

Ergebnisse der Virusforschung.

(Ein Überblick.)

Von Dr. Dr. Hermann Eyer

Dozent für Hygiene und Bakteriologie an der Universität Berlin,
Oberarzt an der Militärärztlichen Akademie.

(Gleichnamiger Vortrag in der Phys.-Med. Sozietät am 11. Januar 1938.)

Die Mikrobiologie der sog. „ultravisiblen Virusarten“ hat durch die Fortschritte der vergangenen zehn Jahre eine außerordentliche Basiserweiterung erfahren, die es gerechtfertigt erscheinen läßt, in einer kurzen wenn auch das Problem nur streifenden Übersicht von Ergebnissen zu berichten, die sowohl naturwissenschaftlich wie auch aus Gründen der Seuchenbekämpfung ein gleich großes Interesse beanspruchen können.

Das Fachgebiet der Virusmikrobiologie hat nur verhältnismäßig langsam Eingang in die deutsche Forschung gefunden, und ist auch heute noch immer eine Domäne des englischsprechenden Auslands, dessen Forschungsergebnisse oft verspätet und auf dem Umweg über das naturgemäß dürftige Referat zur Kenntnis einer breiteren Fachleserschicht gelangen. Es wird deshalb Aufgabe dieser Ausführungen sein, in zwar allgemein gehaltener, aber nichtsdestoweniger die jeweilige Problematik unterstreichender Form einen Streifzug durch das an ungelösten Fragen so reiche Gebiet zu unternehmen. —

Die begriffliche Festlegung dessen, was unter der von Beijerinck vorgeschlagenen Bezeichnung Virus verstanden werden soll, ist auch heute noch schwierig; die sehr verschiedenen Bezeichnungen, die im Verlauf der Forschung von verschiedenen Autoren für diese eigenartige Gruppe von krankmachenden Agenzien gewählt worden sind, zeigen die bestehenden Schwierigkeiten deutlich genug. Die einen sprechen von Ultra-, die andern von Inframikroben, Kruse hat

die Bezeichnung „Aphanozoen“, Lipschütz den Begriff „Strongyloplasmen“ gewählt, während v. Prowaczek für gewisse Virusarten den Terminus „Chlamydozoen“ geprägt hat. Im in- und ausländischen Sprachgebrauch hat sich die Bezeichnung Virus als Kennwort für eine Gruppe von in sich keineswegs einheitlichen Krankheitserregern eingebürgert; die Franzosen pluralisieren „les virus“, die Engländer und Amerikaner „the viruses“; das Wort virus bedeutet Gift und wurde im klassischen Latein nicht in der Mehrzahl gebraucht; da es sächlichen Geschlechts ist, müßte der neugebildete Plural *vira* lauten, nicht aber „die Viruse“, wie es gelegentlich geschehen ist; zweckmäßig umgeht man die Pluralbildung und spricht von Virusarten. — Auf Grund neuerer Forschungsergebnisse ist eine inhaltliche Erweiterung des Begriffs notwendig geworden, zumal die Vermehrungsfähigkeit des Virus ebenso wie die Übertragbarkeit Eigenschaften darstellen, die bislang nur den lebenden Erregern zuerkannt wurden.

Die allgemein geübte Einordnung der Virusarten unter die sogenannten „filtrierbaren ultramikroskopischen Organismen“ ist auf zwei zufällige technische Bedingtheiten zurückzuführen und keinesfalls mikrobiologisch begründet. Dennoch ist diese Tatsache oft übersehen worden, so daß Viele rein gefühlsmäßig die große Gruppe der Virusarten als etwas in sich Einheitliches betrachtet haben, während in Wirklichkeit eher das Gegenteil richtig ist. Es weisen nämlich zahlreiche Forschungsergebnisse der jüngeren Zeit darauf hin, daß die Eigenschaft — nach üblicher Definition — unter die „lebenden Organismen“ zu zählen, jedenfalls für einige Virusarten sehr zweifelhaft geworden ist.

Die Filtrierbarkeit, die man lange als Charakteristikum der Vira angesehen hat, ist eine Funktion der Porenweite der angewandten Filter, nicht aber eine spezifische Eigenschaft des Erregers. Durch geeignete Filter lassen sich ja auch gewisse Bakterien filtrieren, und von gewissen Spirochäten kennt man diese Eigenschaft der Filtrierbarkeit schon lange.

Die Unsichtbarkeit der Virusarten ist mit fortschreitender Technik ein immer seltener gültiges Kennzeichen geworden; dennoch kann man sagen, daß es sehr kleine Vira

gibt, die auf dem üblichen Weg der färbereischen Darstellung zunächst nicht sichtbar gemacht werden können.

Zur Zeit sind etwa 150 untereinander sicher verschiedene Virusarten bekannt, für die eine in der Bakteriologie übliche Einteilung nach morphologischen Gesichtspunkten wegen der extremen Kleinheit versagen muß; um überhaupt zu einer Einteilung zu kommen, hat man die Virusarten nach ihrer Größe geordnet. Dieses Einteilungsprinzip, das bei fortschreitender Kenntnis der biologischen Eigenschaften der einzelnen Vertreter wohl verlassen werden dürfte, hat den Vorzug gehabt, die Debatte über die Frage „belebt“ oder „unbelebt“ in Gang gebracht zu haben. Die in der Tabelle aufgeführten Durchmesserwerte der verschiedenen Vira mußten ja zu der Frage hinführen, wie klein ein Virusteilchen wohl sein dürfe, wenn es in seiner Leibessubstanz all die Eigenschaften vereinigen sollte, die für das „Lebendigsein“ unerlässlich sind, oder von denen man wenigstens glaubt, daß sie unerlässlich seien.

Errera hat seinerzeit zu zeigen versucht, daß ein Eiweißteilchen mit einem Durchmesser von 1000 \AA aus 10 000 Eiweißmolekülen zusammengesetzt gedacht werden kann. Bechhold hat für einen Durchmesser von 200 \AA einen für 60 Eiweißmoleküle ausreichenden Rauminhalt errechnet, der zur Erfüllung echter Lebensäußerungen seitens des Teilchens genügen soll. Nun gibt es, wie die Tabelle ausweist, Eiweißriesenmoleküle mit einem Durchmesser von 240 \AA , so daß die Gene als Träger höchstdifferenzierter Erbeigenschaften mit einem nach Ferguson zitierten Durchmesser von $200\text{--}800 \text{ \AA}$ jedenfalls größenordnungsweise als Makromoleküle angesehen werden müssen, denen man aber die Tatsache lebendig zu sein nur schwerlich wird abstreiten wollen. Doerr, dem man interessante Überlegungen zu diesen Fragen verdankt, hat den Begriff vom „monomolekularen Gen“ oder dem „lebenden Molekül“ geprägt. Als für unser Vorstellungsvermögen weiter erschwerend kommt hinzu, daß die kleinsten Vira, die wir kennen, noch nicht einmal die von Bechhold geforderten 60 Eiweißmoleküle enthalten können, darüber hinaus aber noch mit einer Membran umgeben zu denken sind, die wahrscheinlich lipoidartiger Natur ist; für einen solchen Fettfilm hat Degkwitz eine Dicke von

Tabelle.

Virusarten und Vergleiche	Virus- durchmesser in $m\mu$	Das Virus ist:	
		züchtbar	sichtbar
Staphylococcen	1000 ca.	ja	ja
Rickettsien	300—500	ja	ja
Peripneumonie	350	ja	ja
Psittacose	200 - 330	ja	ja
Kaninchenmyxom	310—330	ja	ja
Molluscum contagiosum	250	ja	ja
Herpes	180—220	ja	ja
Lymphogranuloma inguinale	175 - 200	ja	ja
Variola-Vaccine	150—200	ja	ja
Kikuth-Gollub-Kanar. virus	125—175	ja	ja
Ektromelie der Mäuse	100—150	ja	ja
Rabies und Pseudorabies	100—120	ja	—
Kaninchenfibrom	120	ja	ja
Borna'sche Krankheit	85—120	ja	—
Influenza	80—120	ja	—
Rous-Sarkom der Hühner	70—100	ja	—
Stomatitis vesicularis	70—100	—	—
Hühnerpest	60—100	—	—
Bakteriophagen	10 - 90	ja	—
Mosaikvirus des Tabaks	15—40	krist.	—
Rift valley fever	25—35	—	—
Encephalitis (St. L. u. Jap.)	22—33	ja	—
Gelbfieber	17—25	ja	—
Poliomyelitis	10—12	?	—
Maul- und Klauenseuche	3—12	—	—
Helix-Haemocyanin	24	krist.	—
Edestin	10	—	—
Haemoglobin	5	krist.	—
Serumalbumin	5	krist.	—
Ovalbumin	4	krist.	—

Partikelchen, mit einer Durchmessergröße unterhalb 100 $m\mu$
können färberisch nicht mehr sichtbar gemacht werden.
(Leistungsgrenze des Mikroskops.)

50 Å berechnet, die vielleicht etwas hoch gegriffen sein mag. Wie dem aber auch sei, der nun noch bleibende Raum zur Unterbringung des „lebenden Eiweißes“ wird für die kleinsten Virusarten derart eng, daß die Frage nach dem „minimalen Raumerfordernis des Eiweißes“ sich aufs äußerste zuspitzt. Die Vorstellung, daß das Prinzip des Lebens auf wenige 10 bis 50 Eiweißmoleküle projizierbar sein soll, werden fürs erste die wenigsten anzunehmen in der Lage sein, es sei denn, daß man eine rigorose Änderung bisheriger Anschauungen vornimmt und einen Übergang von belebt zu unbelebt in irgendeiner Form für wahrscheinlich hält; wer aber zwischen der belebten und der unbelebten Natur starre Grenzen zieht und an den plötzlichen Übergang glaubt, der wird sich in der Biologie der Virusarten vor kaum überwindliche Probleme gestellt sehen. Doerr hat im Zusammenhang mit diesen Fragen die Möglichkeit des eiweißfreien Virus erörtert; dabei ist zunächst einmal zu bedenken, daß der sichere Beweis für das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Eiweiß solange nicht erbracht werden kann, als es nicht gelingt genügend reine und zum Eiweißnachweis überhaupt ausreichende Virusmengen zu beschaffen; an sich ist es natürlich richtig, daß die verschiedenen antigenen Fähigkeiten der Virusarten nicht an das Vorhandensein von Eiweiß gebunden sein müssen; dafür gibt es genug Beispiele. Nun haben aber neuerdings Bawden und Mitarbeiter die Proteinatur des chemisch und physikalisch am gründlichsten untersuchten Virus der Tabakmosaikkrankheit mit Sicherheit nachweisen können. Ähnliches ergibt sich aus Versuchen von Beard und Wyckoff, die das Virus des Kaninchenpapilloms untersucht haben. Für das Tabakvirus wird ein Molekulargewicht von 17 Millionen bei einer Teilchengröße von 200 Å, für das des Kaninchenpapilloms eines von 20 Millionen angegeben. Das Molekulargewicht des Bakteriophagen hat Northrop mit 500 000 bestimmt.

Infolge des Ausbaus der verschiedenen Bestimmungsmethoden der Teilchengröße können die in jüngster Zeit mitgeteilten Angaben als sehr sicher gelten; methodische Mängel haben es bedingt, daß im Vergleich zu heutigen Messungen die früher bestimmten Durchmesserwerte der verschiedenen Virusarten

kleiner gefunden werden; sie werden zur Zeit trotz Anwendung ganz verschiedener Verfahren in engen Grenzen übereinstimmend angegeben, was nicht ausschließt, daß einige Virusarten vielleicht noch etwas kleiner sind, zumal über den Einfluß umhüllender Eiweißsubstanzen sowie die Möglichkeiten ihrer sicheren Entfernung noch wenig ausgesagt werden kann. Die erstmalig von Stanley beschriebene Kristallisierbarkeit des Tabakmosaikvirus ist zunächst angezweifelt worden unter dem Hinweis, es könne sich dabei um eine Absorptionerscheinung des Virus an kristallisierbares Protein handeln; diese Annahme, die auch anderweitig widerlegt werden kann, ist unwahrscheinlich, nachdem die Kristalle in der Verdünnung 1:10⁻⁹ noch wirksam sind. Es ist für den Chemiker überaus schwer vorstellbar, daß eine kristallisierte Substanz, die ein Röntgendiagramm liefert, die rekristallisierbar ist und sich in ihren Eigenschaften ganz wie ein einheitlicher chemischer Körper verhält, im übrigen aber infektiös und vermehrungsfähig ist, daß eine solche Substanz „lebendig“ sein soll. Der Mediziner setzt sich leichter über diese Schwierigkeiten hinweg, indem er sich auf die Vermehrungsfähigkeit beruft, die zwar im Sinn der Autokatalyse theoretisch erklärt werden kann, für die es in der unbelebten Natur aber kein, oder besser gesagt noch kein Beispiel gibt; das eigentliche experimentum crucis zur Entscheidung der Frage, ob „belebt“ oder „unbelebt“, steht so nach noch aus.

Die verschiedenen in der Tabelle aufgeführten Virusarten stammen aus sämtlichen Regionen des Tier- und Pflanzenreiches; sie sind aber alle mehr oder minder ausgesprochen pathogen; das gilt sogar für die Bakteriophagen, die als zerstörende Schmarotzer der Bakterienzelle aufgefaßt werden können. Es ist also auffällig, daß nicht ein einziger Saprophyt unter diesen Vertretern der Ultraviolettstrahlung zu finden ist, und man legt sich mit Recht die Frage vor, aus welchem Grund saprophytäre Ultraviolettstrahlung noch nicht entdeckt worden sind. Die Frage ist um so naheliegender, als man aus der Bakteriologie gewohnt ist, die pathogenen Mikroorganismen als die bei weitem selteneren den zahllosen Saprophyten gegenübergestellt zu sehen. Der Einwand, die saprophytären Ultraviolettstrahlung möchten bisher übersehen

worden sein, kann zwar immer erhoben werden; die ebenfalls diskutierte Vorstellung, daß es möglicherweise gar keine saprophytären Ultravisiblen gibt, dürfte in dieser Fassung aber ganz unwahrscheinlich sein. Eine Erklärung dieser eigentümlichen Diskrepanz in der Klasse der Virusarten kann zunächst nur unter allen Vorbehalten gegeben werden. Die pathogenen Ultravisiblen, also die *Vira*, sind hinsichtlich ihrer Vermehrung im Gegensatz zu den Bakterien ausnahmslos auf die lebende Zelle des Wirtsorganismus angewiesen; außerhalb dieser zeigen zwar die einen oder andern eine gewisse Beständigkeit, die je nach den Begleitumständen kürzer oder länger anhält, im allgemeinen aber bald erlischt. Man kann annehmen, daß ähnlich wie bei bakteriellen Infektionen eine bestimmte minimale infektiöse Menge des Virusmaterials, die bei verschiedenen Individuen in breiten Grenzen schwanken kann, notwendig ist, um die Virusinvasion in das Zellinnere und damit den klinisch stillen oder manifesten Ausbruch der Erkrankung zu ermöglichen. Es ist also der Befall der Zellen das Charakteristische für die Virusinfektion, wobei es im einzelnen auf die Virusart ankommt, ob Abkömmlinge nur eines oder mehrerer Keimblätter befallen werden. Im Innern der Zelle findet die Vermehrung des Virus statt und von hier aus kommt es zur Generalisierung. Ob es zur Infektion der Zelle kommt, hängt von der Anfälligkeit der Zelle ab, d. h. davon, ob sie die cyto- oder karyotoxischen Qualitäten des Virus paralysieren kann oder nicht. Ein Virus, für das der befallene Organismus nicht empfänglich ist, wie etwa das Ektromelievirus der Mäuse gegenüber dem Menschen, wird gar nicht zum Haften kommen; es wird, was das Wesentliche und von mancher bakteriellen Infektion Unterscheidende ist, zugrunde gehen müssen, weil es nur innerhalb von Zellen vermehrungsfähig ist, in denen es pathogene Wirksamkeiten entfalten kann. Das bedeutet aber, daß der Nachweis eines Virus, sei es im gefärbten Ausstrich oder im histologischen Präparat, gleichbedeutend ist mit dem Nachweis eines infektionstüchtigen, also pathogenen Erregers; das schließt nicht aus, daß dieser Erreger in einem gewissen Gleichgewichtszustand mit dem Wirtsorganismus leben kann, wie es etwa für das Speicheldrüsenvirus der Meerschweinchen

angenommen werden darf, das kaum je klinische Erscheinungen macht; dennoch ist die Anwesenheit des Virus an den pathologischen Zellveränderungen im histologischen Bild nach unter Umständen experimentell erfolgter Infektion mit Sicherheit festzustellen. Es kann also unter den gemachten Annahmen ein „saprophytäres Virus“ überhaupt nicht existenzfähig sein, wofür man die Suche auf das Zellinnere des Wirtsorganismus beschränkt. Dagegen sind saprophytäre Ultraviolette sehr wohl außerhalb des Wirtsorganismus denkbar und es ist gar nicht ausgeschlossen, daß die von Seiffert vor kurzem mitgeteilten Befunde von filtrierfähigen, auf hochdifferenzierten Nährböden — also außerhalb der Zelle — züchtbaren Mikroorganismen, die sowohl färberisch und im Verhalten gegen gewisse Desinfektionsmittel, wie hinsichtlich ihrer Größe den Elementarkörperchen vergleichlich sind, verwandtschaftliche Beziehungen zum „saprophytären Virus“ haben.

Obwohl nach bisherigen Erfahrungen übereinstimmend die pathogenen, vor allem die kleinen und kleinsten Virusarten offenkundig nur in der lebenden Zelle vermehrungsfähig sind, so hat es, nachdem die großen Vira der Peripneumonie und der Agalaktie, wie an sich erwartet werden durfte, auch auf künstlichen Nährböden gezüchtet werden können, nicht an Versuchen gefehlt, auch andere Virusarten außerhalb bzw. ohne Mitwirkung der lebenden Zelle zur Vermehrung zu bringen. Das sind sehr wesentliche Versuche gewesen, und es braucht nicht betont zu werden, daß durch sie ja der autonome Vermehrungsvorgang, das Hauptkriterium bei der Entscheidung „belebt“ oder „unbelebt“, hätte bewiesen werden können. Aber alle Versuche, übrigens auch solche mit lebenden Hefezellen als Induzenten des Viruswachstums, sind negativ verlaufen. —

Nach diesen mehr allgemeinen Erörterungen des Virusproblems sind einige Fragen zu der für die Untersuchung der Virusarten charakteristischen Methodik näher zu behandeln. Es war weiter oben schon kurz von der Teilchengröße der einzelnen Virusarten die Rede; es wird in Kürze auszuführen sein, auf welche Weise diese sehr wesentliche Eigenschaft der verschiedenen Vira bestimmt werden kann. Es sind drei Methoden ent-

wickelt und ausgebaut worden, die eine recht brauchbare Teilchengrößenbestimmung gestatten. Diese kann erfolgen:

1. Durch Ultrazentrifugieren nach dem Verfahren von The Svedberg. Johannes Bauer hat, angeregt durch die Untersuchungen von Svedberg über Größen- und Molekulargewichtsbestimmungen hochmolekularer kolloider Teilchen, in den Vereinigten Staaten an der technischen Vervollkommnung der Ultrazentrifuge gearbeitet und gemeinsam mit Pickels einwandfreie Aggregate entwickelt, mit denen bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 50 000 bis 60 000 Touren pro Minute sehr scharfe Sedimentationsgrenzen erhalten werden. Es gelingt dann nach der Formel:

$$r = \sqrt{\frac{9\eta \cdot \ln x/x_1}{2(\rho_1 - \rho_2) \cdot w^2 (t_2 - t_1)}}$$

η = Viskosität

x = Abstand der Sedimentzone v. d. Achse zur Zeit t_2 bzw. t_1

w = Winkelgeschwindigkeit

ρ_1 = Dichte der Virus

ρ_2 = Dichte der suspendierenden Flüssigkeit

t = Zeit

den Teilchenradius zu berechnen. Die Sedimentation kann auf optischem Weg während des Zentrifugierens im photographischen Bild festgehalten werden, während die übrigen Daten zur Berechnung im allgemeinen ohne größere Schwierigkeiten zu bestimmen sind. Von entscheidender Bedeutung ist die Dichtebestimmung des Virus (ρ_1) bzw. der suspendierenden Flüssigkeit (ρ_2); die exakte Dichtebestimmung gelingt am besten, wenn die Isolierung des Virus in reiner Form möglich ist, eine Bedingung, die bislang nur bei einzelnen Virusarten erfüllt werden konnte. Dann dürfte die Methode jedoch die genauesten Resultate liefern. Es würde zu weit führen, in diesem Rahmen auf die apparativen Einzelheiten näher einzugehen; es sei nur bemerkt, daß die erforderlichen extrem hochtourigen Zentrifugen aus mechanischen Gründen einen besonders stabilen Unterbau verlangen und zusammen mit den zahlreichen zusätzlichen Geräten mehrere Räume beanspruchen. In Deutschland existiert im Augenblick noch keine Zentrifuge, die den hohen Anforderungen, die bei biologischen Messungen an das Gerät gestellt werden müssen, genügt.

Eine Bestimmung der Teilchengröße kann ferner erfolgen:

2. Durch das Ultrafiltrationsverfahren, das von Bechhold und Schlesinger, sowie von Elford ausgebaut worden ist und in jedem Laboratorium, das exaktes Arbeiten erlaubt, ohne Schwierigkeit angewendet werden kann. Elford hat in jüngster Zeit sog. Gradocollmembranen benützt, die bei genauer Einhaltung der Vorschrift selbst hergestellt werden können. Die Filtersubstanz besteht aus Nitrozellulose, die nach entsprechender Vorbereitung in einem Gemisch von Äthylalkohol, Amylalkohol, Aceton und Diäthyläther gelöst wird; die beim Gießen solcher Filter gewünschte Porenweite kann durch Zusatz von Wasser und Essigsäure zur Collodiumlösung in sehr weiten Grenzen variiert werden. Die Porenweite ist weiter abhängig von der Abdunstungszeit des Lösungsmittels, von der Abdunstungstemperatur und der Raumfeuchtigkeit, bei der die Filter gegossen werden. Die Filter werden nach der Herstellung einige Wochen gewässert und sodann auf ihre Porendurchlässigkeit geprüft. Zu diesem Zweck wird die Durchflußgeschwindigkeit von Wasser gemessen und nun nach einer modifizierten Poiseuille-Formel der Porenradius berechnet. Danach ist:

$$r = k \cdot l \cdot \sqrt{\frac{v}{w \cdot p \cdot t}}$$

Die Konstante k enthält den Filterdurchmesser, die Viskosität etc., l bedeutet die Filterdicke und v das in der Zeit t (sec) bei dem Druck p (cm H_2O) durchgedrückte Wasservolumen; w ist das Porenvolumen, das sich aus der Gewichts-differenz zwischen feuchtem und trockenem Filter ergibt. Für die praktische Messung geht man von einem zuvor geeichten Filtersatz aus und untersucht, welches Filter das fragliche Virus nicht mehr passieren läßt; als Indikator dient jeweils der Tierversuch. Im allgemeinen ist die Porenweite des völlig virusdichten Filters halb so groß als jene, bei der ein beginnendes Nachlassen der Durchlässigkeit zu beobachten ist. Der Durchmesser des Viruspartikelchens ist nach den Erfahrungen Elfords, der Untersuchungen über Teilchengrößen

zwischen 100 und 1000 Å angestellt hat, ein halb bis ein Drittel derjenigen Porengröße, die sich als völlig virusdicht erwiesen hatte. Es ist zuzugeben, daß die Genauigkeit der nach dieser Methode erhaltenen Werte eine gewisse Schwankungsbreite hat, die aber innerhalb einer Größenordnung bleibt und damit für praktische Zwecke der Orientierung völlig ausreichend ist. Als besonderer Vorteil mag gelten, daß eine besondere Virusanreicherung bei weitem nicht in dem Maß wie bei der Ultrazentrifugiermethode notwendig ist. —

Eine weitere Möglichkeit zur Größenbestimmung von Viruskörperchen bietet die Ultraviolettphotographie, um deren Ausbau sich besonders Barnard große Verdienste erworben hat. Das bekannte Prinzip bedarf keiner besonderen Erörterung, ebenso wie es sich erübrigt darauf hinzuweisen, daß auch hier kompendiöse Meßeinrichtungen geschaffen worden sind, die eine sehr hohe Meßgenauigkeit erreichen lassen. —

Im ganzen gesehen stimmen die drei genannten Methoden in befriedigenden Grenzen überein, soweit eine Größenbestimmung schon nach sämtlichen drei Verfahren durchgeführt ist.

Es war naheliegend, frühere Versuche zur färberischen Darstellung der Virusarten erneut aufzunehmen, nachdem durch die Teilchenbestimmung abzusehen war, welche Virusarten überhaupt mit Aussicht auf Erfolg im gefärbten Bild darzustellen waren. Bose und Gorini, die 1901 die Erreger der Schafpocken beschrieben haben, und Borell, der das Jahr darauf über die Geflügelpockenerreger berichtete, haben ebenso wie später auch noch Paschen das alte Verfahren mit der Löfflerschen Tanninbeize und heißem Carbolfuchsin zur Darstellung ihrer Elementarkörperchen benutzt und gute Resultate erhalten. Die bewährte Färbung mit Giemsa'scher Lösung hat sich auch zur Virusdarstellung als sehr gut brauchbar erwiesen und liefert wegen ihrer Niederschlagsfreiheit zur Zeit mit die ansprechendsten Bilder. Castañeda hat die ursprünglich für Rickettsien bestimmte Färbung mit gepuffertem formalinisiertem Methylenblau auch für die Darstellung der Psittacosekörperchen empfohlen; die Färbung ist richtig ausgeführt eindrucksvoll und in wenigen Minuten auszuführen; sie ist jedoch nicht brauchbar zur Darstellung anderer Virus-

arten. In jüngster Zeit hat Herzberg das schon von v. Pro-waczek benutzte Viktoriablau verbessert und mit angesäuerten Lösungen von zahlreichen bisher nicht dargestellten Virusarten brauchbare Bilder erhalten; mit Viktoriablau lassen sich z. B. darstellen: die Vira der Variola-Vaccine, der Hühner- und Taubpocken, des Herpes, des Molluscum contagiosum, der Ektromelie der Mäuse, des Lymphogranuloma inguinale, des Shopeschen Kaninchenfibroms, des Kaninchenmyxoms, sowie das Kikuth-Gollubsche Kanarienvogelvirus. So brauchbar die Färbung mit Viktoriablau infolge der hohen Färbekraft des Farbstoffs sein mag, sie teilt mit einer von Morosow angegebenen Versilberung die außerordentliche Neigung zu unspezifischen Niederschlägen, die unter Umständen und in nicht sehr erfahrener Hand zu unerfreulichen Täuschungen Veranlassung geben kann.

Ganz neuerdings hat Hagemann-Köln das Verfahren der Haitingerschen Fluoreszenzmikroskopie zur Darstellung verschiedener Virusarten herangezogen. Im Prinzip handelt es sich dabei einerseits um die Verwendung von Farbstoffen, die bei ultravioletter Beleuchtung Fluoreszenzlicht emittieren, andererseits um eine apparative Vorrichtung, die es gestattet, das mit solchen — übrigens meist gelb gefärbten — Farbstoffen behandelte Präparat mit ultraviolettem Licht zu bestrahlen. Voraussetzung für eine Sichtbarmachung ist eine spezifische Beladung der Viruskörperchen mit den fluoreszierenden Farbstoffen; darin liegt aber die Schwierigkeit der Methode begründet, denn es ist sehr schwer, die Färbung so zu leiten, daß das umgebende Zellmaterial den Farbstoff nur leicht, das Virus aber — und da besonders das zur Diagnose geforderte intrazelluläre Virus — den Farbstoff sehr stark absorbiert. Das Verfahren wird, sobald es gewisse Bedingungen noch exakter erfüllt, eine sehr vorteilhafte Darstellungsmethode für Viruskörperchen sein, da es die Verwendung von relativ schwach vergrößernden Objektiven erlaubt; zunächst sind jedoch die Schwierigkeiten noch größer als die Vorzüge, zumal es auch hier unspezifische Darstellungen gibt, die von wirklichem Virus nicht unterscheidbar sind. Ein Vorteil der Giemsa-Färbung, die eine

gewisse Größenbeurteilung des Virus — vor allem im Vergleich mit Begleitmaterial bekannter Dimensionen (Blutelemente) — erlaubt, fehlt der fluoreszenzmikroskopischen Darstellung völlig.

Sieht man von den schon recht zahlreich gewordenen färberisch darstellbaren Elementarkörperchen ab, dann sind es vor allem die sog. **Einschlußkörperchen**, die schon sehr früh im histologischen Präparat virusinfizierter Organteile aufgefallen sind und die man als mehr oder minder spezifisch für die betreffende Infektion bezeichnet hat. Hierher gehören die **Bollingerschen Körperchen** bei Geflügelpocken, die **Guarnierischen Körperchen** bei der Variola-Vaccine, die **Negrischen Körperchen** bei Rabies, die **v. Prowaczek-Halberstädterschen Körperchen** bei Trachom, die **Torres-Körperchen** beim Gelbfieber, die **Herpeskörperchen** und andere. Es ist viel darüber gestritten worden, ob es sich dabei um Viruskolonien oder um Phasen in der Virusentwicklung oder aber um bloße Reaktionsprodukte virusbefallener Zellen handle; wenn auch gar nicht auszuschließen ist, daß solche Einschlüsse einmal Virus enthalten können, so scheint es auf Grund zahlreicher Untersuchungen doch wahrscheinlicher zu sein, daß es sich dabei nicht um Virusanhäufungen, sondern um vom Zellprotoplasma bzw. dem Kern ausgehende Reaktionserscheinungen auf einen von außen oder von innen erfolgten virogenen Reiz handelt. **Watanabe** hat zeigen können, daß man durch ganz verschiedene Reize (Toxin, Bouillon, Normalserum) auf der Kaninchencornea Einschlüsse hervorrufen kann, die, sofern man die Einzelzelle betrachtet, von **Guarnierischen Körperchen** nur schwer oder gar nicht unterscheidbar sind; diese Tatsache unterstreicht die bisherigen Auffassungen, wonach den Einschlüssen nur eine bedingte diagnostische Bedeutung beizumessen ist. Nach dem Sitz der **Einschlußkörperchen** im Protoplasma, im Kern oder in beiden kann man drei Virusarten unterscheiden, ohne daß diese Unterscheidung eine erkennbare biologische Bedeutung hätte; zur ersten Gruppe gehören: Variola, Lyssa, Trachom und andere, zur zweiten: die verschiedenen Herpesformen, das Gelbfieber, die Bornakrankheit der Pferde u. a., zur dritten: z. B. Alastrim; es handelt sich bei den Einschluß-

körperchen stets um oxyphile Substanzen, die mit üblicher Färbung leicht darstellbar sind und auf Grund ihres färberischen Verhaltens auf gewisse Zusammenhänge zwischen Einschluß- und Kernkörperchen hindeuten. Auffallend ist, daß Einschlüsse dort, wo auch der Elementarkörperchennachweis färberisch gelingt, zeitlich meist nach diesen beobachtet werden; typisch dafür sind die Guarnierischen Körperchen, deren schrittweise Entstehung vor allem in überlebendem Gewebe, das mit Vaccinevirus infiziert ist, eindeutig beobachtet werden kann. Man wird also entgegen der Herzbergschen Ansicht, der einen ganzen Entwicklungszyklus vom Virus über das Einschlußkörperchen und von diesem wieder zum Virus zurück annimmt, festzuhalten haben, daß Virus und Zellveränderungen nach Art der Einschlußkörperchen streng auseinanderzuhalten sind.

Es ist weiter oben schon berichtet worden, daß die Züchtung der verschiedenen Virusarten in Verbänden lebender Zellen gelingt.

Die Züchtung kann darnach im lebenden Tier oder aber in Gewebsteilen erfolgen, die unter gewissen Voraussetzungen *in vitro* am Leben gehalten werden können. Das Verfahren der Gewebezüchtung als Grundlage der *in vitro*-Züchtung der Virusarten ist sehr häufig und mit Erfolg angewandt worden. Es hat gegenüber allen anderen mit lebenden Zellverbänden arbeitenden Verfahren den Vorteil, daß die in der Zelle gesetzten Veränderungen in jedem Stadium beobachtet oder fixiert werden können. Relativ wenig ist bekannt über die Abhängigkeiten der Virusvermehrung vom Tätigkeitszustand der Zelle oder den biologischen Eigenschaften der Wirtsgewebe, doch gibt es zwei Verfahren, die Abhängigkeit vom Tätigkeitszustand der Zelle zu untersuchen. Maitland und Maitland haben gezeigt, daß Hühnerembryonalgewebe in einer Flüssigkeit, die aus Tyrodescher Lösung und Embryonalextrakt bereitet ist, am Leben gehalten werden kann; eine aktive Zellproliferation kann aus gewebsmechanischen Gründen in einem solchen Medium nicht in beträchtlichem Umfang erfolgen, so daß man mit Recht von einer Züchtung in nur überlebendem Gewebe spre-

chen kann; eine größere Anzahl der weniger empfindlichen Virusarten kann in einem solchen Züchtungsmedium zur sicheren Vermehrung gebracht werden.

Andere anspruchsvollere Virusarten bedürfen zur sicheren Vermehrung nicht nur des überlebenden, sondern des proliferierenden Gewebes, wie es nach dem Vorgang von Carrel in der sog. Eintropfen-Plasmakultur darzustellen ist. Man kann sich nun, gleichviel ob die Virusvermehrung im anscheinend ruhenden Explantat oder im lebhaft wuchernden Gewebe statthat, die Frage vorlegen, ob sich die Tätigkeit des Gewebes vielleicht nicht nur auf eine Ammenfunktion beschränke, wie man sie von den hämoglobinophilen Bakterien her gewöhnt ist; darüber hinausgehend begegnet dieser Gedanke wiederum dem alten Wunsch, es möchte die Züchtung der Virusarten auf toten Nährböden eben doch möglich sein. So sind wohl auch neuere Versuche von Lenz zu verstehen, der eine Vermehrung des Vaccinevirus gesehen haben will, wenn das Virus in Kollodiumschläuchen lediglich in lebende Gewebekulturen eintaucht; da der Versuch nur in fünf Passagen gelungen ist, erscheint die Annahme eines bloßen Verdünnungseffektes wahrscheinlicher als eine sichere Vermehrung. Bei den weniger anspruchsvollen Virusarten ließ sich zeigen, daß auch die flüssige Phase der Gewebekultur infektiös ist, im Gegensatz zu den empfindlichen Virusarten, die außerhalb der Zelle eine nur geringe Beständigkeit aufweisen. Über die Bedeutung bestimmter Organewebe zur Züchtung der Virusarten liegen keine Untersuchungen vor, aus denen Rückschlüsse auf gewisse Lebensbedingungen des Virus gezogen werden könnten. In praxi haben sich jedenfalls Kaninchenniere, sowie Hoden- und Hühnerembryonalgewebe als universelles Viruszüchtungsmedium erwiesen, ohne daß besondere Gründe für diese Eignung angeführt werden können.

Ganz allgemein darf aus den Züchtungsergebnissen im Explantat gefolgert werden, daß die Sauerstoffatmung des Gewebes die Virusvermehrung entscheidend beeinflußt; alle Gifte, die auf die Atemtätigkeit der Zelle lähmend wirken, töten demnach indirekt auch das Virus. Die Bedeutung der Blausäure erinnert in diesem Zusammenhang an mögliche Zu-

sammenhänge mit dem Atmungsferment. Es scheint sich aber, wie Doerr einmal gesagt hat, die Unselbständigkeit des Virus nicht nur auf die Atmung, sondern auch auf den Ernährungsstoffwechsel, also auf die intermediären Vorgänge im Zellinnern, auszudehnen, die im ganzen gesehen die angeborene Assimilationsschwäche der Virusarten kompensieren müssen. Diese sichtliche und extreme Verminderung der biologischen Leistungsfähigkeit der Virusarten führt wiederum zur Frage hin, ob solche Substrate noch als vollwertige Lebewesen gelten dürfen oder nicht; die Antwort hängt indessen nur von der Definition dessen ab, was „lebend“ ist. Es begegnet jedenfalls keinen unüberwindlichen Schwierigkeiten, wenn man sich vorstellt, daß ein Organismus infolge eines andauernden Zellschmarotzertums die für ein Lebewesen so charakteristische Befähigung zur Assimilation infolge Fehlens eines adäquaten Reizes verliert, darum aber noch immer zur einfachsten Form der Vermehrung, nämlich der Teilung, befähigt bleibt, und damit also lebt, solange die für seinen Bestand notwendige Assimilationsarbeit von der Wirtszelle geleistet wird; ob extrazellulär gelegenes Virus zum „Hungern“ befähigt ist, wird unter diesen Umständen mehr zu einer quantitativen als qualitativen Frage.

Die Viruszüchtung im lebenden Tier verfolgt zum Teil praktische Konsequenzen, wie etwa die Züchtung auf der Chorio-Allantois des bebrüteten Hühnchens, im Rückenmark des Kaninchens, im Gehirn von Mäusen; teils ist es ein typischer klinischer Verlauf oder es sind bestimmte pathologisch-anatomische Veränderungen, die das Tier zum unentbehrlichen Indikator machen und aus diesem Grund die Verwendung des lebenden Tieres rechtfertigen. Meist macht sich eine passagenweise Gewöhnung eines aus irgend welchem Zellmaterial isolierten Virus an den neuen Wirtsorganismus erforderlich; solche Passagen vermögen den Charakter, die Virulenz des Erregers zu verändern und erlauben damit nicht selten die Isolierung von Stämmen, die für die Immunisierung von grundlegender Bedeutung sein können (Gelbfieber).

Die Art der Viruseinverleibung richtet sich nach dem Zweck, den man verfolgt; intrazerebrale Infektio-

nen wird man zur Titrierung bevorzugen, weil die der Infektion folgende Meningo-Encephalitis mit großer Regelmäßigkeit eintritt und die Viruskonzentration aus dem zeitlichen Verlauf zu bestimmen erlaubt. Durch intrazerebrale Infektionen kann aber auch eine deutliche oder zunächst versteckte neurotrophe Qualität des Virus festgestellt werden. Intraperitoneale oder intravenöse Verimpfungen werden zum Zweck der Immunisierung vorgenommen, subkutane zum gleichen Zweck oder wie bei der Vaccine aus diagnostischen Gründen; die intratestale Infektion vor allem der Kaninchen hat sich zur Bakterienbefreiung des Ausgangsmaterials sowie zur ersten Züchtung der verschiedensten Vira ausgezeichnet bewährt. Für einzelne Virusarten gibt es nur wenige, oftmals nur ein einziges empfängliches Tier; Poliomyelitis geht nur auf anthropoiden Affen an, das Trachom nur auf bestimmten nordafrikanischen Affen, die Speicheldrüsenvira nur auf der Tierart, aus der sie isoliert wurden, usw. Das in der Viruszüchtung wohl am häufigsten und mit ganz außerordentlichem Erfolg verwendete lebende Substrat ist der zehn Tage bebrütete Hühnerembryo, dessen Eignung seit den Untersuchungen von Goodpasture, Woodruff und Buddingh immer wieder bestätigt worden ist. Nachdem Carrel die so universelle Eignung von Hühnerembryonalsubstanz für die Gewebezüchtung ausgenutzt hatte, war ja zu erwarten, daß auch das im Entwicklungsstadium befindliche Hühnchen *in toto* oder die es umhüllende Chorio-Allantois wegen ihrer einfachen aber reichlich vaskularisierten Bauart gute Züchtungsergebnisse zeitigt. Soweit die Vira nicht eine sehr einseitige Tierspezifität besitzen, ist eine Züchtung fast immer gelungen. Von den zahlreichen Abänderungen der ursprünglichen Methodik hat sich keine recht eingeführt; die von den Entdeckern des Verfahrens ursprünglich angegebene Vorschrift hat sich noch immer am besten bewährt. Die zweizeitige Operation ist besonders zu empfehlen.

Das 10 Tage alte bebrütete Ei wird nach oberflächlicher Jodierung am stumpfen Pol durch einen Nadelstich geöffnet, um die dort befindliche Luft austreten zu lassen; aus der Oberfläche des liegenden Eis wird an der Stelle,

an der sich der Embryo angesiedelt hat, ein kleines Stückchen Schale entfernt und die weiße Eihaut in Form eines dreieckigen Zipfels abgehoben; nun wird das Ei durch einen Vaseline-Ring und ein darübergerlegtes Deckglas abgeschlossen und zur Überwindung des Operationsschocks für 24 Stunden in den Brutschrank gebracht, um am nächsten Tag nach Abhebung des Deckglases bzw. der weißen Eihaut mit einem Tropfen des zu prüfenden Substrats beimpft zu werden. Drei Tage später kann die mehr oder minder veränderte („bewachsene“) Eihaut entnommen und weiter verarbeitet werden.

Die geschilderte Züchtung auf der Eihaut des Hühnchens hat den nicht zu unterschätzenden Vorzug, auf einfache Weise relativ reichliche Virusernten in fast immer sterilem Zustand zu liefern; es war sonach naheliegend, diese Verfahren auch im Hinblick auf die Gewinnung einer sterilen Vaccine zu versuchen; es ist sicher, daß auf diesem Weg in ökonomischer Weise einwandfreie Lymphen erhalten werden können; doch hat sich gezeigt, daß diese Lymphen verglichen mit der Kälberlymphe gelegentlich weniger virulent sind; ferner sind die Untersuchungen über die Beständigkeit des Eihautvirus noch nicht abgeschlossen. Wenn es, wie Gins es fordert, richtig ist, daß eine Vaccine sehr virulent sein muß, um ein Höchstmaß an Schutz zu gewähren, dann kann das Eihautverfahren zunächst nur unter Vorbehalt empfohlen werden; dieser Beweis wäre aber noch zu erbringen, denn schließlich bauen ja alle Impfungen gegen Viruskrankheiten auf der experimentell erreichbaren Abschwächung des Virus auf, die eine gefahrlose Applikation beim Menschen erst ermöglicht.

Über die Epidemiologie der Viruskrankheiten kann naturgemäß kein allgemeingültiges Übersichtsbild entworfen werden; es kann sich auch hier nur um die Wiedergabe einiger ausgewählter Tatsachen handeln. Soweit sich die Epidemiologie der Viruskrankheiten überschauen läßt, sind keine Anhaltspunkte für ein von der Epidemiologie der übrigen Infektionskrankheiten abweichendes Verhalten zu finden. Viele Viruskrankheiten werden durch stechende oder beißende Insekten übertragen, und man hat in Analogie zu zahlreichen Protozoenerkrankungen die Frage eines möglichen Entwicklungszyklus aufgeworfen, zumal bei einigen Erkrankungen feststeht, daß die Übertragung durch ein stechendes oder beißendes Insekt nicht sofort nach

der Infektion des Überträgers möglich ist, daß vielmehr eine konstante Inkubationszeit notwendig ist. Ein Beispiel für ein solches Verhalten ist das Virus des Gelbfiebers, eine außerordentlich kleine Virusart; abgesehen davon, daß irgendwelche Anhaltspunkte für einen Entwicklungszyklus nicht bestehen, wird man sich fragen dürfen, ob die beim einmaligen Blutsaugen aufgenommene Virusmenge überhaupt ausreicht, um — nach der im Organismus einer *Aedes* zunächst erfolgenden Verdünnung — bei einem sogleich nach der Blutaufnahme sich wiederholenden Stechakt die volle infektiöse Dosis übertragen zu können. Die Inkubation könnte sich durchaus im Sinn einer Anreicherung erklären lassen, die erst am 12. Tag in den beim Stechakt beteiligten Speicheldrüsen die sicher ausreichende Konzentration erreicht. Freilich scheint es bei den nur ausnahmsweise durch Insekten verbreiteten Viruskrankheiten wie dem Trachom und der Psittacose, als könnten die eigenartigen Zellveränderungen, aus denen schließlich die stark vermehrten Viruskörperchen hervorgehen, im Sinn einer „Entwicklung“ gedeutet werden. Über diese Frage werden aber noch weitere Untersuchungen abgewartet werden müssen.

Durch Insekten werden übertragen: das Papatacifieber, das Gelbfieber, das peruanische Oroyafieber sowie die zahlreichen Fleckfieberarten. Bei zahlreichen anderen Viruskrankheiten sind wir bezüglich des Virusreservoirs auf Vermutungen angewiesen, wie bei der Poliomyelitis, den exanthematischen Erkrankungen, den Herpesformen, sowie den Erkältungskrankheiten und der Influenza, wo vielleicht der Mensch selbst in der Eigenschaft des Trägers für die Erhaltung der Stämme sorgt. Bei den Pocken, den Encephalitisformen und anderen Erkrankungen fehlt jeder Anhaltspunkt für das mutmaßliche Virusreservoir. Obwohl die durch Insekten weiterverbreiteten Viruskrankheiten auch durch das Blut der Erkrankten auf experimentellem Weg übertragbar sind, so erfolgt die praktische Weiterverbreitung eben doch nur durch Insekten; die übrigen Viruskrankheiten werden ganz überwiegend auf direktem Weg von Mensch zu Mensch, von Tier zu Tier übertragen. Die Infektiosität solcher Krankheiten ist oft ganz außerordentlich, wie es z. B. von der Influenza oder

der Poliomyelitis bekannt ist; dabei ist es, wie etwa bei der Poliomyelitis, gar nicht notwendig, daß die Infektion zur klinischen Manifestierung führt, ja man hat bei ihr und einer ganzen Reihe anderer Viruskrankheiten den Eindruck, daß die stumme Infektion sogar die typische Verlaufsform darstellt. Bei der direkten Übertragung steht die Staub- und Tröpfcheninfektion an allererster Stelle, in anderen Fällen wie beim Trachom scheint es anderweitiger Kontakt von Mensch zu Mensch, vielleicht aber auch von Insekt zu Mensch zu sein, der die Infektion überträgt.

Mit wenigen Ausnahmen, zu denen vielleicht einige Hauterkrankungen zählen, dürften alle übrigen Viruskrankheiten ein virämisches Stadium durchlaufen, dem entsprechend dem jeweiligen Tropismus des Virus die intrazelluläre Ansiedlung in Abkömmlingen eines oder mehrerer Keimblätter folgt. Danach ist zu unterscheiden ein dermatropes Virus, wie die Variola-Vaccine, oder der Herpes labialis (beide auch mit neurotrophem Einschlag), die echten neurotrophen Vira, wie Poliomyelitis, Encephalitis, Rabies, ferner das visceroneurotrophe Virus des Gelbfiebers und das pneumotrophe Virus der Influenza u. a. Wandlungen im Tropismus oder Verstärkung neurotropher Eigenschaften wurden häufig beobachtet; sie können, wie vom Virus der Lyssa bekannt ist, auch experimentell erzeugt werden; ähnliches gilt für das Vaccinevirus, das nach geeigneter Adaptation auf Mäusen exquisit neurotrop werden kann und in größten Verdünnungen nach intrazerebraler Verimpfung auf Mäuse in längstens acht Tagen den Tod unter myelomeningitischen Symptomen herbeiführt.

Es würde zu weit führen, in diesem Rahmen auf die sehr interessante Pathologie der Viruskrankheiten einzugehen; es darf an die Einschlußkörperchen erinnert werden, die ein häufiges Kennzeichen von Viruskrankheiten sind. Es soll aber noch eine andere Veränderung genannt werden, die stets und offenbar bei sämtlichen Viruskrankheiten zur Beobachtung kommt, nämlich die perivaskuläre Infiltration, die in manchen Organen gigantische Ausmaße annehmen kann; immer handelt es sich um Prozesse, bei denen

das lymphatische Blutelement das leukozytäre stark überwiegt oder alleinherrschend ist.

Ein nicht kleiner Teil aller Viruskrankheiten ist durch eine außerordentliche Gefährlichkeit und ein heimtückisches Verhalten ausgezeichnet; bei nicht wenigen kommt zu einer hohen Morbiditätsziffer eine noch höhere Letalität; freilich steht demgegenüber eine sehr stabile Immunität für den Fall, daß die Krankheit überwunden wird. Zahlreiche Viruskrankheiten hinterlassen aber gar keine oder eine nur geringe Immunität, wie dies von der Gruppe der Erkältungskrankheiten bekannt ist; wieder andere aber, wie etwa der Herpes labialis, scheinen fast eine gesteigerte Empfänglichkeit zu erzeugen. Es wurde schon weiter oben darauf hingewiesen, daß nicht wenige Infektionen in klinisch stummer Form verlaufen; dennoch hinterlassen sie eine mehr oder minder ausgeprägte Immunität, deren Analyse z. B. beim Gelbfieber, auf dem Weg über den Neutralisationsversuch am Tier (Virusaufschwemmung plus z. B. Eingeborenenserum) die Durchseuchungsquote eines Gebietes zu bestimmen erlaubt. Es ist feststehende Regel, daß dort, wo neutralisierende Antikörper gefunden werden, der Nachweis für eine irgendwann und gleichviel wie verlaufene Infektion erbracht ist; ohne Infektion keine Immunität! Es gibt aber Viruskrankheiten, die trotz stattgehabter Infektion nur kurze Zeit, oder von vornherein zu wenig Antikörper im Blut nachweisen lassen; es sind zumeist diejenigen Virusinfektionen, die auch keine wesentliche Immunität zur Folge haben.

Man hat in Analogie zu dem Jennerschen aktiven Impfverfahren versucht, auch gegen andere Viruskrankheiten brauchbare abgeschwächte Impfstoffe zu gewinnen. Diese Versuche sind nicht ohne Erfolg gewesen; dafür ist der aktive Gelbfieberschutz ein schöner Beweis. Man hat aber auch feststellen können, daß nur mit lebendem Virus ein voller Schutz erreicht werden kann; alle Versuche einer Immunisierung mit „abgetötetem“ Virus sind erfolglos geblieben.

Wer nach brauchbaren Virusimpfstoffen sucht, muß sich darüber im klaren sein, daß ein anhaltenderer Schutz, als er durch das etwaige Überstehen der Viruskrankheit herbeigeführt

wird, durch das Impfverfahren schlechterdings nicht erzielt werden kann; das schließt nicht aus, daß durch häufig wiederholte Impfungen der mehr oder minder rasch abflauende Impfschutz wieder zur alten Höhe gebracht werden kann. Das will besonders beachtet sein bei allen Erkrankungen, die keine dauerhafte Immunität hinterlassen und also öfter durchgemacht werden können, wie etwa die Influenza. Nach dem Ausweis einer größeren Untersuchung aus den Vereinigten Staaten soll eine aktive Schutzimpfung bei Influenza möglich sein; sie hat sich aber weder bei allen Geimpften bewährt, noch hat sie lange angehalten. Der Wert einer aktiven Immunisierung gegen die Influenza scheint darnach zunächst noch sehr problematisch.

Die aktive Immunisierung mit sicher abgetötetem Virusmaterial als Antigen ist von den meisten als völlig wirkungslos verlassen worden; wo eine Wirkung behauptet wird, kann die Frage, ob das Antigen wirklich kein lebendes Virus mehr enthielt, meist nur mit Einschränkungen bejaht werden. In der Wirkungslosigkeit der Virusantigene zeigt sich ein entscheidender Unterschied zwischen dem Toxin und dem ihm sonst nicht unähnlichen Virus; während das Toxin durch Formaldehyd zwar entgiftet, aber seiner antigenen Fähigkeiten nicht beraubt wird, ist beim Virus die Formaldehydeinwirkung von einer völligen Inaktivierung begleitet. Auf sonstige Abschwächungsverfahren der Impfstoffe, wie sie bei den Fleckfieber-ricettsien zur Zeit durch Eigelb-Öl-Einhüllung versucht wird, kann nur hingewiesen werden. Festzuhalten für die Frage der aktiven Immunisierung ist demnach, daß grundsätzlich nur durch Tierpassagen ein einerseits in seiner Pathogenität abgeschwächtes, andererseits aber dennoch sicher immunisierendes Impfvirus erhalten werden kann. —

Einer besonderen Besprechung bedürfen die sog. Immunsenen, die fälschlicherweise als virulicid bezeichnet werden, in Wirklichkeit aber nur neutralisierende Fähigkeiten besitzen.

Es hat sich zeigen lassen, daß das Überstehen einer Viruskrankheit die Bildung von Antikörpern im Blutserum auslöst,

durch welche infektiöse Virusaufschwemmungen in vitro ihrer Pathogenität beraubt werden können. Die ursprüngliche Annahme, es seien dabei virusabtötende, den bakteriolytischen Antikörpern analoge Substanzen im Spiel, hat sich als irrig erwiesen; es gelingt vielmehr, eine Dissoziation der Virus-Antikörperkomplexe unter bestimmten Voraussetzungen (einfaches Verdünnen!) herbeizuführen, also eine Regeneration der Pathogenität. Dieses Verhalten erinnert aber wieder in manchen Punkten an die Beziehungen, die zwischen Toxinen und Antitoxinen bestehen; die für diese behauptete Gültigkeit der Gesetze der multiplen Proportionen gelten aber für jene nicht! Um nämlich kleine Virusmengen zu neutralisieren, sind unverhältnismäßig große Mengen Antiserum nötig. Wie von Toxin-Antitoxingemischen her bekannt, nimmt auch hier mit zunehmender Bindungsdauer der Komponenten die Dissoziabilität ab, und ähnlich wie einmal verankertes Toxin nicht mehr unschädlich gemacht werden kann, ist auch eine Neutralisierung intrazellulär befindlicher Viruspartikelchen nicht mehr möglich. Andererseits kann aber der durch passive Immunisierung, z. B. durch Rekonvaleszentenserum, herbeigeführte Schutz durch größere Virusdosen jederzeit durchbrochen werden; beim aktiv Immunisierten ist das in der Regel nicht möglich. Dabei ist naturgemäß abzusehen von Viruskrankheiten, bei denen das Überstehen der Krankheit keine Dauerimmunität hinterläßt oder wo der betreffende Organismus von der Norm abweichend reagiert, wie das von bakteriellen Infektionen her ja auch bekannt ist.

In jüngster Zeit ist der Nachweis von komplementbindenden und agglutinierenden Substanzen im Serum Vaccinierter gelungen; der Nachweis hat nur theoretisches Interesse, da in diesem Fall die bestehende Immunität sicherer durch die Reaktion gegenüber einer Revaccination festgestellt werden kann.

Wenn, wie bei der Poliomyelitis, eine empfängliche Tierart gefunden werden kann, dann ist mit Hilfe des vom Tier gewonnenen Immuserums eine passive Immunisierung des Menschen an sich denkbar. Solche Versuche, die auf der gleichen Linie wie die mit menschlichen Rekonvaleszenten-

seren liegen, sind wenig erfolgreich gewesen; aus einem Bericht über eine schwere Poliomyelitisepidemie in Kanada geht die praktische Wertlosigkeit des an sich teuren therapeutischen Verfahrens hervor. Von anerkanntem Wert ist demgegenüber die Verwendung von Rekonvaleszenten Serum bei Masernkranken, das im Stadium der Inkubation einerseits die Manifestation der Krankheit verhindert, andererseits aber eine aktive Immunisierung erlaubt; der klinische Ablauf der bereits ausgebrochenen Erkrankung soll mitigiert werden. Eine Kombinierung der aktiven mit der passiven Immunisierung hat sich beim Gelbfieber ausgezeichnet bewährt; ihre Wirkung ist vergleichbar dem passiven Schutz des mit Masernvirus Infizierten durch Rekonvaleszenten Serum. Auch beim Gelbfieber wird eine aktive Immunität durch Verimpfung des abgeschwächten Virus erreicht, während das Rekonvaleszenten Serum gegen unvorhergesehene Impfungszufälligkeiten schützt. —

Wie ist die eigentümliche Immunität bei Viruskrankheiten zu verstehen?

Schon die Tatsache, daß passive Immunitäten durch große Virusdosen durchbrochen werden können, enthält einen Hinweis, daß es mit der humoralen Immunität allein nicht getan ist, wenn ein völliger Schutz des Organismus erzeugt werden soll. Ich habe in noch unveröffentlichten Versuchen ¹⁾ zeigen können, daß man Mäuse durch intraperitoneale Infektion mit neurotroper Vaccine massiv infizieren kann, ohne daß aber bei dieser Form der Virusapplikation das Nervensystem lädiert würde. Schon nach 14 Tagen post infectionem ertragen die Tiere intrazerebrale Virusinjektionen, an denen sie im nicht immunisierten Zustand ausnahmslos eingehen; sie vertragen aber keine unbeschränkt hohen Dosen, können vielmehr leicht trotz Immunisierung tödlich superinfiziert werden. Hier hat man eine saubere Trennung von humoraler und zellulärer Immunität; zellulär ist die unter den geschilderten Versuchsbedingungen erzielte Immunität im ganzen Körper der Maus, nur nicht im Gehirn, in das das Virus nicht gelangt; das Gehirn ist aber teil-

1) Ausgeführt im Institut Robert Koch, Berlin.

geschützt durch die im Blut kreisenden humoralen Antikörper; durch steigende Dosen von intrazerebral appliziertem Virus kann nun auch das Gehirn zellulär immunisiert werden, eine Immunisierung, die auf anderem Weg überhaupt nicht möglich ist. Diese eigentümliche Form einer Organimmunität ist typisch für Viruskrankheiten, für die man im übrigen behaupten darf, daß in erster Linie die zelluläre Immunität den eigentlichen Vollschutz bietet. Man ist diesen Fragen noch weiter nachgegangen und hat versucht, verschiedene Virusarten in überlebendem Gewebe zu züchten, dem Immunserum zugesetzt war; dabei hat sich ergeben, daß eine Vermehrung nicht stattfindet, und Doerr vertritt die plausible Meinung, daß durch Immunserum das Viruswachstum aufgehoben wird; wenn dennoch die Viruskrankheiten im allgemeinen so schlecht durch Immunserum zu beeinflussen sind, so deshalb, weil, wie oben ausgeführt wurde, intrazellulär liegendes Virus der Wirkung des Immunserums nicht mehr zugänglich ist und nach Absinken des Titers erneut vermehrungsfähig wird. Im aktiv immunisierten Organismus liegen die Verhältnisse insofern anders, als hier infolge der zellulären Immunität die Bildung von Immunkörpern jederzeit erfolgen kann, falls nur ein adäquater Reiz erfolgt; das bedeutet aber nichts anderes als Autosterilisation für den Fall, daß intrazelluläres Virus den schützenden Bereich der Wirtszelle verläßt, ein Vorgang, der auf die Dauer gesehen natürlich eintreten muß.

Die für eine wirksame Therapie der Viruskrankheiten erforderlichen Mittel stehen noch aus. Alles, was bisher in dieser Hinsicht getan werden konnte, zielt hin auf einen noch viel engermaschigeren Ausbau der Prophylaxe, die bei den Viruskrankheiten jedenfalls die beste Form der Therapie zu sein scheint. Ein Organismus, der von einem Virus befallen wird, muß sich mit ihm auseinandersetzen, ohne daß ihm bisher eine zusätzliche Hilfe gebracht werden konnte. Die praktische Machtlosigkeit der Serotherapie gegenüber der einmal ausgebrochenen Viruskrankheit hat natürlich auch die Chemotherapie nicht ruhen lassen, nach Mitteln zu suchen, die hier helfend oder unterstützend eingreifen könnten.

Schon die in vitro-Versuche, die man gegenüber den gebräuchlichen Desinfektionsmitteln angestellt hat, haben gezeigt, daß sich die Virusarten unter sich übereinstimmend, aber verglichen mit Bakterien oder Protozoen, andersartig verhalten. Die verschiedenen Virusarten vertragen Phenol und Sublimat in wesentlich höheren Konzentrationen als sämtliche anderen Krankheitserreger; das nämliche gilt für das Glycerin, das für sämtliche Krankheitserreger in der Verdünnung 1 : 1 ein kräftiges Gift ist; die meisten Virusarten lassen sich demgegenüber in 50%igem Glycerin ausgezeichnet konservieren. Ohne Schaden vertragen sie Abkühlung auf tiefste Temperaturen ebenso wie öfteres Einfrieren und nachfolgendes Auftauen. Temperaturen über 56° C werden schlecht ertragen, desgleichen ultraviolettes Licht, besonders in dem für alle Proteine gefährlichen Bereich zwischen 2800 und 2500 Å. Auffallend ist die Empfindlichkeit gegenüber Galle und Saponinen sowie gegenüber sehr verdünntem Kaliumpermanganat; die meisten in der mikroskopischen Färbetechnik gebrauchten Farbstoffe, ferner die zur Fluoreszenzmikroskopie benötigten sind schwere in vitro-Gifte. Neutralrot ist auf das Vaccinevirus im Dunkeln auch in stärkerer Konzentration ohne Wirkung; im Licht tötet es in Verdünnungen 1:10⁻⁷!

Die chemotherapeutischen Versuche gegenüber der Virusinfektion sind noch im Anfangsstadium, wenn auch gegen bestimmte Virusarten schon eine stattliche Anzahl der allerverschiedensten Mittel versucht worden ist. Von einer eindeutigen chemotherapeutischen Beeinflussung in vivo kann bis zur Stunde jedenfalls nicht die Rede sein. Es fehlen auch alle Anhaltspunkte für eine geeignete Basis, von der aus solche Versuche zu machen wären. Die zur Behandlung des Lymphogranuloma inguinale empfohlenen Gold- und Antimonpräparate haben noch keinen unwidersprochenen Erfolg gehabt.

Man darf sich einmal fragen, wie groß denn die Wahrscheinlichkeit ist, ein spezifisches Chemotherapeuticum zu finden, das ohne Schädigung der Wirtszelle in diese eindringt und selektiv viricid wirkt.

Eine Antwort auf diese Frage setzt die Kenntnis vom Wirkungsmechanismus wenigstens der bekannten Chemothera-

peutica voraus; damit wird aber ein Problem angeschnitten, dessen Lösung über die allerersten Anfänge noch nicht hinausgekommen ist. Es ist zwar richtig, daß wir über eine Vielzahl erstaunlich gut wirkender Chemotherapeutica verfügen; aber alle sind durch empirisches Probieren gefunden worden, und von den wenigsten gibt es einheitliche Anschauungen bezüglich ihres Wirkungsmechanismus.

Kenner des Gebietes vertreten die Anschauung, daß jedes chemotherapeutische Mittel in den Stoffwechsel des Erregers eingreift und durch vielleicht antifermentative Eigenschaften die Assimilation unterbindet. Der so geschädigte Erreger kann nunmehr durch die physiologischen Abwehrkräfte des Organismus überwältigt und beseitigt werden. Eine Übertragung dieser sehr einleuchtenden Auffassung, die sich in gewissen Punkten beweisen läßt, auf die Erreger der Viruskrankheiten stößt auf große Schwierigkeiten; denn wie im Lauf dieser Erörterung gezeigt wurde, siedelt sich das Virus so rasch als möglich in den ihm zusagenden Zellen an, wo es dem Zugriff sogar der normalen Abwehrkräfte des Organismus für die Zeit der Erkrankung entgeht. Es ist ferner wahrscheinlich, daß der Stoffwechsel der Virusarten dem der Wirtszellen außerordentlich angepaßt ist, jedenfalls aber durch diesen in Gang gehalten wird, ja daß das Virus mit Hilfe des Stoffwechsels der Wirtszelle einzig und allein zur Vermehrung gelangt. Wenn sonach die Stoffwechselforgänge von Virus und Wirtszelle so eng gekoppelt sind, dann ist es wahrscheinlich, daß sich einzelne, wenn auch nicht alle fermentativen Vorgänge im Virusorganismus mit denen der Wirtszelle decken. Damit wird der Kreis der vielleicht möglichen Chemotherapeutica naturgemäß stark eingeschränkt, denn die Wahrscheinlichkeit, daß eine viricide Substanz nun gleicherweise cytotoxisch wirkt, ist unter den genannten Voraussetzungen erheblich gestiegen. Diese Verhältnisse vermögen die Tatsache mit zu erklären, daß zur Zeit kein auch nur einigermaßen wirksames Chemotherapeuticum existiert, daß aber auch in der Volksmedizin eigentümlicherweise kein erfahrungsmäßig wirksames Substrat vorhanden ist, daß vielmehr sogar die empirische Heilkunde der Chinesen lange vor der Jenner'schen Schutzimpfung ein ähn-

liches Verfahren angewendet hat, in der richtigen Erkenntnis, daß nur auf diesem Weg vorgebeugt, auf keinem dagegen geheilt werden kann.

Diese bewußt einseitig gehaltenen Ausführungen verfolgen die Absicht, das Hauptaugenmerk stets auf die Prophylaxe zu lenken, die nach bisheriger Erfahrung noch Triumphe feiern dürfte, die von keinem Chemotherapeuticum gegen Viruskrankheiten je erreicht werden; freilich soll damit nicht gesagt sein, daß die chemotherapeutische Beeinflussung von Viruskrankheiten a priori überhaupt keine Aussichten hat.

Es muß noch auf eine in allerjüngster Zeit von Jungblut in den Vereinigten Staaten gemachte Untersuchung hingewiesen werden, die unter kritischen Voraussetzungen und an ausreichendem Tiermaterial geprüft übereinstimmende Ergebnisse geliefert hat. Rhesusaffen, die zur Erzeugung der experimentellen Poliomyelitis als einziges Versuchstier tauglich sind, zeigen gegenüber einer Infektion mit diesem Virus eine geringere Resistenz als der Mensch; in Parallele hierzu ist auch der Vitamin-C-Spiegel der hauptsächlich diese Substanzen anreichernden Organe des Affen, etwas niedriger als der beim Menschen bzw. den üblichen Versuchstieren des Laboratoriums. Werden solche Affen vor der Infektion durch parenterale Behandlung mit Vitamin C in ihrem Vitaminbestand aufgefüllt, dann läßt sich im Vergleich zu den Kontrollen eine eindeutige Resistenzerhöhung gegen intrazerebralen Infekt nachweisen, die noch beträchtlich steigerungsfähig ist, wenn natürliches an Stelle von künstlichem Vitamin C verwendet wird. Während nach erfolgter Infektion normalerweise 95% aller Affen das typische Krankheitsbild entwickeln, kann dieser Prozentsatz durch Vitaminbehandlung vor der Infektion auf 55% herabgesetzt werden.

Ohne daß behauptet werden soll, daß im Vitamin C oder den Vitaminen I und P der ausschlaggebende Faktor gefunden wäre, so muß doch der Weg im Auge behalten werden, der sich aus diesen Versuchen ergibt und der vom Erreger weg wieder einmal hin zum Gesamtorganismus und seinem Kräfte- und Säftegleichgewicht zeigt.

Anhangsweise sei noch in Kürze auf einige Beobachtungen eingegangen, die bei einzelnen Tiertumoren vom Typ Rous, Fujinami und Sanarelli gemacht wurden und in manchen Punkten an eine Virusgenese denken lassen. Seitdem die zellfreie Transplantation des Roussarkoms gelungen ist, hat die Suche nach dem tumorenerzeugenden Agens mit erhöhter Intensität eingesetzt.

Das Roussarkom der Hühner ist mit den Viruskrankheiten, von denen die Rede war, in allen Punkten vergleichbar. Das Überstehen der Krankheit, d. h. die Rückbildung des Tumors verleiht eine dauernde Immunität; eine natürliche Resistenz gegen das Roussarkom ist bekannt; es ist möglich, hochwertige Immunsereen zu gewinnen, die in vitro eine sicher neutralisierende Wirkung auf das tumorerzeugende Agens ausüben, ohne — ähnlich wie etwa bei der Poliomyelitis — in vivo eine Immunität zu verleihen. Die Züchtung des Virus in proliferierendem Gewebe gelingt bis zu einem gewissen Grad, ebenso wie die passagenweise Fortführung; damit sind aber alle Voraussetzungen erfüllt, die eine Einreihung des Erregers des Roussarkoms unter die Virusarten nach bisher üblicher Definition gestatten.

Nachdem es, wie Carrel gezeigt hat, möglich ist, durch Teerpinselung oder Behandlung mit arseniger Säure Tumoren zu erzeugen, wurden weitere Substanzen auf ihre carcinogenen Eigenschaften hin untersucht; dabei konnten aus den hochsiedenden Fraktionen des Steinkohlenteers einige Kohlenwasserstoffe vom Typ des Benzpyrens und Dibenzpyrens isoliert werden, die ebenso wie das Methylcholanthren bei Mäusen mit Sicherheit Tumoren erzeugen. Die nächstgelegene Frage war nun die, ob solche ohne Mitwirkung lebender oder wenigstens aus lebendem Gewebe stammender Stoffe erzeugten Tumoren transplantiert werden können. Über die sichere Übertragbarkeit solcher Tumoren haben Carrel sowie neuerdings des Ligneris berichtet; diese Übertragbarkeit, die nicht immer gelingt, haben andere Autoren überhaupt nicht bestätigen können, so daß das wesentliche experimentum crucis — Erzeugung transplantabler Tumoren mit lebloser Substanz — noch aussteht. Den derzeitigen Stand

eines Teilgebiets der Tumorforschung kann man damit kennzeichnen, daß sicher tumorerzeugende Agenzien bekannt sind, daß sich aber das Bindeglied, das vom unbelebten tumorerzeugenden Agens zum sich fortpflanzenden Etwas führt, sich unserer Kenntnis noch weitgehend entzieht.

Es versteht sich, daß jeder Fortschritt in dieser Richtung natürlich auch die prima causa der übrigen Viruskrankheiten enthüllen hilft und die Forschung einer Befriedigung ihres Kausalitätsbedürfnisses näher bringt.

Der bisherige Bericht über „Ergebnisse der Virusforschung“ ist mit Absicht immer wieder auf die Alternative „belebt“ oder „unbelebt“ ausgerichtet worden, um zu zeigen, daß wenigstens für den naturwissenschaftlichen Gebrauch des Lebensbegriffs eine Korrektur oder aber eine Erweiterung der bisherigen Definition erforderlich ist. Eine solche Erweiterung erledigt aber die Frage nach der Natur der Virusarten von selbst, da sich nun die Virusarten untereinander, aber auch gegenüber den Bakterien nicht mehr prinzipiell, sondern nur noch in quantitativer Beziehung unterscheiden.

Die von manchen bevorzugte Annahme eines starren Übergangs von „belebt“ zu „unbelebt“ ist sicherlich unrichtig und widerspricht allen sonstigen Vorgängen in der Natur, die nur fließende Übergänge kennt. Wenn zum Schluß dieser Ausführungen eine Einordnung der Virusarten in ein altes bewährtes System versucht wird, dann soll damit gezeigt werden, daß die Verbindung der Virusarten einerseits mit den Bakterien, andererseits mit hochdifferenzierten Substanzen der unbelebten Welt ohne erkenntnistheoretische Schwierigkeiten und ohne Zuhilfenahme von vagen Hilfshypothesen geknüpft werden kann.

Läßt man die Reihe mit den gewöhnlichen Bakterien beginnen, die auf mageren Nährböden gedeihen, dann gelangt man über die empfindlichen bakteriellen Erreger verschiedener Gruppen, die schon die Anwendung hochwertiger Nährböden verlangen, auf denen die im lebenden Organismus sich abspielenden Vorgänge nachgeahmt werden, zu den exquisit cytotropen Rickettsien, von denen nur einzelne noch auf künst-

lichen Nährböden wachsen, alle übrigen aber zur Weiterzucht lebendes, wenn auch nicht stets proliferierendes Gewebe benötigen; sie scheinen noch nicht in gleichem Maß von den Stoffwechselforgängen der Zelle abzuhängen, wie dies bei den verschiedenen Virusarten mehr oder minder ausgesprochen zu beobachten ist. Diese letzteren sind außerhalb der Zelle zwar häufig noch lebensfähig, aber in keinem Fall fortpflanzungstüchtig. Von ihnen aber führt der Weg über die kleinsten Virusarten, denen auch die Bakteriophagen zuzurechnen sind, zu dem, was Fränkel „Virusenzyme“ und Murphy „transmissible mutagens“ genannt haben. Diese Substrate zeigen keine bestimmte morphologische Strukturierung mehr, so daß viele einen tropfbar-flüssigen Zustand annehmen; sie sind den Enzymen schon sehr verwandt und entstehen aus verschiedenen äußeren Ursachen innerhalb der lebenden Zelle, in der sie allein vermehrungsfähig sind. Die Virusenzyme ähneln den bekannten Enzymen des Tier- und Pflanzenreichs insofern, als beide nur in Anwesenheit des lebenden Gewebes gebildet werden; sie unterscheiden sich aber dadurch voneinander, daß das Ferment auch *in vitro* seine volle und spezifische Leistung vollbringen kann. Das Ferment vermag in seiner Eigenschaft als organischer Katalysator eine gleichbleibende Leistung unverhältnismäßig lang fortzuführen; qualitativ gleichbleibende Spaltprodukte werden aus spaltbarer Substanz in unverhältnismäßig großer Menge gebildet und das Substrat der geleisteten Arbeit ist nicht identisch mit dem Ferment. Auch das Virusenzym liefert bei seiner Einwirkung auf das ihm zusagende Substrat qualitativ gleichbleibende Produkte, die aber identisch sind mit dem Virusenzym. So sicher demnach verwandtschaftliche Beziehungen zwischen beiden Körperklassen bestehen, so deutlich sind doch wieder manche Unterschiede; nur ist zu fragen, ob bei dem an sich gleichgebliebenen Prinzip, nach dem die Leistung entsteht, die bestehenden Differenzen nicht aus einem ganz verschiedenartigen Anpassungsvorgang zu erklären sind. Die Loslösung einer spezifischen Leistung von dem Einflußbereich der funktionellen Lebenseinheit scheint beim Ferment schon in vollem Umfang erfolgt zu sein, beim Virusenzym ist sie noch eng an die Zellvorgänge geknüpft. So klar man an

sich die Leistungsdifferenzen zwischen Ferment und Virusenzym empfindet, so drängt sich dennoch der Eindruck auf, als offenbare sich bei diesen beiden Gruppen von Stoffen der Übergang vom vielleicht noch lebenden Etwas zur sicher leblosen Materie besonders deutlich.

Damit sollen aber diese mit ungelösten Fragen erfüllten und mit großen Rätseln schließenden Ausführungen beendet werden; sie waren ein Versuch, ein noch in den Anfängen steckendes naturwissenschaftlich wie medizinisch an Spannungen reiches Teilgebiet der Mikrobiologie in einigen Grundzügen darzustellen; er mag gezeigt haben, welche unerhörte Arbeit hier noch zu leisten ist.

Ich möchte es nicht verfehlen, auch an dieser Stelle meinen Dank dem Herrn Heeressanitätsinspekteur, Generaloberstabsarzt Prof. Dr. Waldmann, zum Ausdruck zu bringen, der mir die Mitarbeit an einzelnen hier aufgeworfenen Fragestellungen durch ein Kommando zum Institut Robert Koch, Berlin, erst ermöglicht hat.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen](#)

Jahr/Year: 1938

Band/Volume: [70](#)

Autor(en)/Author(s): Eyer Hermann

Artikel/Article: [Ergebnisse der Virusforschung. \(Ein Überblick.\) 35-66](#)