Die submikroskopischen Lebensformen

Autor(en): **Doerr, R.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **110 (1929)**

PDF erstellt am: **27.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-90370

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Die submikroskopischen Lebensformen

Von

R. Doerr

Professor an der Universität Basel

Meine Herren!

Der Gedanke, dass Organismen existieren könnten, welche infolge ihrer winzigen Grössenausmasse unsichtbar bleiben, ist vor mehr als zweitausend Jahren aufgetaucht und gewann schon in jener weit zurückliegenden Epoche enge Beziehung zu der — wenn auch mehr unbestimmt empfundenen als klar erkannten — Notwendigkeit, den Infektionsstoffen belebte Natur zuzuschreiben. Wir begegnen also hier bereits dem erkenntnis-theoretisch wichtigen Versuch, das Vorhandensein einer Lebewelt, die uns infolge der begrenzten Leistungsfähigkeit unseres Gesichtssinnes verborgen wäre, indirekt durch ihre Auswirkungen zu erschliessen, und es ist gerade dieses Prinzip, auf welches die biologische Forschung nochmals in grösstem Maßstabe und mit ausserordentlichem Erfolge zurückgegriffen hat, seit die Untersuchungen von Löffler und Frosch über das invisible Agens der Maul- und Klauenseuche (1898) den ersten entscheidenden Impuls[1] zu seiner erneuten Anwendung gaben. Die Voraussetzungen für die Zulässigkeit der Methode hatten jedoch in der Zwischenzeit nicht nur ein tatsächliches Fundament erhalten und damit wissenschaftlichen Charakter angenommen, sie hatten sich auch in einer einzigen, zumindest äusserlich dogmatischen Richtung fortentwickelt; hierauf mit einigen kritischen Bemerkungen einzugehen, scheint mir für das Verständnis der folgenden Ausführungen unerlässlich, selbst auf die Gefahr hin, zum Teil Dinge

[1] Die frühere Mitteilung von D. Iwanowski über die Existenz eines filtrierbaren Virus bei der Mosaikkrankheit des Tabaks (1892) blieb zunächst unbeachtet und wurde erst später auf Grund weiterer Publikationen von M. W. Beijerinck (1899) und von Iwanowski selbst (1903) allgemein bekannt und ihrer generellen Bedeutung entsprechend gewürdigt.

zu wiederholen, die ich schon an anderen Stellen (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 20 und Nederl. Tijdschrift v. Hygiene, Microb. en Serologie, 1927) auseinandergesetzt habe.

Die Infektionskrankheiten der Tiere und Pflanzen lassen sich bekanntlich in unbegrenzter Folge von kranken auf gesunde Individuen übertragen. Das Experiment sowohl als auch die Beobachtung der natürlichen Ansteckung lehren, dass für jeden Übertragungsakt nur eine minimale Substanzmenge erforderlich ist und dass das Material durchaus nicht von der Stelle entnommen werden muss, an welcher die natürliche oder künstliche Inokulation stattgefunden hat; das Infektionsgut muss sich also im infizierten Organismus ausgebreitet haben und die wiederholte Übertragung kleinster Quanten im Vereine mit der jedesmaligen Ausbreitung müsste sehr rasch zu einer derartigen Verdünnung führen, dass die Wirksamkeit jedes unbelebten Stoffes unfehlbar erlöschen würde. Wenn das nicht geschieht, d. h. wenn die Ansteckungsketten beliebig verlängert werden können, so lässt sich dies nur so erklären, dass der Verdünnung eine periodische Konzentration entgegenwirkt, und es ist evident, dass dieser Konzentrationsprozess nirgends anders ablaufen kann als in den infizierten Tieren und Pflanzen, die ich in diesem Sinne als die „Konzentrationsräume der Ansteckungsketten“ bezeichnet habe. Bis hierher scheint die Beweisführung keinem Einwand zugänglich; die unbegrenzte Übertragbarkeit ist tatsächlich ohne Vermehrung der Ansteckungsstoffe im Körper des infizierten Wirtes nicht denkbar. Eine Reihe von Autoren des 18. und 19. Jahrhunderts — ich nenne als ihren vornehmsten Vertreter Jakob Henle (1840) — ist aber noch vor der Entdeckung der ersten pathogenen Mikroben, also auf Grund aprioristischer Überlegungen einen Schritt weiter gegangen; es wurde als sicher angenommen, dass sich die Infektionsstoffe „aus sich heraus“ d. h. autonom, durch Assimilation fremdartigen Nährmateriales vermehren, und da diese Fähigkeit ausschliesslich lebenden Organismen zukommt, ergab sich als automatische Konsequenz, dass jeder übertragbare Infektionsstoff ohne Ausnahme ein Lebewesen sein muss. Die Erforschung der Ätiologie der Infektionskrankheiten hat diese Theorie, die Pathologia animata oder die Lehre vom Contagium vivum, in weitem Umfange bestätigt; ein „Erreger“ nach dem andern wurde festgestellt, mikroskopisch als lebender Elementarorganismus agnosziert und die Auto-

nomie der Vermehrung überdies durch die Züchtung auf totem Substrat (also ausserhalb der betreffenden Wirte) für die überwiegende Mehrzahl derartiger Keime exakt bewiesen.

Ich habe aber schon vor Jahren darauf hingewiesen, dass noch eine andere Möglichkeit in Erwägung zu ziehen ist. Die Vermehrung der Ansteckungsstoffe im Körper des infizierten Tieres oder der infizierten Pflanze muss nicht unbedingt autonom erfolgen, sie könnte auch von den Wirtsgeweben ausgehen, derart, dass diese, durch einen bestimmten Stoff x gereizt, eben diesen Stoff in grosser Menge produzieren. Es ist ohne weiteres klar, dass das infizierende Agens in diesem Falle unbelebt sein kann oder vielmehr unbelebt sein muss; es fragt sich nur, ob de facto übertragbare Krankheiten existieren, bei welchen der geschilderte Mechanismus und mithin ein Contagium inanimatum angenommen werden darf. Wir kennen nun bisher in der Tat ein weitgehend gesichertes Beispiel, das Rous'sche Hühnersarkom, und zwei noch heftig umstrittene, die Bakteriophagen und den Herpes febrilis, den jedermann bekannten, in der Regel an den Lippen lokalisierten, sogenannten Fieberausschlag. Ich will hier nur das Rous'sche Hühnersarkom kurz besprechen, weil es in einer bedeutsamen Beziehung eine Sonderstellung einnimmt. Das zuerst von Peyton Rous beschriebene und nach ihm benannte Sarkom ist eine bösartige, bei manchen Hühnern spontan auftretende, zu Metastasen in den verschiedensten Organen führende Geschwulst. Sie lässt sich experimentell in unbegrenzter Serie auf gesunde Hühner übertragen, wenn man diesen zerriebene Tumorsubstanz injiziert. Das wäre nicht weiter merkwürdig und könnte als einfache Transplantation lebender Geschwulstzellen aufgefasst werden. Die Übertragung gelingt aber auch mit getrocknetem und pulverisiertem, mit in Glyzerin aufbewahrtem Tumorgewebe oder, wie ich mich selbst überzeugt habe, mit Tumorbrei, den man wiederholt in Kohlensäureschnee durchgefroren und wieder aufgetaut hat; sie gelingt mit Tumorextrakten, die 30 Minuten auf 50—55° C erhitzt wurden, und sie gibt selbst dann positive Resultate, wenn man die Extrakte durch Filtration von den in ihnen enthaltenen Zellen vollständig befreit (Rous und Murphy, A. Fischer, Haagen, Pentimalli, E. Fränkel u. a.). Auch braucht man nicht gerade Tumormaterial zu verwenden; die Impfungen gehen an, wenn man das Blut oder Serum kranker Hühner einspritzt (Rous, Bürger, Busch, Pentimalli, E. Fränkel), und nach meinen Erfah-

rungen genügen für diesen Zweck sogar ganz geringe Blutquantitäten, z. B. 0,02 ccm (nicht publiziert).

Dass die experimentelle Verimpfung des Rous-Sarkoms nur durch intakte Zellen möglich ist, halte ich daher, in Übereinstimmung mit fast allen Experimentatoren, die sich auf diesem Gebiete betätigt haben, für unrichtig. Dagegen würden die angeführten Tatsachen — einzeln oder in ihrer Gesamtheit — sehr wohl gestatten, einen lebenden, submikroskopischen bzw. filtrierbaren Erreger anzunehmen, eine Ansicht, welche namentlich Gye vertreten hat. Die aufsehenerregenden Versuche, auf welche sich Gye stützte, sind aber mehrfach widerlegt worden (Harkins, Schamberg und Kolmer, Murphy, Flu, E. Fränkel); und vor allem ist ein Umstand hinzugetreten, der diese Hypothese meines Erachtens definitiv erledigt: man kann — wenn ich mich drastisch ausdrücken darf — den kausalen Faktor des Rous-Sarkoms erschaffen, man kann ihn künstlich erzeugen und benötigt dazu nur das Huhn, nicht aber den Tumor. Wenn man gesunden Hühnern Brei von gleichfalls gesunden Hühnerembryonen gemischt mit niedrigen Konzentrationen von arseniger Säure, Indol oder Teer injiziert, entwickeln sich schon nach wenigen Wochen typische, sehr bösartige Geschwülste, die sich dann auf weitere Hühner (und zwar auch wieder mit zellfrei filtrierten Extrakten der Tumoren) übertragen lassen (Carrel, Murphy und Landsteiner). Carrel konnte sogar bestimmte Zellen (Monocyten oder Histiocyten) normaler Hühner im Explantat d. h. in der künstlichen Gewebskultur in vitro durch die genannten chemischen Einflüsse in Tumorzellen verwandeln, so dass die Verimpfung des transformierten Explantates auf das empfängliche Tier äusserst maligne, rasch wachsende Sarkome lieferte.

Bei den mikroskopisch sichtbaren und zweifellos lebenden Erregern ist es selbstverständlich nicht möglich, eine Infektionskette in einem beliebigen Zeitpunkt und ohne Zuhilfenahme des bereits vorhandenen Infektionsstoffes neu beginnen zu lassen, es wäre denn durch Umwandlung eines präexistenten saprophytischen Mikroorganismus in einen pathogenen. Hier, wie auch bei der natürlichen Propagation solcher Seuchen, gilt uneingeschränkt der Satz: Omne vivum ex vivo; er stellt die längst als tragfähig erkannte Basis aller Massnahmen dar, welche die Verhütung der Einschleppung und die Bekämpfung der Infektionskrankheiten bezwecken. Wenn wir daher untersuchen wollen, wo dieses Gesetz

durchbrochen wird, d. h. wo ein ähnliches Verhalten wie beim Rousschen Hühnersarkom feststellbar ist, müssen wir uns logischerweise auf das Gebiet der optisch nicht fassbaren Ansteckungsstoffe begeben und dort finden wir in der Tat, was wir suchen, allerdings — wenn man von allen, nicht zureichend bewiesenen Angaben absieht — wieder nur in einem isoliert stehenden Einzelfall. Der schon erwähnte Fieberausschlag (Herpes febrilis) kann erzeugt werden, wenn man den Inhalt der Blasen einimpft; er tritt aber auch, und zwar mit bemerkenswerter Regelmässigkeit, bei gesunden Menschen auf, welchen verschiedene, namentlich fiebererzeugende Substanzen z. B. abgetötete Kulturen beliebiger Bakterien (B. coli, B. prodigiosum, Streptokokken usw.) injiziert wurden, und von einem solchen willkürlich und auf völlig aspezifischem Wege provozierten Herpes aus können dann weitere Tier- oder Menschenpassagen in unbegrenzter Folge angelegt werden.

Ob man späterhin noch andere analoge Phänomene beobachten wird, lässt sich natürlich nicht voraussagen; in der Literatur der tierischen wie der pflanzlichen Infektionspathologie stösst man auf zahlreiche Tatsachen, welche eine derartige Erwartung rechtfertigen, und es muss überdies berücksichtigt werden, dass sich die biologische Forschung mit diesem Thema noch nicht systematisch, sondern stets nur im Anschluss an zufällige Befunde oder an Probleme anderer Art befasst hat. Es gibt auch in der Wissenschaft gemiedene Territorien und zu diesen gehört fraglos die Hypothese der unbelebten Kontagien. Schon jetzt liegt aber die Sache so, dass die unbegrenzte Übertragbarkeit eines pathogenen, keine mikroskopischen Organismen enthaltenden Stoffes nicht als sicherer Beweis für seine autonome Vermehrung und daher auch nicht für seine belebte Natur betrachtet werden kann; sie gewinnt diesen Wert erst dann, wenn sich die Phänomene der Vermehrung und endlosen Übertragung unter Ausschluss aller anderen lebenden Zellen auf sterilen Substraten realisieren lassen, also durch Methoden, die in der Mikrobiologie als Kulturverfahren bzw. als Nährbodenpassage bekannt sind. Wenden wir aber dieses Kriterium an, so treten recht eigenartige Verhältnisse zutage.

Um sie zu verstehen, wollen wir vorerst einen Blick auf die mikroskopisch sichtbare Lebewelt werfen. Die Organismen, die wir im Mikroskop als solche erkennen, zeigen, mag es sich um Protozoen oder um Bakterien handeln, ausserordentlich verschiedene

Dimensionen; die Grössenausmasse der kleinsten Formen wie mancher Streptokokkenarten oder der Erreger der Pleuropneumonie der Rinder gehen fast bis an die Grenze des Auflösungsvermögens der besten Instrumente (= 0,23 μ Teilchendurchmesser) herunter und manche von ihnen vermögen infolge ihrer Kleinheit die Poren von Kieselguhr- oder Tonfiltern zu passieren wie z. B. der Vibrio parvus, den v. Esmarch entdeckte, die Micromonas Mesnili von Borrel, der Vibrio percolans von Mudd u. a. In allen Grössenklassen findet man aber Saprophyten **und** Parasiten oder — wie man meist sagt, pathogene Mikroben, und bei den pathogenen Arten hängt die Kultivierbarkeit auf sterilem Nährsubstrat, der fakultative Saprophytismus, keineswegs von den Dimensionen des einzelnen Individuums ab; der winzige Bacillus influenzae, die feine Syphilisspirochaete, der Erreger der Pleuropneumonie können ebenso im Reagenzglase gezüchtet werden wie etwa der Milzbrandbazillus. Nicht unwichtig ist ferner, dass im mikroskopischen Bereich die nichtpathogenen Spezies bei weitem überwiegen.

Das alles verkehrt sich nun mit einem Schlage ins Gegenteil, wenn man das Gebiet der hypothetischen (submikroskopischen) Lebensformen betritt. Hier kennt man zwar eine heute kaum mehr zu übersehende Zahl von „Erregern“ tierischer oder pflanzlicher Infektionskrankheiten, die unter dem Kollektivbegriff „Virus“ zusammengefasst werden, aber keine auf totem Substrat gedeihenden Saprophyten, obzwar ihr Nachweis wiederholt (u. a. von Twort) angestrebt wurde. Hans Molisch hat diese augenscheinliche Nichtexistenz von „Ultrasaproben“ mit Recht als sehr auffällig bezeichnet; sie wird aber noch bedeutungsvoller durch das Fehlen eines fakultativen Saprophytismus bei den pathogenen Virusarten, durch die Unmöglichkeit — soweit die bisherigen ausgedehnten Versuche einen so kategorischen Ausdruck erlauben[1] — ein solches Virus in vitro sicher autonom zur Vermehrung zu bringen und mit Erfolg von einem Nährboden auf den anderen fortzuimpfen. Wenn ich

[1] Im British Medical Journal 1929, Nr. 3559, S. 551, finde ich allerdings folgende Bemerkung:

"Mr. Barnard said that in his opinion there were at least two saprophytic viruses, probably nonpathogenic, which it was possible to grow and reproduce, though not with great regularity." Diese Angabe erlaubt natürlich — auch wenn sie weniger verklausuliert wäre — keinen bestimmten Schluss; ob eine Originalmitteilung von Barnard oder ein ausführliches Referat existiert, war aus der mir zugänglichen Literatur nicht zu entnehmen.

diese Aussage durch den Zusatz „sicher autonom“ einschränke, können Sie nicht mehr im unklaren sein, was damit gemeint ist: die Abwesenheit anderer lebender Zellen im Kulturmilieu, insbesondere der für die betreffende Infektion empfänglichen Wirtszellen. Ein Beispiel mag das erläutern. Vor kurzem teilte Helen Purdy mit, dass sich das Virus der Mosaikkrankheit des Tabaks in abgepflückten Blättern gesunder Tabakpflanzen vermehrt und dass es sich von einem abgetrennten Blatt auf das andere übertragen lässt; die infizierten Blätter verändern zwar ihr Aussehen nicht, aber mit ihrem Preßsaft kann die typische Erkrankung selbst nach mehrgliedriger Blattpassage an normalen Tabak- oder Tomatenpflanzen hervorgerufen werden. Angenommen, dass dies richtig ist, läge doch keine Züchtung auf zellfreiem Material vor, sondern eine Kultur im explantierten Wirtsgewebe. Eliminiert man dieses aus der Versuchsanordnung, so werden die Ergebnisse negativ; die angeblich positiven Resultate von Olitsky, nebenbei bemerkt, die einzigen, die bei pflanzenpathogenen Virusarten überhaupt erzielt wurden, konnten weder Henderson Smith noch andere Experimentatoren bestätigen. Genau der gleiche Sachverhalt, der sich in diesem Paradigma widerspiegelt, wurde bei den Bakteriophagen und bei dem Agens des Rousschen Sarkoms, bei beiden in ganz eindeutiger Weise konstatiert, beim Vaccine- und beim Herpesvirus, beim Virus des Fiebers der amerikanischen Felsengebirge u. a. (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von E. Meyer im Archiv für experimentelle Zellforschung, Bd. 3, 1926 und von Th. M. Rivers in The Newer Knowledge of Bacteriol. and Immunology, Chicago, 1928): Wachstum in Gegenwart lebender empfänglicher Wirtszellen, kein Wachstum bei Ausschluss derselben. Wohl tauchen immer wieder Berichte über gelungene Züchtungen tierpathogener Virusarten in zellfreien Nährböden auf (Kultur des Trachomvirus von Noguchi, des Gelbfiebervirus von Kuczynski usw.); wenn irgendwo ist jedoch hier grundsätzliche Skepsis am Platze, solange nicht einwandfreie Nachprüfungen jeden Zweifel beseitigen, einmal mit Rücksicht auf die schon erlebten Enttäuschungen, dann aber auch im Hinblick auf die phytopathogenen Virusformen einschliesslich der Bakteriophagen, bei welchen sich die technischen und biologischen Bedingungen eines positiven Erfolges a priori weit günstiger gestalten und bei denen alle Bemühungen gescheitert sind.

Man pflegt das soeben aufgerollte Problem durch die Aussage

zu erledigen, sämtliche Virusarten seien obligate Parasiten. Mit dem Wort „Parasit“ wird aber die unbewiesene Annahme lebender Elementarorganismen zur Behauptung erhoben und das Attribut „obligat“ bedeutet nicht mehr als eine blosse Umschreibung des Tatbestandes im Rahmen dieser hypothetischen Prämisse, aber keine Erklärung. Man muss sich doch die Frage vorlegen, ob irgendeine Eigenschaft bekannt ist, aus welcher der so strenge und ausnahmslose Parasitismus abgeleitet werden könnte. Das ist aber nicht der Fall. Diese Stoffe sind keineswegs so empfindlich gegen die Einflüsse der Aussenwelt, wie man das auf Grund der Analogien aus dem mikroskopischen Bereich erwarten sollte; manche von ihnen zeigen sogar eine ganz beträchtliche Widerstandsfähigkeit wie das Virus der Mosaikkrankheit des Tabaks, das monatelang aufbewahrt, völlig ausgetrocknet, aus den kranken Blättern mit verdünntem Alkohol, Aceton, $CHCl_3$, CS_2 ausgezogen und nach neueren Angaben von Mc. Kinney bis auf 82, ja unter Umständen auf 88—90° C erhitzt werden kann, ohne seine Wirksamkeit einzubüssen. Ebenso werden gewisse Bakteriophagenstämme, wie ich in Gemeinschaft mit Rose konstatiert habe, durch einstündiges Erwärmen im Wasserbad auf 84—85° C nicht zerstört, sondern nur abgeschwächt. So hohe Grade der Resistenz sprechen entschieden dagegen, dass es sich um Protozoën handeln könnte, und die Annahme von Bakterien ist — abgesehen von andern Gründen — unwahrscheinlich, da die Bildung von Dauerformen nach Art der Sporen nicht in Betracht kommt. Erneut drängt sich die Vorstellung an unbelebte Substanzen[1] oder doch an Gebilde auf, welche

[1] Auch C. G. Vinson und A. W. Petre vertreten auf Grund neuerer Untersuchungen (Bot. Gaz., Bd. 87, 1929, S. 14—38) die Ansicht, dass sich das Virus der Mosaikkrankheit des Tabaks in manchen Beziehungen wie eine chemische Substanz verhält. Von den Experimenten der genannten Autoren besitzt eines eine besondere, jetzt noch kaum abzuschätzende Bedeutung. Versetzt man den Quetschsaft mosaikkranker Tabakblätter mit einprozentiger Safraninlösung, so entsteht ein Präzipitat; weder dieses noch die überstehende Flüssigkeit erweisen sich, auf gesunde Pflanzen verimpft, als infektiös. Schwemmt man aber den Niederschlag in destilliertem Wasser auf und fügt eine gesättigte, wässerige Pikrinsäurelösung hinzu, so fällt das Safranin aus und das Virus erscheint wieder in der ursprünglichen, aktiven, übertragungsfähigen Form. Die Safranin-Virusverbindung wird also unter gleichzeitiger vollständiger Regeneration der Viruskomponente gesprengt, ein Vorgang, der in jeder Hinsicht an die auf S. 10 erwähnten Dissoziationsphänomene erinnert. Doch darf auch dieser Versuch nicht für sich allein, sondern nur im Zusammenhalt mit andern Tatsachen

den allgemeinen Normen der Organismenwelt nicht mehr gehorchen, eine Vorstellung, welche noch durch eine Reihe anderer Tatsachen von teils genereller, teils auf gewisse Fälle beschränkter Gültigkeit gestützt werden kann, auf die ich nun in gebotener Kürze eingehen möchte.

Da wären zunächst die Grössenverhältnisse der Viruselemente zu nennen. Exakte Messungen sind freilich mit den bisher angewendeten Mitteln nicht durchführbar; weder die Zentrifuge noch die verschiedenen Filter geben Resultate in Form von präzisen oder nur ein kleines Intervall umspannenden zahlenmässigen Angaben. Das ist so oft theoretisch und experimentell untersucht worden (u. a. auch von Frei in Zürich), dass ich hierüber kein Wort zu verlieren brauche. Von neueren Arbeiten seien nur die weniger bekannten Untersuchungen von S. P. Kramer in Cincinnati zitiert, welche sich speziell auf die sogenannten Hartfilter (Berkefeld-, Chamberland-Kerzen usw.) beziehen.[1] Ob eine bestimmte

als Beweis für die unbelebte Natur des Mosaikvirus bewertet werden. Es lassen sich ja auch mit Sublimat behandelte, nicht mehr kultivierbare und nicht mehr infektiöse, also scheinbar tote Staphylokokken zu neuem Leben erwecken, wenn man die Proteïne des Bakterienplasmas vom anhaftenden Hg durch Einwirkung von H_2S (Überführung des Hg in unlösliches HgS) befreit (Gegenbauer u. a.).

[1] In den letzten Jahren verwendet man zur Grössenbestimmung sehr kleiner Elemente in steigendem Umfang die sogenannten „Membranfilter", d. h. Kollodiummenbranen, deren Durchlässigkeit (Porenweite) abgestuft und mit Hilfe besonderer Methoden gemessen werden kann. Die Filtrationswirkung derartiger Kollodiumhäutchen wurde von Hitchcock, Grollmann (Journ. Gen. Physiology, Bd. VIII, IX und X, 1925–1927), namentlich aber von H. Bechhold und seinen Mitarbeitern (Biochem. Zeitschr., Bd. 199, 1928, S. 1; Zeitschr. f. physikal. Chemie, Abt. A, Bd. 142, 1929, S. 1 und Bd. 143, 1929, S. 157; Zentralbl. f. Bakt, 1. Abt., Orig., Bd. 112, 1929, S. 336) genauer studiert. Nach Bechhold (Zeitschr. f. Bakt., l. c.) besitzen zwar die einzelnen Typen der Membranfilter gewisse gemeinsame Eigenschaften, doch können sich Filter des gleichen Typus voneinander unter Umständen recht erheblich unterscheiden, so dass nichts übrigbleibt, als jedes Filterindividuum für sich auf seine Durchlässigkeit zu prüfen. Über das Passieren kleiner Partikel durch die Membranporen entscheidet nach demselben Autor nicht nur die Beziehung zwischen Porengrösse und Partikeldurchmesser, sondern in manchen Fällen auch die Anwesenheit von oberflächenaktiven Substanzen, welche als „Gleitmittel" fungieren; so kann ein Filter von 100—200 $\mu\mu$ Porenweite Collargol (Teilchendurchmesser = 20 $\mu\mu$) zurückhalten und das gleiche Filter kann Collargol durchlassen, wenn man demselben protalbinsaures Na oder Saponin als oberflächenaktive Stoffe zusetzt. Bechhold kommt daher auch bei den Membranfiltern zu dem Schluss, „dass

Sorte von Partikeln solche Filter passiert oder nicht, hängt — wie Kramer bewies — nicht nur vom Verhältnis ihrer Grösse zum Durchmesser der Filterporen ab, sondern von den Beziehungen, welche zwischen der elektrischen Aufladung der Teilchen und der elektrischen Ladung der Porenwände bestehen. Elektropositive Partikel derselben Art und Dimensionierung werden in einem elektropositiven Filter (dessen Substanz $CaCO_3$ oder MgO enthält) zurückgehalten, während sie durch die elektronegativen, kieselsäurehaltigen Berkefeldkerzen hindurchgehen. Der sichtbare Vibrio percolans von Mudd ist durch Berkefeld filtrabel und das Botulismus-Toxin, das wir ja nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch gar nicht als „Suspension", sondern als „Lösung" bezeichnen, vermag ein elektropositives Filter aus Pariser Gips nicht zu passieren (s. den Artikel von Kramer in The Newer Knowledge of Bact. and Immunology, S. 557). Man erkennt schon hieraus, wie verfehlt es ist, noch immer an der alten Einteilung in „filtrierbare" und „nicht filtrierbare" Mikroorganismen festzuhalten; die Unterscheidung von mikroskopisch agnoszierbaren Mikroben und von Infektionsstoffen, deren Elementarteilchen optisch unbekannt sind, den Virusarten, entspricht dem wahren Sachverhalt besser. Es ist ferner durchaus verständlich, dass die Daten über die wahren Ausmasse der Viruselemente so enorm differieren. Nur ein Beispiel: Olitsky und Boëz schreiben den Teilchen des Virus der Maul- und Klauenseuche einen Durchmesser von 20—100 $\mu\mu$, im Mittel von 50 $\mu\mu$ zu, während Irmengard Modrow für die A-Variante dieses Virus 2—3 $\mu\mu$ als einen möglichen Wert errechnet, dem sie allerdings selbst nur eine sehr bedingte Zuverlässigkeit zuerkennt. Kein Wunder, wenn manche Autoren (wie Th. M. Rivers) den erheblichen, in dieses Problem investierten Arbeitsaufwand als mehr oder weniger nutzlos ansehen. In neuerer Zeit beginnen sich aber doch zwei wichtige Schlüsse herauszukristallisieren. Erstens ist es gewiss, dass verschiedene Virus-

Versuche, Grössenordnungen auf dem subvisiblen Gebiet festzulegen, oft auf sehr schwankendem Boden stehen und dass die einzigen, einigermassen und angenähert zuverlässigen Relativzahlen diejenigen sind, welche man durch physikalische Methoden von Fall zu Fall ermittelt"; die Porenweite lässt sich allerdings ziemlich genau bestimmen, doch kennt man vorläufig noch nicht die Relation der Porenweite zur Grösse der die Poren passierenden Teilchen, die „Siebwirkung", eine Einsicht, zu der man bei den Hartfiltern schon früher gelangt ist.

formen verschieden grosse Elementarteilchen besitzen. E. Berger in Basel verglich zwei allgemein für sehr klein gehaltene Arten, den Erreger der Hühnerpest und die Bakteriophagen, mit Hilfe der Bechhold'schen Kollodium-Filter untereinander und wies noch recht beträchtliche relative Unterschiede nach. Zweitens darf man meines Erachtens die Tatsache nicht übergehen, dass für eine Reihe solcher Stoffe trotz der differenten Methodik übereinstimmend eine geradezu minimale Grössenordnung ermittelt wurde, die zwischen 2—30 $\mu\mu$ liegt, so für die Bakteriophagen (d'Herelle, Praussnitz, v. Angerer, Marshall, Fränkl und Schultz, Zinsser und Fei Tang Fang, Stassano und Beaufort, Krüger und Tamada, Bechhold, Leitner und Ornstein u. a.), für das Virus der Mosaïkkrankheit des Tabaks (Duggar und Karrer), das Virus der Maul- und Klauenseuche (Modrow, Olitsky und Boëz) u. a. Lange vor diesen Angaben haben schon Mac Kendrick, Leo Errara und Hofmeister die Frage aufgeworfen, welche Dimensionen sich überhaupt noch mit jenem Minimum von Organisation und Struktur vertragen, das für eine lebendige „Ganzheit", für eine sich selbständig ernährende und durch Teilung vermehrende Individualexistenz gefordert werden muss; dabei spielte die Ueberlegung die Hauptrolle, unter welchen räumlichen Bedingungen ausser Wasser, Salzen und Lipoïden noch eine grössere Zahl von Eiweissmolekülen Platz finden würde. Durchmesser und Molekulargewicht der Proteïne waren jedoch bis vor kurzem ebenfalls nur Gegenstand von Schätzungen, die selbst bei Eiweisskörpern von hohem Reinheitsgrade, z. B. beim kristallisierten Eieralbumin, sehr verschieden ausfielen, bis die exakten Untersuchungen von The Svedberg in Upsala am Hämocyanin eine ganz unerwartete Ueberraschung ergaben. Mit Zentrifugen vom Oelturbinentypus, welche eine Steigerung der Zentrifugalkraft auf das 90,000fache der Schwerkraft ermöglichten, bestimmten The Svedberg und Chirnoaga das Molekulargewicht des Hämocyanins mit 5,000,000 und den Durchmesser der sphärisch konfigurierten Moleküle mit $24{,}_2\,\mu\mu$, womit man sich im Niveau mancher Viruselemente befände. Natürlich gelten diese Ziffern eben nur für das Hämocyanin und The Svedberg selbst fand für andere Eiweisskörper (z. B. Kohlenoxydhämoglobin und Ovalbumin) wesentlich niedrigere (mehr als 180fach kleinere) Molekulargewichte. Man kann daher noch nicht voraussehen, welche Konsequenzen sich aus The Svedbergs Arbeiten für die Anschauungen

über die Natur der Virusarten ergeben werden; bisher haben die Svedberg'schen Zentrifugen in mikrobiologischen Laboratorien noch keine Anwendung gefunden. Die gebräuchlichen Zentrifugen beeinflussen aber manche Viruselemente jedenfalls nicht oder nur in geringem Grade (Olitsky und Boëz, Gins, Landsteiner und Russ u. a.) und im Zusammenhalt mit den aus Filtrationsexperimenten abgeleiteten Grössenschätzungen erscheint daher die alte Idee von Beijerinck vom Contagium fluidum noch keineswegs absurd, eine Idee, die wir jetzt so formulieren würden, dass solche Stoffe eher hochdispersen Kolloïden als Suspensionen von Organismen in wässerigen Medien entsprechen.

Im Körper ihrer Wirte verhalten sich die tierpathogenen Vira wenigstens in einer Beziehung nicht wie Zellen, sondern wie gewisse gelöste, nicht organisierte Substanzen, *die Toxine.* Die Antikörper, welche der infizierte Wirt bildet, weisen nämlich die fundamentalen Eigenschaften der *Antitoxine* auf (E. W. Schultz), sie neutralisieren das betreffende Virus in vitro nach dem Gesetz der multiplen Proportionen genau so wie Tetanustoxin durch Tetanusantitoxin abgesättigt wird; und ebenso wie man den Toxin-Antitoxinkomplex durch verschiedene Eingriffe wieder in die beiden Komponenten mit ihren ursprünglichen Wirkungsqualitäten spalten kann, lässt sich auch die Verbindung eines Virus mit seinem Antikörper dissoziieren, derart, dass das scheinbar zerstörte Virus wieder seine Pathogenität gewinnt. Für die Bakteriophagen, die natürlich nicht zu den *tierpathogenen* Virusformen zählen, wohl aber hinsichtlich der Antikörperproduktion mit einbezogen werden dürfen, wurde das Dissoziationsphänomen von W. Seiffert, E. Weiss, d'Herelle und Eliava festgestellt und eine neuere Mitteilung von C. Todd (Brit. Journ. of exp. Path., Bd. 9, 1928, S. 244) liefert interessante Anhaltspunkte für seine Existenz beim Virus der Hühnerpest. Zellen bzw. die in ihnen enthaltenen Proteïne (und höchstwahrscheinlich auch ihre Lipoïde) bilden Antikörper von anderem Typus (Cytolysine, komplementbindende Amboceptoren, Präcipitine, Agglutinine); dass sie auch nach der parenteralen Einverleibung oder nach der Infektion mit den klassischen Virusarten auftreten, ist zwar oft genug behauptet, aber nie einwandfrei bewiesen worden (s. das Referat von E.W. Schultz in den Ergebn. d. Hyg., Bakt., Immunitätsf. und exp. Therapie, Bd. 9, 1928, S. 184). Es gibt übrigens noch eine andere merk-

würdige Analogie zwischen Toxin und Virus: das Tetanustoxin wandert in den Nerven von der Peripherie zu seinen Angriffspunkten im Zentralnervensystem, das Virus des Herpes und der Tollwut benützen die gleichen Bahnen.

Jedes Lebenswesen endlich, sofern es kein obligater Anaerobier oder Anoxybiont ist, nimmt O auf und gibt CO_2 ab; bei den Bakteriophagen konnte jedoch nicht einmal eine Andeutung eines respiratorischen Gaswechsels konstatiert werden (Bronfenbrenner, Bronfenbrenner und Reichert, Bachmann und Wohlfeil, Wohlfeil).

Wie Sie nun zugeben werden, lässt sich der lediglich auf Analogien basierte Schluss, dass alle Infektionsstoffe notwendigerweise Organismen sein müssen, nicht mehr aufrechterhalten; die Entscheidung „belebt oder unbelebt" kann aber im konkreten Fall mit grossen, ja vorläufig unüberwindbaren Schwierigkeiten verknüpft sein. Vielleicht erschöpft diese Alternative die in der Natur vorhandenen Möglichkeiten nicht. Unsere Vorstellungen von lebenden Individualexistenzen sind mit der Zelle verbunden und selbst dort, wo wir heute auf Grund des Mechanismus der mitotischen Zellteilung, der Vererbungsforschung, der Regenerationsfähigkeit abgetrennter kernhaltiger oder kernloser Zellfragmente niedrigere, mehr oder weniger autonome Lebenseinheiten annehmen, vermögen wir uns nicht vom Zell-Modell, das im optischen Bereich verwurzelt ist, zu emanzipieren. Wie aber, wenn sich zwischen die Extreme „belebt" und „unbelebt" ein unbekanntes Drittes einschalten würde, das von beiden bekannten Polen gleich weit entfernt ist? Mag die Zukunft solche Überlegungen rechtfertigen oder nicht, eines steht jetzt schon fest: der Virusbegriff in seiner derzeitigen Fassung ist ein Notbehelf, dessen wissenschaftliche Unzulänglichkeit von Tag zu Tag deutlicher wird. Er ist weder scharf begrenzt noch auch einheitlich.

Sein verschwommener Charakter dokumentiert sich vor allem durch die Unsicherheit, welche Infektionsstoffe in diese Kategorie eingereiht werden dürfen. Bei einer Reihe von Krankheiten wie beim infektiösen Ikterus (Morbus Weil) und beim Fleckfieber wurde ursprünglich ein Virus angenommen, während spätere Untersuchungen Leptospiren oder Rickettsien als mikroskopisch sichtbare Erreger feststellten. Beim Gelbfieber, beim Phlebotomenfieber und bei der Dengue ist sogar ein dreimaliger Wechsel zu verzeichnen; zuerst galten sie

als Viruskrankheiten, dann wurden sie zu Spirochaetosen gestempelt und schliesslich, nachdem die Parasitenbefunde als Irrtümer erkannt waren, erfolgte notgedrungen die Rückkehr zu der bereits aufgegebenen Virushypothese. Schuld an diesen, dem Fernstehenden kaum verständlichen Peripetien trug in erster Linie die mangelhafte Ausführung der Filtrationsexperimente und, wo dieser Vorwurf nicht erhoben werden kann, die unkritische Bewertung der Filtrierbarkeit oder Nicht-Filtrierbarkeit der Infektionsstoffe. Ihre Klassifikation nach der Grösse der Elemente erscheint schon an sich absurd, wenn man die Dinge mit rechtem Namen nennt, und man geht noch darüber weit hinaus, wenn man gerade dort eine Trennungslinie ziehen will, wo die Filtrierbarkeit beginnt. Unterliegt es doch keinem Zweifel, dass fliessende Übergänge zwischen den Dimensionen der grössten und kleinsten Formen existieren, die als Träger infektiöser Auswirkungen bekannt sind. Dass die Anwendung dieses falschen Prinzips zu der gegenwärtigen Inhomogenität des Virusbegriffes führen musste, leuchtet ohne weiteres ein. Unter der Etikette „filtrierbares Virus“ figurieren zurzeit die Bakteriophagen, der kausale Faktor des Rousschen Sarkoms und die vielen mikroskopisch nicht oder nicht sicher bestimmten Agentien, welche übertragbare Tier- und Pflanzenkrankheiten hervorrufen und die sich wieder untereinander in biologischer Hinsicht ausserordentlich unterscheiden; wird sich doch jeder unvoreingenommen denkende Forscher dagegen sträuben, etwa den Infektionsstoff der Dengue, der anlässlich der letzten grossen Epidemie in Griechenland besonders genau studiert wurde, das filtrierbare Virus der gewöhnlichen Hautwarzen und das Blatternkontagium als Repräsentanten einer und derselben biologischen Einheit anzuerkennen.

Noch bezeichnender ist die letzte Erweiterung, die sich der Virusbegriff gefallen lassen musste. Man hat Kulturen verschiedener mikroskopisch sichtbarer pathogener Mikroben oder Substrate wie Blut, Eiter, Sputum usw., in welchen die Anwesenheit solcher Mikroben in Anbetracht der Herkunft aus einem spezifisch erkrankten Wirtsorganismus wahrscheinlich war, durch bakteriendichte Hartfilter geschickt; die Grösse der auf die Filter gebrachten Mikroben liess ihre Passage durch die Filterporen als ausgeschlossen erscheinen. Wurden aber die Filtrate empfänglichen Versuchstieren eingespritzt, so entfalteten sie nichtsdestoweniger in einem wechselnden Prozentsatz derartiger Experimente pathogene

Wirkungen, die mit den Filtraten injizierten Tiere erwiesen sich als infiziert und in ihren Geweben erschienen wieder die nicht filtrierbaren, mikroskopischen Formen, von denen man ausgegangen war. Seit den ersten positiven Resultaten, die Fontès 1910 beim Tuberkelbazillus erzielte, sind analoge Berichte in grosser Zahl veröffentlicht worden und erstrecken sich heute nicht nur auf verschiedene andere Bakterien, den B. typhi abdominalis (Friedberger, B. Fejgin u. a.), den B. proteus (Fejgin), den B. fusiformis (Mellon), manche Streptokokkenarten (Alice Evans, M. Raschowska), sondern auch auf Trypanosomen (W. W. Reich) und grössere, an sich nicht filtrable Spirochaetenspezies. In manchen Fällen lieferte auch die Verimpfung der Filtrate auf Nährböden positive Ergebnisse und auch hier erfolgte entweder unmittelbar oder nach längerem Aufenthalt im Kulturmedium der Rückschlag in die normalen, grossen, nicht filtrierbaren Vegetationsformen (Ph. Hadley und seine Mitarbeiter, Haag, Happe, Dujarric de la Rivière, u. v. a.). Die Deutung war rasch bei der Hand: im Entwicklungszyklus solcher Protisten sollen weit kleinere, eventuell invisible, jedenfalls aber filtrierbare Gebilde als besondere Stadien auftreten. Da die Bekämpfung der korrespondierenden Seuchen — ich nenne nur die Lungentuberkulose und den Abdominaltyphus — zum grössten Teile nur auf dem Nachweis der sichtbaren Formen aufgebaut ist, liegt die praktische Bedeutung dieser Auffassung klar zutage. Das interessiert uns aber hier nicht in erster Linie. Es erscheint ferner nicht unbedingt nötig und in Anbetracht der verfügbaren Zeit auch nicht durchführbar, die experimentelle Begründung der Theorie einer kritischen Revision zu unterziehen. Wenn ich konstatiere, dass sowohl beim Tuberkelbacillus (siehe den Artikel von Möllers im Handb. der pathog. Mikroorganismen; 3. Aufl., 4. Bd., S. 628 ff.) wie beim Typhusbacillus (Gildemeister und Herzberg, Klinische Wochenschrift, 1927, S. 890) negative Versuchsergebnisse erzielt wurden, welche die positiven Resultate in Frage stellen, und wenn ich ausserdem betone, dass oft genug bekannte Fehlerquellen des Filtrationsverfahrens (mangelhafte Prüfung der Permeabilität der verwendeten Filter, bloss quantitative Untersuchung der Infektiosität der Filtrate, Möglichkeit von bereits bestehenden Infektionen der mit den Filtraten injizierten Versuchstiere [Palante und Kudriavtzeva, Et. Burnet] usw.) nicht oder nicht mit hinreichender Sorgfalt ausgeschlossen wurden, werden

Sie selbst zu dem richtigen Schluss kommen, dass die gewagte Hypothese invisibler bzw. filtrierbarer Entwicklungsstadien sichtbarer und nichtfiltrierbarer Mikroben vorläufig noch nicht durchwegs auf dem Boden einwandfreier Tatsachen steht — eine Hypothese, die nicht einmal die biologische Wahrscheinlichkeit für sich hat, da sie sich nur auf eine relativ kleine Zahl von Mikroorganismen erstrecken könnte, unter denen jedoch Bakterien, Spirochaeten und Trypanosomen vertreten sein sollen, was m. E. einen unlösbaren Widerspruch bedeutet. Gesetzt aber, aus dieser ganzen, noch in beständigem Flusse befindlichen Arbeitsrichtung würde sich ein kleinerer Komplex eindeutiger Befunde herausschälen lassen, so dürften wir derartige Gebilde doch nicht — wie das gegenwärtig von vielen Seiten geschieht — als „Virus" bezeichnen; „Virus" war bisher ein Speziesbegriff und hier würde das Wort entwicklungsgeschichtlich (ontogenetisch) angewendet etwa im Sinne von Spore, Gonidium oder dgl., also ohne Rücksicht auf die Artzugehörigkeit.

Diese Konflikte, in welche das naturwissenschaftliche Denken durch die Erforschung submikroskopischer Lebensformen verwickelt würde, werden ziemlich allgemein und seit einer Reihe von Jahren als solche empfunden. Als Illustration können die Diskussionen dienen, welche im Februar und März 1929 in der Royal Society in London stattfanden (Verhandlungsberichte im British Medical Journal, 1929, N° 3557 und 3559); Boycott, der das Schlusswort hatte, gab seiner persönlichen Ueberzeugung Ausdruck, dass man die Virusformen zu den verschiedensten Agentien z. B. zu pathogenen Bakterien oder zu nicht-organisierten Wachstumshormonen in Beziehung bringen kann, wenn man sich auf blosse Analogien stützt, und dass Analogien die einzige Quelle der Urteilsbildung darstellen. Die erste Hälfte dieser Behauptung ist sicher richtig; sie ist ja nichts anderes als die negative Bilanz der zahlreichen Hypothesen, durch welche man zu einer befriedigenden Auffassung sämtlicher Virusformen zu gelangen suchte. Da sich dies als unmöglich erwiesen hat, bleibt offenbar nichts anderes übrig, als den alten Virusbegriff zu reformieren. Ihn völlig zu streichen und die ausschliessliche Existenz belebter Erreger zu dekretieren, deren Grössenverhältnisse nicht nur als Klassifikationsprinzip unbrauchbar, sondern überhaupt irrelevant sind (Gye, Barnard u. a.), ist meines Erachtens nicht zulässig. Ich habe Ihnen die Gründe

für die Annahme unbelebter Kontagien ausführlich auseinandergesetzt; abgesehen davon stossen wir bei den Virusformen auf Eigenschaften der Infektionsstoffe, auf besondere Reaktionsweisen der infizierten Wirtsgewebe, auf charakteristische Immunitätsverhältnisse, die wir bei den durch Bakterien und Protozoën verursachten Erkrankungen vermissen und die innerhalb der ganzen Gruppe gewisse engere Zusammengehörigkeiten erkennen lassen. Lipschütz (Chlamydozoön-Strongyloplasmenbefunde bei Infektionen mit filtrierbaren Erregern, Handb. d. pathog. Mikroorganismen, 3. Aufl., 8. Bd., S. 311—416) geht einen andern Weg. Bei vielen Viruskrankheiten der Tiere und der Pflanzen konnten sogenannte Einschlusskörperchen in zum Teil sehr charakteristischer und sogar diagnostisch verwertbarer Gestalt nachgewiesen werden. Ob diese Gebilde Aggregate lebender Erreger (der Strongyloplasmen) sind oder Reaktionsprodukte der infizierten Wirtszellen, ist nicht entschieden; Lipschütz möchte jedoch den Virusbegriff gerade auf diese Fälle beschränken und spricht von „filtrierbarem Virus im engeren Sinne des Wortes". Diese Lösung wäre aber nur partiell, da man Krankheiten kennt, bei denen man überhaupt keine morphologisch fassbaren Befunde erheben konnte, und zwar — was auch in anderer Hinsicht wichtig ist — weder im Körper der Wirte noch in den übertragenden Insekten (Gelbfieber, Dengue, Phlebotomusfieber). Einen effektiven Fortschritt könnte ich nur darin erblicken, wenn man das Filtrationsexperiment wieder zu dem werden lässt, was es war und de facto noch ist: zu einer bei kritischer Handhabung immerhin wertvollen Untersuchungsmethode. Die Bezeichnung „filtrierbare Erreger" muss endlich ausgemerzt werden. Die Virusgruppe wäre aber in Unterabteilungen zu zerlegen, wobei, wie in allen natürlichen Systemen, nicht ein einziges Moment, sondern die Summe der hervorstechendsten Merkmale massgebend sein müsste. Dass die speziellen Bedingungen und Auswirkungen der Infektiosität und der Pathogenität mitberücksichtigt werden, erscheint gerechtfertigt und, wie die Dinge jetzt liegen, kaum vermeidbar; man darf aber nicht alle Phänomene diesem Gesichtspunkt unterordnen.

Was wir Infektion und Infektionskrankheit nennen, präsentiert sich in vielen und fundamentalen Beziehungen als ein einheitlicher, von der Natur der Infektionsstoffe unabhängiger Prozess. Um das zu erkennen, brauchen wir nur die Infektionen höherer Tiere und

Pflanzen miteinander zu vergleichen. Hier wie dort ist der Moment der Uebertragung vom Auftreten manifester Erscheinungen durch ein Zeitintervall, die Inkubation, getrennt, die pathologischen Symptome können trotz der Verschiedenheit der „Erreger“ identisch sein und umgekehrt bei gleichem „Erreger“ differieren, in beiden Reichen der Infektionspathologie kehren dieselben Arten der Uebertragung, Kontakt, Transplantation und vermittelndes Insekt, wieder. Es genügt, wenn man das Blatt einer gesunden Tabakpflanze mit einer Nadel ritzt oder wenn man die Epidermishaare durch leichtes Reiben der Blattoberfläche abbricht, um durch Aufbringen des Quetschsaftes einer mosaikkranken Pflanze auf die geschaffene Eintrittspforte die typische Mosaikinfektion hervorzurufen (F. O. Hohnes u. a.); dasselbe Experiment kann man mutatis mutandis an einem gesunden Huhn ausführen, wenn man als Infektionsstoff das Blut eines an Hühnerpest verendeten Huhnes benützt. Im Pflanzensaft sowohl wie im Hühnerpestblut muss das infektiöse Agens in enormer Menge vorhanden sein; es sind Uebertragungen des Tabakmosaïks mit $0{,}000002$ ccm Presssaft (Purdy) und solche der Hühnerpest mit $0{,}0000002$ ccm virushaltigen Blutes gelungen (Landsteiner und Russ, Doerr und R. Pick). Beide Virusformen stehen in Bezug auf die minimalen Dimensionen ihrer Elemente einander zweifellos sehr nahe, und sowohl bei der Mosaïkkrankheit des Tabaks (Kunkel, Palm, McKenney, Lipschütz) wie bei der Hühnerpest (Schiffmann) wurde das Auftreten von Einschlusskörperchen im infizierten Wirtsgewebe beschrieben; in ihren sonstigen Eigenschaften differieren Mosaïk- und Hühnerpestvirus jedoch derart, dass ich für meinen Teil ihre Einordnung in eine biologische Kategorie für ausgeschlossen erachte. Ein anderes sehr lehrreiches Beispiel für derartige, klassifikatorisch nicht verwertbare Analogien bieten die höchst interessanten Uebertragungen tierischer und pflanzlicher Infektionen durch Insekten. Man darf behaupten, dass jede wichtigere Erscheinung, die man bei den tierischen Infektionen festgestellt hat, auch bei Pflanzen beobachtet wurde, die ausschliessliche Beschränkung des Uebertragungsvermögens auf ein ganz bestimmtes Insekt, die Tatsache, dass das Insekt nicht unmittelbar nach der Aufnahme des Kontagiums, sondern erst nach Ablauf einer mehrtägigen Frist infektiös wird, dass sich aber dann der Krankheitsstoff in seinem Körper monatelang in aktivem Zustande er-

hält u. a. m. So wie z. B. die Dengue nur durch die Mücke Aëdes aegypti vom kranken auf den gesunden Menschen verimpft werden kann (vgl. den Artikel „Dengue und Pappatacifieber“ von R. Doerr in der 3. Aufl. des Handb. d. path. Mikroorganismen, 8. Bd., 1929); so kommt auch für die Verbreitung der Blattrollkrankheit der Kartoffel lediglich die Aphide Myzus persicae Sulz. in Betracht (Kenneth M. Smith, The annuals of applied biology, Vol. XVI, N° 2, 1929, S. 209), und ähnlich wie die Anopheles nach einer Mahlzeit von Malariablut wird auch die Cicadula sexnotata, der Ueberträger einer Kompositeninfektion („Aster Yellows“), erst 6 Tage nach der Fütterung an einer kranken Pflanze fähig, ein gesundes Exemplar anzustecken (L. O. Kunkel, Americ. Journ. Botan., Vol. XIII, 1926, S. 646). Sieht man in der Infektion nicht, wie das dem medizinischen Denken so geläufig ist, einen Kampf zwischen infizierendem und infiziertem Lebewesen, sondern einen Spezialfall des Parasitismus, so lässt sich der im Mannigfaltigen uniforme Charakter der Phänomene teleologisch ohne weiteres begreifen. Ihr Zweck ist nicht der Kampf, der im Kranksein seinen sichtbaren Ausdruck findet; sie dienen vielmehr lediglich der Erhaltung der Art der Parasiten und sind genetisch Anpassungen, welche die Erreichung dieses Zieles im Lebensraum besonderer Wirte bzw. Zwischenwirte ermöglichen. Die Krankheit ist etwas rein akzidentelles, nicht nur vom theoretischen Standpunkt, sondern de facto. Infektionszustände ohne Krankheit kennt heute nicht nur der Arzt und der experimentierende Mikrobiologe bei Mensch und Tier als Dauerausscheider, Keimträger, als latente Infektionen, sondern auch der Phytopathologe. Ob eine Infektion mit Mosaïkvirus beim Tabak, bei der Kartoffel, dem Zuckerrohr mit oder ohne krankhafte Erscheinungen abläuft, hängt von der Art und von der Rasse der Wirtspflanze, ja bei derselben Pflanzenrasse von äusseren Umständen, Temperatur, Licht und Feuchtigkeit ab; niedrige sowohl wie hohe Luftwärme vermögen z. B. das Auftreten der charakteristischen Blattfleckung bei infizierten Tabak- oder Kartoffelstauden zu verhindern (Rawlins und Johnson, C. W. Edgerton, Rands und Sherwood u. a.; vgl. auch das Referat von E. Schaffnit, Der gegenwärtige Stand der Forschung über Viruskrankheiten, Beiträge zur Pflanzenzucht, Heft 9, 1927, S. 25). Aus psychologischen, gesundheitswirtschaftlichen und nationalökonomi-

schen Gründen hat das Interesse an der Krankheit eine unverkennbar einseitige Herrschaft ausgeübt; aber die Krankheit erschöpft eben nicht das Wesen der Infektion, und die pathologischen Symptome erlauben keine sicheren Folgerungen auf die Beschaffenheit der Infektionsstoffe, ja nicht einmal auf ihre reale Existenz. Ist es doch speziell bei Pflanzen wiederholt vorgekommen, dass man die krankhaften Erscheinungen auf eine Infektion, auf einen „Erreger" zurückführen wollte und dass eine sorgfältigere experimentelle Ueberprüfung Ursachen ganz anderer Art, exogene oder erbliche Einflüsse, ergab (vgl. u. a. die Untersuchungen von A. Koltermann über die Fadenkeimigkeit der Kartoffeln und von Burkholder und Müller über gewisse durch rezessive Erbfaktoren bedingte mosaïkartige Abnormitäten der Bohnenblätter).

Wenn wir unsere Vorstellungen über Infektiosität und Pathogenität in dieser, hier nur in den gröbsten Umrissen skizzierten Art auf naturwissenschaftlichen Grundlagen korrigieren, erscheinen alle bisherigen Versuche, das Chaos der Virusformen zu sichten, a priori als verfehlt. Als Paradigma sei die Einteilung von A. Philibert angeführt, der nach der Wirkung auf die Wirtszellen zerstörende (cytolytische) und reizende (cytokinetische) Virusarten unterscheidet, und innerhalb dieser zwei Hauptgruppen Unterabteilungen je nach der Natur der betroffenen Zellen (bei tierischen Wirten z. B., je nach der Lokalisation der Veränderungen im Hautepithel, im Nervensystem, in mesenchymalen Geweben usw.) aufstellt (Ann. de med. Bd. 16, 1924, S. 283). Cytotrop, d. h. mit einer speziellen Affinität zu bestimmten Zellen des Wirtskörpers begabt, und cytolytisch sind aber nicht nur verschiedene Virusarten, sondern auch das Malariaplasmodium und die Trichine. Im Geltungsbereiche des jetzigen Virusbegriffes muss der Hebel meines Erachtens an der Vorfrage: „belebt oder unbelebt?" angesetzt werden und diese Frage ist offenbar nicht generell, sondern für jedes einzelne Virus gesondert zu beantworten, wobei sämtliche verfügbare Kriterien herangezogen werden müssen, die Dimensionen der Viruselemente sowohl wie die Widerstandsfähigkeit gegen chemische und physikalische Einflüsse, die elektrische Ladung, die Nachweisbarkeit von Stoffwechselvorgängen, die Variabilität bzw. das Anpassungsvermögen, die Immunitätsverhältnisse und schliesslich auch jene Anhaltspunkte, welche sich aus dem

Verhalten im Wirt und Zwischenwirt ergeben. Erst wenn diese Scheidung so weit als möglich durchgeführt ist, werden bestimmtere Angaben über die Eigenschaften submikroskopischer Lebensformen gemacht werden können, und es wird sich herausstellen, ob ein Leben existiert, an das wir nicht mehr den gewohnten Maßstab anlegen können. Die damit verknüpften Probleme überschreiten weit die engere Interessensphäre der Viruskrankheiten. Suchen wir doch noch immer nach jenen primitivsten Organismen, wie sie die Evolutionshypothese fordert; dass wir sie im Bezirk der kleinsten Dimensionen finden könnten, hat man stets für selbstverständlich gehalten, und nun stossen wir gerade hier auf obligate Parasiten, welchen keine analogen Saprophyten, d. h. von einem höher differenzierten Wirt unabhängige Wesen gegenüberstehen. Sind die Virusarten wirklich Repräsentanten des einfachsten Lebens, so müssten sie — entwicklungsgeschichtlich betrachtet — vor ihren Wirten, d. h. als nichtpathogene bzw. nichtparasitische Organismen existiert haben. Ist von diesen Vorstadien nichts mehr vorhanden oder sind die Virusarten durch Parasitismus entstandene Rückbildungen höherer Lebensformen? Schon diese Überlegung (die zum Teil auch Twort erörtert hat, Brit. medical journal, l. c.) zeigt die tiefere Bedeutung der Virusforschung in hellem Licht.

Th. M. Rivers meint, dass Experiment und Hypothese, soweit sie sich mit dem Dilemma „belebt oder unbelebt“ befassen, letzten Endes bei der sterilen, in die Domäne der Metaphysik gehörenden Diskussion landen müssen, was man eigentlich unter „Leben“ zu verstehen hat; es sei daher zweckmässig, das Thema nicht weiter zu verfolgen. Auf diesen Standpunkt kann ich mich nicht stellen. Die Notwendigkeit der mechanistischen Aufklärung der Lebensprozesse bis an die erreichbaren Grenzen wird von keiner Seite bestritten und die submikroskopischen Infektionsstoffe könnten ein tauglicheres Objekt für diese Bestrebungen sein als die Extremfälle einer schon weit vorgeschrittenen Organisation.