

schützt das gesamte Serumweiß vor der Fällung mit gewissen Eiweißfällungsmitteln (Alkohol, Aceton, Sublimat, Silbernitrat). Diese stabilisierende Wirkung auf die Eiweißkörper ließ sich von leicht alkalischer bis stark saurer Reaktion nachweisen, der optimalste Schutz liegt bei ca. pH 5,0. Jonenarmut begünstigt den Schutz durch Liquoid. Im Serum, das von säurefällbarem Euglobulin befreit wurde, ist die Schutzwirkung des Liquoids gegenüber den geprüften Eiweißfällungsmitteln noch ausgesprochener nachweisbar.

Liquoid in kleinen Dosen fällt aus Serumverdünnungen bei neutraler oder saurer Reaktion eine mit dem Euglobulin wohl fast identische Fraktion aus. Diesseits des isoelektrischen Punktes ist die Ausfällung durch Zufuhr von Neutralionen oder durch Neutralisierung, jenseits aber nur durch Neutralisierung reversibel zu machen, während Neutralionen dann die Ausfällung verstärken. Auf dieser Basis ist eine annähernde Bestimmung des isoelektrischen Punktes der in Betracht kommenden Eiweißkörper möglich. Calciumionen verstärken im allgemeinen die fällende Liquoidwirkung, es wird unter der kombinierten Einwirkung von Liquoid und Calcium eine stärkere Trübung als durch Liquoid allein hervorgerufen,

weil dann die eiweißfällende Wirkung sich über die Euglobulinfraktion hinaus erstreckt. Im Serum, das frei ist von säurefällbarem Euglobulin, ruft nämlich Liquoid keine Trübung mehr hervor. Sobald aber Calcium zugefügt wurde, erfolgt auch in solchen euglobulinfreien Seren noch eine Fällung, die durch einen Überschuß von Kochsalz wieder rückgängig gemacht werden kann.

Takatapositive Seren weisen zumeist nach Zusatz von Liquoid oder von Liquoid und Calcium zusammen eine stärkere Fällung als takatanegative Seren auf. Ebenso ruft in takatapositiven Seren, die von säurefällbarem Euglobulin befreit wurden, Liquoid oder die Kombination Liquoid und Calcium eine stärkere Trübung hervor als bei ebenso vorbehandelten takatanegativen Seren. Die Analogien des Ausfalls dieser Liquoidreaktionen mit den Ergebnissen der Takatareaktion werden besprochen.

Literatur: ¹ DEMOLE, V. und REINERT, M., Arch. f. exp. Path. 158, 211, 1930. — ² BATTISTINI, Fisiologia u. Medicina 1932, 4. — ³ MANA u. BATTISTINI, Zentralblatt f. Bact. 131, 241, 1934. — ⁴ REGAMEY, Z. f. d. ges. exp. Med. 104, 71, 1938. — ⁵ HAARMANN, Deutsche Zeitschr. Verdauungs- u. Stoffwechsellkrankh. 2, 225, 1939. — ⁶ WIDENBAUER, Klin. Wschr. 1943, 320.

ÜBER DIE ELEMENTARKÖRPER DES VIRUS DER BRONCHOPNEUMONIE DER MAUS*.

Von

H. RUSKA.

Medizinische Universitätsklinik, Heidelberg, und Laboratorium für Übermikroskopie der Siemens & Halske AG., Berlin-Siemensstadt.

R. GÖNNERT¹ hat 1941 in dieser Wochenschrift ein besonders großes, lichtmikroskopisch sichtbares Virus beschrieben, das nach intranasaler Infektion bei Mäusen eine schwere Bronchopneumonie hervorruft. Die Elementarkörper färben sich in Lungenausstrichen oder Tupfpräparaten gut nach Giemsa und sind teils freiliegend, teils in neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten zu finden. In den Endothelien und histiozytären Zellen können sie sich zu Initial- und Einschlußkörpern entwickeln, aus denen wieder Elementarkörper frei werden.

Das Virus der Bronchopneumonie der Maus beansprucht das besondere Interesse des Arztes, weil es hinsichtlich der Größe seiner Elementarkörper und der Entwicklung der Einschlußkörper dem Virus des Lymphogranuloma inguinale, der Psittakose und des Trachoms nahesteht. Alle 4 Viren hat GÖNNERT als die Gruppe der großen Virusarten zusammengefaßt. Die Sonderstellung dieser Virusgruppe wurde neuerdings auch von W. KIKUTH² betont, weil sich gezeigt hat, daß die Infektionen mit den genannten Virusarten einer Chemotherapie mit Sulfonamiden zugänglich sind. Vorausgesetzt, daß unsere heutigen Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide zu Recht bestehen und sich auf die Gruppe der großen Virusarten übertragen lassen³, zeigt sich damit, daß diese Virusgruppe über eine Einwirkung auf den Stoffwechsel der Elementarkörper chemotherapeutisch angreifbar ist. Im Gegensatz zu zahlreichen „molekularen“ Virusformen, die nach unseren derzeitigen Kenntnissen keinen eigenen Stoffwechsel haben, scheinen hier „organisierte“ Virusformen vorzuliegen, die aller Wahrscheinlichkeit nach einen eigenen Stoffwechsel besitzen. Aus dieser Besonderheit der Gruppe der großen Virusarten war eine von den bisher bekannten Elementarkörpern abweichende Struktur zu erwarten, da sich der Feinbau in hohem Maße als das entscheidende Kriterium für Wesen und Einteilung der Virusarten herausgestellt hat³.

Zur Untersuchung wurde das GÖNNERTSche Virus gewählt, weil es experimentell und präparativ leicht zugänglich ist. Die Lungen von intranasal infizierten, der Infektion erlegenen Mäusen, wurden in einem konischen Glasmörser mit eingeschliffenem Stöpsel zerrieben, mit TyrodLösung (oder in einem Falle mit 1% Formalin) verdünnt und zur Beseitigung

größerer Gewebstrümmer, intakt gebliebener Zellen, Zellkerne usw. 20 Minuten bei 3000 Umdrehungen je Minute zentrifugiert. Die in der überstehenden Flüssigkeit enthaltenen Elementarkörper wurden sodann wiederholt 1 Stunde lang bei 15 000 Umdrehungen sedimentiert und dabei mit Aqua dest. gewaschen. Der morphologisch bakterienfreie, infektiöse Bodensatz enthielt schließlich in vielfach wiederholten Versuchen neben feineren und größeren Eiweißaggregaten die in Abbildung 1 bis 3 dargestellten Körperchen. Ihre Größe stimmt befriedigend mit der Größe der Elementarkörper des Virus der Bronchopneumonie überein, wenn man berück-

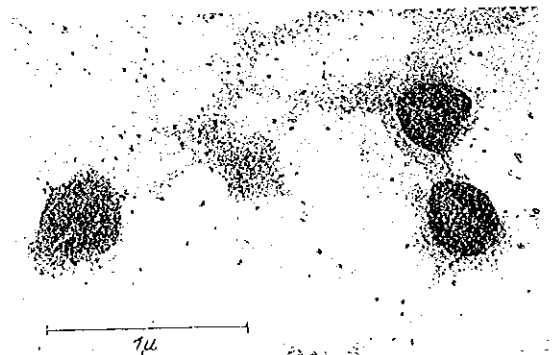


Abb. 1. (5666/43) Elementarkörper des Virus der Bronchopneumonie der Maus. Abbildung 27000:1.

sichtigt, daß im allgemeinen die elektronenmikroskopisch ermittelten Virusgrößen über den Werten anderer Verfahren liegen³. In Präparaten, die in gleicher Weise zum Vergleich von anderen virösen und von bakteriellen Pneumonien angefertigt wurden, waren den Abbildungen entsprechende Gebilde nicht aufzufinden. Diese dürfen daher als das gesuchte Virus angesprochen werden.

Gegenüber allen bisher bekannt gewordenen Virusformen³ fällt außer der Größe und der starken Größenschwankung (230 bis 430 m μ) die ungewöhnliche Verschiedenartigkeit der einzelnen Elementarkörper auf. Typische Formen zeigt Abb. 1. Es ist zunächst schwer, sich daraus die plastische Gestalt vorzustellen oder gar etwas über den Feinbau auszusagen. Manche Elementarkörper erscheinen wie Kaffeebohnen oder wie auf-

* Herrn Prof. Dr. W. J. Schmidt zum 60. Geburtstag.

** Nach neueren Untersuchungen von L. MUDROW u. J. BOCK, Z. f. Immunitätsforschung Bd. 104, 463 (1943), besteht daran kein Zweifel.

gebrochene Membranen keimender Bakteriensporen. Die Vielfalt der einzelnen Formen zeigt Abb. 2. Der erste Eindruck erinnert etwas an das lichtmikroskopische Bild von Erythrozyten eines technisch schlecht ausgeführten, gefärbten Blutausstrichs. Man sieht zentral oder auch asymmetrisch liegende helle Zonen (a, b, c, g), ausgesprochene Ringformen (c) und kompakte oder zentral aufgehellte Steckapfelformen (h bis n). Außerdem fällt häufig eine mehr oder weniger blasse Rand-

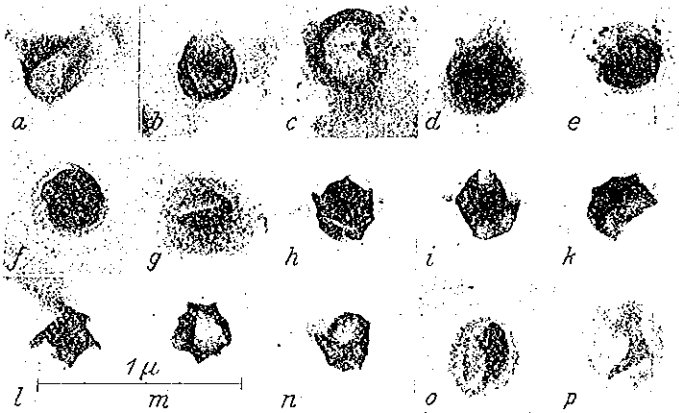


Abb. 2. (5214, 6004 bis 6007, 6589, 6590, 7268 bis 7270/43) Verschiedene Elementarkörper aus mehreren Präparaten.
Abb. 27000:1.

zone (e bis n) auf. Die Randzone kann möglicherweise erst durch einen Schrumpfungsprozeß beim Eintrocknen entstehen, eine außen anhaftende, besondere Substanz oder eine Membran sein, innerhalb deren eine Schrumpfung der Hauptmasse der Elementarkörper eingetreten ist. Mitunter finden sich sehr kontrastarme Gebilde, vielleicht mehr oder weniger „leere“ Membranen (o, p). Die Steckapfelformen entstehen vielleicht erst als Folge der Eintrocknung. Außerdem ist mit morphologischen Veränderungen durch die Einwirkung des destillierten Wassers zu rechnen, die aber bei kurzer Einwirkungszeit nicht die Infektiosität der Elementarkörper aufheben können. Bezüglich einer sicheren Deutung befindet man sich bei der Betrachtung der Bilder in einer ähnlich schwierigen oder noch schwierigeren Lage wie einst der Lichtmikroskopiker bei der Deutung der so lange umstritten gebliebenen Feinstruktur der roten Blutkörperchen. Die Schwierigkeiten einer Aufklärung des Feinbaus der Elementarkörper liegen aber nicht so sehr im begrenzten Auflösungsvermögen der Übermikroskopie als vielmehr in der Schwierigkeit der Gewinnung einer ausreichenden Menge von sauberem und einheitlichem Untersuchungsmaterial, mit dem man chemische, fermentchemische, osmotische und dergl. Versuche machen könnte. Ferner fehlen vorläufig noch „spezifische Färbemethoden“, mit denen man Nukleoproteine, Membranstoffe und andere definierbare Bestandteile für die elektronenmikroskopische Technik darstellen könnte. Die Uneinheitlichkeit der isolierten Gebilde mag zum Teil daher rühren, daß man Elementarkörper aus verschiedenen Entwicklungsphasen vor sich hat.

Trotz all dieser Unsicherheiten läßt sich jedoch mit Bestimmtheit angeben, daß wir es bei den gezeigten Elementarkörpern des GÖNNERTSchen Virus und damit wahrscheinlich bei denjenigen der ganzen Gruppe der großen Virusarten mit etwas grundsätzlich anderem zu tun haben als bei den Elementarkörpern der größtmäßig am nächsten stehenden Gruppe der quaderförmigen Viren (Pocken, Mollusc. contagiosum, Myxom, Ektromelie usw.). Die quaderförmigen Elementarkörper sind sehr einheitlich formstabil und wahrscheinlich von festgallertartiger Konsistenz. Die „großen“ Elementarkörper sind dagegen vielgestaltig und in der Form veränderlich. Vielleicht darf man sie sich als leicht knitterbare Bläschen mit mehr oder weniger flüssigem mitunter zur Schrumpfung neigendem Inhalt vorstellen. Je flüssigkeitsärmer bzw. substanzreicher der Inhalt ist, um so dunkler erscheinen die Elementarkörper im übermikroskopischen Bild. Manche erscheinen wie geplatze oder auch wie eingedrückte Bläschen (Abb. 3). Auf keinen Fall wird man in Erwägung ziehen können, daß es sich hier um ein molekulares Virus handelt. Andererseits liegt auch sicher nicht die zelluläre Bauweise von Bakterien und Rickettsien⁴ vor, für die eine vom Zellinnern scharf abgrenzbare Membran und ein in verschiedenen typischen Formen verteilter Zellinhalt (mitunter mit Fetttropfen und Vakuolen) kennzeichnend ist. Die Bilder des Virus der Bronchopneumonie deuten vielmehr auf eine bisher unbekannte Organisationsform, die GÖNNERT auf Grund ganz anderer Kriterien mit Recht einerseits von den Rickettsien und andererseits von den sonstigen lichtmikroskopisch sichtbaren Viren abgegrenzt hat.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die übermikroskopische Untersuchung des Virus der Bronchopneumonie der Maus seine Sonderstellung gerechtfertigt hat. Es handelt sich um ein seinem Aufbau nach zwar nicht bakterielles, aber doch organisiertes Virus. Diese Tatsache und die morphologische Sonderstellung gegenüber den etwas kleineren, besonders den quaderförmigen Viren macht seine chemotherapeutische Beeinflussbarkeit verständlich.

Dem Reichsforschungsrat dankt der Verfasser für seine Unterstützung, Herrn Prof. KIKUTH für die freundliche Überlassung des Virusstammes und Fräulein E. FEILHABER für ihre experimentelle Hilfe.

Literatur: ¹GÖNNERT, R., Klin. Wschr. 1941, 76; ferner Zbl. f. Bakt. I, 147, 161 (1941); 8, 331 (1942). — ²KIKUTH, W., Med. Welt 17, 453, 483 (1943). — ³RUSKA, H., Arch. f. Virusforsch. 2, 480 (1943); Klin. Wschr. 1943 703; derselbe u. G. A. KAUSCHIE, Zbl. f. Bakt. I, 150, 311 (1943). — ⁴EYER, H. u. H. RUSKA, Zs. f. Hyg. 125, 483 (1944).

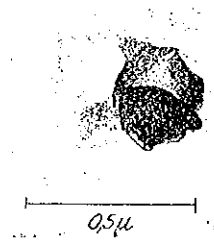


Abb. 3. (250/44) Elementarkörper mit 1% Formalin abgetötet.
Abbildung 45000:1