mehrere ablehnende Beobachtungen vor. Ausführlich sind die bezüglich des Pemphigus vulgaris durchgeführten Untersuchungen von SCHLOSSBERGER im Handbuch der Viruskrankheiten geschildert worden. Beim Studium der Originalliteratur fällt auf, daß die verschiedenen Autoren (CAROL und Mitarbeiter, TANIGUCHI, WERTH) sehr gegensätzliche Befunde mitteilen. Einmal wird nach der Verimpfung von Blaseninhalt auf die Hornhaut des Kaninchens eine Keratitis mit Elementarkörperchen-Nachweis beschrieben (TANIGUCHI), während andere Autoren (CAROL) ein völlig negatives Ergebnis hatten. WERTH sah nach der Impfung in die vordere Augenkammer des Kaninchens Trübung und Eiterung auftreten, CAROL und seine Mitarbeiter bekamen keine Veränderungen. TANIGUCHI sah im gefärbten Ausstrich von Pemphigus-Blaseninhalt Elementarkörperchen, WERTH vermißte sie. Man bekommt aus diesen Angaben den Eindruck, daß die Autoren mit verschiedenem Material gearbeitet und nicht immer bakteriell sterile Blaseninhalte verimpft haben. Ich habe vor 15 Jahren Originalausstriche von URBACH erhalten und auf Elementarkörperchen untersucht, mit der Viktoriablaufärbung aber keine verdächtigen Gebilde nachweisen können. Auch die mir von WERTH vorgelegten Präparate enthielten keine Elementarkörperchen.

Bei der Färbung von Ausstrichen, die aus Blasenmaterial gewonnen sind, bestehen ferner eine Reihe von Irrtumsmöglichkeiten durch Zelledetritus, Serumkörnchen usw. Man erkennt die *angeblichen* Elementarkörperchen oft schon dadurch, daß sie in den verschiedenen Ausstrichbezirken verschieden groß sind, verschieden starke Färbung zeigen und oftmals am Ende des Ausstrichs sich wie feinsten Staub verlieren. Man sollte immer Kontrollpräparate von einem sicheren Virus wie Pocken, Ektromelie usw. zum Vergleich dabei haben, ehe man die Diagnose auf Elementarkörperchen stellt.

Es ist möglich, daß die Befunde von URBACH und WOLFRAM durch ein Virus verursacht sind. Ehe man aber weiter vergebliche mikroskopische Untersuchungen an Blaseninhalten vornimmt, sollte man feststellen, wie groß das auf Kaninchen übertragbare Agens ist. Dies läßt sich mit Hilfe der Filtration durch Membranfilter angenähert ermitteln. Geht die infektiöse Wirkung nach Filtration durch das Filter „fein“ verloren, so dürften die Gebilde groß genug sein, um färberisch dargestellt zu werden. Filtriert das Virus dagegen durch Filter fein und feinst, so kommt man in die Größenordnung von 100  $m\mu$  und darunter, und damit ist eine lichtmikroskopische Sichtbarmachung unwahrscheinlich.

Auch bei der *Maul- und Klauenseuche* ist trotz Verwendung des Elektronenmikroskops die Form des Virus bisher unbekannt. Die elektronenoptischen Aufnahmen von PYL und ARDENNE aus dem Jahre 1941 sind bisher unbestätigt geblieben. Durch Filtration und Ausschleuderung ist für das Maul- und Klauenseuche-Virus ein Durchmesser von 12—18  $m\mu$  ermittelt worden. Dieser Befund läßt eine Darstellung im Ultramikroskop, wie sie schon LOEFFLER versuchte, oder im Lichtmikroskop, die BORRELL und GERLACH versucht haben, ausgeschlossen erscheinen. BARNARDS Aufnahmen mit ultraviolettem Licht sollten mit verbesserter Technik wiederholt werden, doch ist hierüber nichts Neues bekannt geworden.

Die Übertragung des Maul- und Klauenseuche-Virus auf den Menschen erfolgt nur selten. Selbst auf der Insel Riems, die als Forschungsanstalt für Maul- und Klauenseuche für die Tierwärter besondere Expositionsmöglichkeiten schuf, sind nur ganz vereinzelt Menschenkrankungen vorgekommen. Dieser Hinweis scheint nötig zu sein, weil im Gegensatz hierzu eine ganze Reihe von Veröffentlichungen über angebliche Maul- und Klauenseucheinfektionen des Menschen nach Genuß von infizierter Milch erfolgt ist. In fast allen diesen Fällen handelt es sich nur um klinische Vermutungen, denen die experimentelle Nachprüfung fehlt. Sie ist möglich und nötig, um die Diagnose Maul- und Klauenseuche zu sichern. Zu diesem Zweck nimmt man Aphthendecken und Aphtheninhalte von der Mundschleimhaut und bringt sie

in Glycerin. Das Material muß einem Laboratorium, das mit Maul- und Klauenseuche arbeiten darf, so schnell als möglich zugeschiedt werden. In der Ostzone kommt hierfür allein das Tierseuchenamt II Insel Riems bei Greifswald in Frage. Ferner kann man nach einer Mitteilung von RÖHRER auch das Rekonvaleszentenserum solcher Personen, die eine auf Maul- und Klauenseuche verdächtige Erkrankung durchgemacht haben, mit der Komplementbindung prüfen lassen. Auf diese Weise soll es möglich sein, den Typ des MKS-Virus, der der Erkrankung zugrunde lag, zu bestimmen.

Hat diese Infektion für den Menschen auch unmittelbar geringe Bedeutung, so wirkt sie sich in der Tierwelt um so verheerender aus. Die gezeigten Abbildungen veranschaulichen das Vorwärtsschreiten der Seuche beim Rindvieh im Abstand von 2 Monaten bei der Epidemie des Jahres 1937/38.

Beim Menschen tritt gelegentlich die *Stomatitis aphthosa* auf. Über ihren Erreger gibt es 2 Auffassungen. Die eine besagt, daß es sich um eine atypische Form des Herpes simplex handle, die auf die Kaninchenhornhaut übertragen werden kann und bei Kaninchen zuweilen eine Encephalitis verursacht. Die zweite Auffassung sieht in dem Stomatitis aphthosa-Virus einen besonderen Erreger von 70—100  $\mu$  Durchmesser. Seine Züchtung soll auf der Chorio-Allantois gelungen sein.

Damit sind die wesentlichen Hauterkrankungen, die durch Virusarten hervorgerufen sind, besprochen und es bleibt noch übrig, einige Worte über die 4. Geschlechtskrankheit, den *klimatischen Bubo*, zu sagen. Sie trägt auch die Bezeichnung *Lymphogranuloma inguinale* oder besser *Venerisches Lymphogranulom*, da G. A. ROST im Jahre 1912 als Erster in Westindien den Nachweis erbracht hat, daß es sich bei dieser Krankheit um eine venerische Infektion handelt. 1935 entdeckte MIYAGAWA mit zahlreichen Mitarbeitern den Erreger. Die einzelnen Erreger-elemente, deren Durchmesser mit 150  $\mu$  angegeben wird, bezeichnet MIYAGAWA als „Granulocorpuskeln“. Es handelt sich bei dem venerischen Lymphogranulom um ein Granulationsgewebe mit nicht konfluierenden Abscessen. Der Beginn ist durch einen Primäraffekt gekennzeichnet. In Ausstrichen solcher Primäraffekte, die 1936 RUGE machte und mir zur Färbung und Diagnose zuschickte, gelang der Nachweis der Elementarkörperchen ebenfalls. Über diese Gebilde ist zu sagen, daß sie im Plasma der Zellen nicht so stereotyp gleich groß erscheinen, wie es in den japanischen Bildern gezeichnet ist. Vielmehr lassen sie eine unterschiedliche Größe erkennen. Die geeignetste Färbung dürfte die nach GIEMSA sein, mit der man die Erreger schön purpurviolett darstellen kann (Abb. 11). Die experimentelle Forschung wurde dadurch gefördert, daß HELLERSTRÖM und WASSEN die Übertragung der Erkrankung auf den Affen und LEVADITI die Übertragung

auf die Maus mittels intracerebraler Impfung gelang. Die Maus erkrankt mit einer Meningoencephalitis, die sich, wenn man genügend kleine Mäuse verwendet (6—8 g), leicht in Passagen fortführen läßt. Trotz typischer Todesfälle sucht man aber in manchen Passagen den Erreger im Gehirn vergeblich. In der folgenden Passage läßt er sich dann wieder in mehr oder weniger reicher Zahl färben. Die Sichtbarmachung ist also mit Schwierigkeiten verknüpft. Man findet die Erreger vorwiegend in Histiocyten oder Leukoocyten und in diesen meist kolonieförmig gelagert, zum Teil in Kernnähe (Abb. 12). Sie sind oft in eine bläuliche

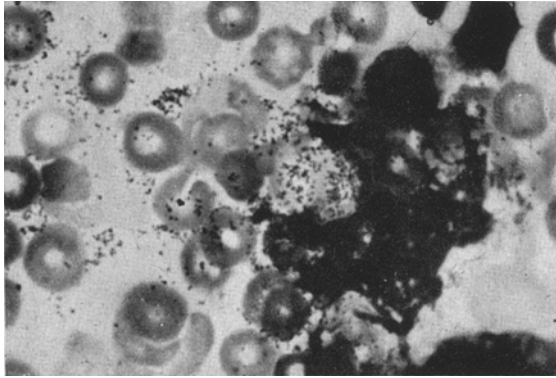


Abb. 11. Venerisches Lymphogranulom (Lymphogranuloma inguinale, klimatischer Bubo), MIYAGAWAsche Körperchen. Präparat und Photo Prof. E. NAUCK (Hamburg).

Masse eingebettet. Der Erreger des venerischen Lymphogranuloms hat weiterhin einige Besonderheiten aufzuweisen, von denen seine schlechte Glycerinresistenz, seine schlechte Antikörperbildung und seine Beeinflußbarkeit durch Sulfonamide hervorgehoben seien. In Deutschland hat vor allem LÖHE über seine Erfahrungen beim venerischen Lymphogranulom berichtet und LÖHE und SCHLOSSBERGER haben die serologischen Eigenschaften bei Mensch und Tier geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß virulicide Antikörper beim Menschen und Kaninchen kaum gebildet werden und komplementbindende Antikörper beim Menschen im allgemeinen fehlen, beim Kaninchen nachweisbar sind. In einer neueren Arbeit von M. HILLEMANN und CL. NIGG soll die Komplementbindung mit DOTTERSACK-Antigen positiv ausgefallen sein. Die Chemotherapie des venerischen Lymphogranuloms ist durch BÄR bearbeitet worden, der hierüber mehrfach ausführlich berichtet hat. Das Virus des venerischen Lymphogranuloms weicht in mancher Beziehung von den zuerst besprochenen Virusarten der Haut deutlich ab und man hat es in eine Gruppe aufgenommen, zu der der Erreger des Trachoms, der GÖNNERTSchen Mäusebronchopneumonie und der Psittakose (Ornithose) gehören.

Die bisher gezeigten lichtmikroskopischen Abbildungen bedürfen noch einer Ergänzung nach der *elektronenmikroskopischen* Seite. Die elektronenoptischen Aufnahmen des Vaccinevirus und des Molluscum contagiosum haben gelehrt, daß die Elementarkörperchen nicht rundlich, sondern quaderförmig mit abgestumpften Ecken sind. Neuere amerikanische Aufnahmen mit der Goldbeschattungsmethode haben ferner gezeigt, daß die Oberfläche der Elementarkörperchen nicht eben ist (Abb. 13). Man hat auch Anlaß, Stellen größerer und geringerer Massendichte anzunehmen. Über die Lagerung der Elementarkörperchen im elektronenoptischen Bild hieß es bislang, daß Doppelformen selten oder gar nicht gesehen worden seien.

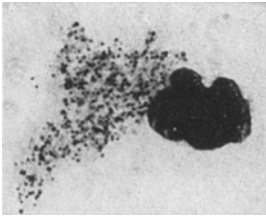


Abb. 12. Venerisches Lymphogranulom. Zelle aus Mäusehirn mit Erregerschwarm.

In einer neueren amerikanischen Veröffentlichung von NAGLER und RAKE wird unter Beifügung von Photographien ausdrücklich auf die Anordnung in Paaren oder kurzen Ketten hingewiesen. Dies gilt sowohl für Vaccine, Kanarienvogelgrippe und Geflügelgrippe wie auch für das Varicellenvirus. Beim Varicellenvirus ist schon in einer Aufnahme von H. RUSKA eine solche Lagerung deutlich zu sehen (Abb. 14).

Völlig abweichend von der Form und Größe dieser Elementarkörperchen ist aber das Bild, das das *Tabakmosaikvirus* bietet, welches abschließend gezeigt sei, um den Unterschied zwischen den hier besprochenen tierischen Virusarten und den Mosaikvirusproteinen, den STANLEY-Krystallen deutlich zu machen (Abb. 15).

Diese Gegenüberstellung führt dazu, kurz die Frage der Einheitlichkeit des Virusbegriffes zu besprechen. Obwohl DOERR mehrfach davor gewarnt hatte, den Virusbegriff einheitlich zu fassen, trifft man doch immer wieder, vor allem in gemeinverständlich gehaltenen Beschreibungen, auf die Formulierung von „dem Virus“, als ob es keine Unterschiede gäbe. Solche Vereinfachungen haben der Verständigung darüber, was man unter Virus zu verstehen habe, geschadet. Auch die biochemische Richtung der Virusforschung hat sich anfangs in dieser Gedankenrichtung bewegt und die Ansicht vertreten, daß das, was beim Tabakmosaikvirus gefunden worden war, sich auch bei den anderen Virusarten werde nachweisen lassen. Die von STANLEY 1935 aus mosaikkranken Tabakpflanzen auf chemischem Wege gewonnenen nadel-förmigen Gebilde sind parakrystalline Aggregate. Als infektiöse Einheit sieht man Gebilde an, die eine Länge von 150—300  $m\mu$  und eine Breite von 15  $m\mu$  haben. Chemisch ist das Tabakmosaikvirus ein Nucleo-Proteid, d. h. ein Eiweiß, das bei Hydrolyse in Aminosäuren und Nucleinsäuren zerfällt. Wenn man auf diese sehr großen Gebilde, die nach

neuen Messungen von SCHRAMM und BERGOLD das Molekulargewicht  $40,7 \cdot 10^6$  besitzen, die Bezeichnung Molekül anwendet, so würde von

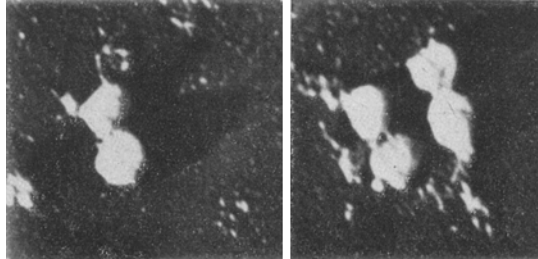


Abb. 13. Pockenvirus. Elektronenoptisch nach Goldbeschattung. 24800fach. Aufnahme NÄGLER und RAKE.

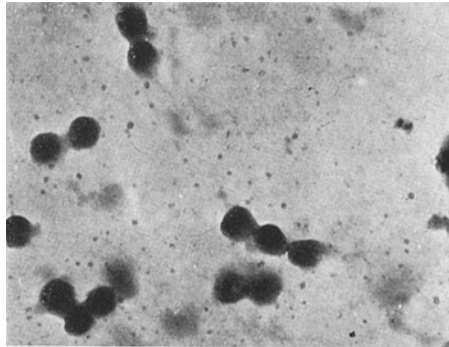


Abb. 14. Varicellenvirus. Elektronenoptisch 25000fach. Aufnahme Prof. H. RUSKA.

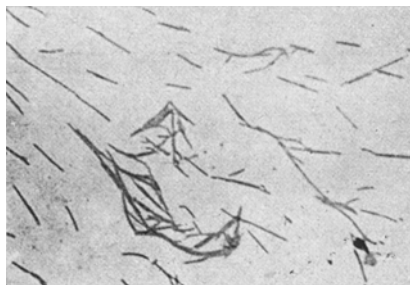


Abb. 15. Tabakmosaikvirus. Elektronenoptisch 20000fach. Aufnahme G. A. KAUSCHE.

einem molekularen Virus gesprochen werden können. Das Ergebnis dieser chemischen Analyse war einer der bedeutendsten Befunde der Biochemie der letzten Jahre. Dieses einhellige Urteil mag dazu beigetragen haben, Virusarten fast nur noch unter dem Gesichtspunkt der Nucleoproteide zu betrachten und die Meinung zu vertreten, daß das,

was bei der Mosaikkrankheit gefunden worden war, auch für tierische Virusarten gelte. Die im Lichtmikroskop dargestellten Elementarkörperchen der Pocken und Geflügelpocken sowie das elektronenoptisch sichtbar gemachte Grippevirus haben aber eine ganz andere chemische Zusammensetzung. Man hat bei ihnen außer Nucleoprotein reichlich Lipide und Kohlenhydrate gefunden, ferner je nach dem Virus Nuclease, Phosphatase oder (beim Grippevirus) Mucinase. Mit diesem komplizierten Aufbau ähneln sie schon primitiven Mikroorganismen und sie werden von vielen Autoren als solche aufgefaßt. Den Mosaikproteinen wie den großen tierischen Virusarten ist also nur gemeinsam, daß sie zu ihrer Vermehrung die lebende Zelle brauchen. Im übrigen weisen sie große Unterschiede auf, z. B. bezüglich der Art der Vermehrung, die bei Pflanzenproteinen nur bei sich teilenden Zellen vonstatten geht, bei zahlreichen tierischen Virusarten aber auch in der im Ruhezustand befindlichen Zelle möglich ist.

Die Entdeckung der ansteckenden Proteine hat zu Gedankengängen über die *Herkunft der Virusarten*, insbesondere der pflanzlichen Ansteckungsstoffe, geführt. Man erörterte, ob man in solchen hochmolekularen Eiweißkörpern, die in Gegenwart lebender Zellen die Eigenschaft der Vermehrungsfähigkeit zeigen, eine Urform des Lebens sehen könne. Dieser Gedanke übersah, daß die Voraussetzung für die Existenz aller Virusformen die lebende Zelle ist, da die Virusarten obligate Zellsehmotzer sind. Die Virusarten können also phylogenetisch nicht vor der Zelle dagewesen sein oder, wie es STAUDINGER ausgedrückt hat, „nur wo es Leben gibt, kann es Virus geben“. Damit erledigte sich die Annahme, daß man in den Virusarten einen Übergang vom Primitiven zum Höherentwickelten vor sich habe. Man wurde vielmehr zu dem Schluß geführt, daß es sich bei ihnen um eine Abwärtsentwicklung zum ausgesprochenen Parasitismus handele.

Die Virusarten, die ich heute besprach und in 50 Mikrophotogrammen zeigte, haben durch ihre gute lichtmikroskopische Darstellbarkeit dazu beigetragen, den Vorgang der Auseinandersetzung zwischen Virus und Zelle zu klären. Es bleiben aber noch zahlreiche Fragen zu lösen und ich vermute, daß diese zu einem wesentlichen Teil das dermatologische Arbeitsgebiet betreffen werden.

#### Literatur.

- ABRAHAM, E.: Zbl. Gynäk. 1934, 2616. — BÄR, F.: Pharmacie 1947, 9, 49. — BIELING, R.: Viruskrankheiten des Menschen, 2. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1944. — DOERR, R.: In DOERR u. HALLAUERS Handbuch der Virusforschung, Bd. 1, S. 13. 1938. — DOERR, R.: Zbl. Hautkrkh. 15 u. 16 (1925). — DOERR, R., u. E. BERGER: Handbuch pathogenen Mikroorganismen, von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, Bd. 8, S. 1415. 1930. — GILDEMEISTER, E., u. K. HERZ-

BERG: Dtsch. med. Wschr. **1925**, 97 1647; **1927**, 138. — GÖRL u. L. VOIGT: Münch. med. Wschr. **1929**, 1669. — GROTH, A.: Münch. med. Wschr. **1929**, 2128. — HAAGEN, E.: Viruskrankheiten des Menschen. Dresden: Theodor Steinkopff 1941. — HERZBERG, K.: Arch. exper. Zellforsch. **22**, 445 (1939). — Z. Immunit.-forsch. **80**, 507 (1933). — Zbl. Bakter. usw. I Orig. **122**, 231 (1931). — Virus-Atlas. Berlin-Wannsee: Transmare Photo, Bild u. Forschung 1947. — HILLEMANN, M., and CL. NIGG: J. Bacter. (Am.) **54**, 59 (1947). — HOFFMANN, E.: Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 9. Aufl. Berlin: Marcus u. Weber 1943. — LIPSCHÜTZ, B.: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. 8, S. 311—418, 1032, 1041. 1930. — LÖHE, H., u. H. SCHLOSSBERGER: Derm. Z. **72**, 70 (1935). — NAGLER, F., and G. RAKE: J. Bacter. (Am.) **55**, 45 (1947). — SCHLOSSBERGER, H.: Handbuch der Viruskrankheiten, von GLDMEISTER, HAAGEN u. WALDMANN, Bd. 2, S. 718. 1939. — SEIFFERT, G.: Virus und Viruskrankheiten, Dresden: Theodor Steinkopff 1938. — STARK, A., u. Mitarb.: Arch. Derm. (D.) **170**, 38 (1934). — Zbl. Bakter. usw. Ref. **114**, 337 (1934). — VOIGT, L.: Münch. med. Wschr. **1941**, 547 (dort Literatur über Herpes und Pocken).

Prof. Dr. K. HERZBERG, Greifswald, Hygiene-Inst. d. Univ.

---