

Der gegenwärtige Stand der Staupeforschung am Friedrich-Löffler-Institut auf der Insel Riems bei Greifswald

Autor(en): **Potel, K.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **96 (1954)**

Heft 5

PDF erstellt am: **11.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592210>

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.

Riassunto

Con l'aiuto dell'elettroforesi grafica, nei cavalli, bovini, suini, ovini, caprini, polli, cani, gatti e conigli sono stati determinati l'albumina totale e le frazioni elettroforetiche del siero sanguigno. Nei bovini fu inoltre esaminata l'influenza di diversi fattori in riferimento ai valori dell'albumina totale ed alle frazioni elettroforetiche.

Summary

The total protein and the electrophoretic fractions of the serum in horse, cattle, pig, sheep, goat, hen, dog, cat and rabbit were determined by means of the paper electrophoresis. The influence of various factors on the total protein and the electrophoretic fractions was examined in cattle.

Zitierte Literatur

[1] Schwob, L.: Über den Gesamteiweißgehalt und das Albumin-Globulinverhältnis. Diss. Zürich 1932. – [2 und 3] Cit. nach [1], Seite 24. – [4] Edsall, J. T.: Adv. prot. Chem. 3,383 (1947). – [5] Signer, R., Theorell, H., Abelin, I., Glanzmann, E.: Zur Chemie, Physiologie und Pathologie des Eiweißes.

Aus der Pathologischen Abteilung (Leiter: Dr. med. vet. habil. K. Potel) der Deutschen Forschungsanstalt für Tierseuchen (Präsident: Prof. Dr. med. vet. habil. H. Röhrer), Insel Riems über Greifswald

Der gegenwärtige Stand der Staupeforschung am Friedrich-Löffler-Institut auf der Insel Riems bei Greifswald

Von Dr. K. Potel

Die Staupe der Hunde hat nach dem zweiten Weltkrieg eine außerordentlich starke Verbreitung erfahren und gefährdet nicht nur unsere Gebrauchshundezucht, sondern auch die Pelztierzucht. Es ist daher zu verstehen, daß in den letzten Jahren das Staupeproblem in den Kreisen der Kleintierpraktiker, aber auch in den Speziallaboratorien, wieder lebhaft diskutiert wurde. Die Institute haben erneut ihr besonderes Augenmerk auf das Studium dieser verlustreichen Hundeseuche gelenkt mit dem Ziel, ein bisher noch fehlendes wirksames Schutzimpfungsverfahren zu entwickeln. Denn es besteht wohl kein Zweifel, daß die Anwendung der zur Zeit zur Verfügung stehenden, aus Amerika, England und Frankreich stammenden Impfstoffe, die entweder auf photodynamischem Wege inaktiviertes Hundestaupavirus oder Frettchenpassagevirus darstellen, zu keinem befriedigenden Erfolg geführt haben, ebenso wie die Durchführung der sogenannten Simultanimpfung¹. Neben diesen ausgesprochen praktisch ausgerichteten

¹ Über die Impfung mit dem ans Hühnerei angepaßten Virus (Cox und Cabasso) liegen in Europa noch zu wenig Erfahrungen vor. Ihr Wert wird sich im positiven oder negativen Sinne erst in einigen Jahren beurteilen lassen, je nachdem die Staupefälle stark zurückgegangen oder gleich häufig geblieben sein werden.

Experimenten müssen jedoch noch andere offene Fragen einer Klärung zugeführt werden. Dazu gehört insbesondere die Abgrenzung der Staupeinfektion von anderen Hundeeinfektionskrankheiten, vornehmlich auch von Enzephalitiden anderer Genese.

Eine wissenschaftliche Staupeforschung gibt es erst seit den letzten 60 Jahren. Sie entwickelte sich hauptsächlich in zwei Richtungen mit einem vorwiegend morphologisch und einem mehr ätiologisch orientierten Zweig. Die Arbeiten, die beide Richtungen gleichermaßen berücksichtigen, sind selten. In Anbetracht der Kürze der Referierzeit möchte ich darauf verzichten, auf die bisher erschienene Literatur über die Hundestaupe näher einzugehen und das Dilemma, das sich durch die verschiedenartige Auslegung der ätiologischen, klinischen und pathologisch-histologischen Befunde der einzelnen Autoren ergeben hat, nochmals aufzuzeigen. Ich begnüge mich mit dem Hinweis auf die Arbeit „Enzephalitis und Hard-Pad-Symptom beim Hunde“ von Fankhauser [7], der die bisherige Entwicklung der Staupeforschung und ihre Probleme zur Darstellung brachte. Vielmehr möchte ich mich den Problemen und Aufgaben zuwenden, die in unserer Anstalt diskutiert und bearbeitet werden.

Bei Aufnahme unserer Experimente war es uns klar, daß nicht Teilergebnisse einen Fortschritt in der Staupeforschung bringen, sondern nur vergleichende Untersuchungen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der ätiologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte die Dynamik des Krankheitsgeschehens erfassen können. Nur das Experiment mit dem bekannten Virus ist entscheidend für die Klärung und Deutung der verschiedenartigen Reaktionen des infizierten Organismus.

So begannen wir vor etwa 4½ Jahren unsere Untersuchungen mit dem Carré'schen Virus unter strengen Isolierungs- und sonstigen Vorsichtsmaßnahmen. Die experimentellen und virologischen Prüfungsversuche wurden von Bindrich [1-5], die pathologisch-anatomischen und histologischen von mir [11] durchgeführt. Die bisherigen Ergebnisse, die teilweise bereits veröffentlicht sind, haben unsere Kenntnisse über das Wesen der Virusstaupe-Infektion, namentlich der durch das Virus bedingten Enzephalomyelitis des Hundes, wesentlich erweitert. Begonnen wurden die Arbeiten über die Hundestaupe in unserer Anstalt mit laufend durchgeführten Viruspassagen. Als Ausgangspunkt diente zunächst ein Virusstamm, der aus zwei an Straßenstaupe erkrankten Hunden der Chirurgischen Klinik der Universität Greifswald isoliert wurde. Die passagenweise Fortführung des Staupevirus gelang mit dem Stamm „Greifswald“ bei intramuskulärer (i.m.) Infektion unter vorwiegend katarrhalischen Erscheinungen bis zur gegenwärtigen 95. Passage. Später glückte die Passagierung des Virus bei subokzipitaler (sbooc.) Infektion mit virushaltigem Liquor vom Stamm „Berlin“ bis zur 144. und bei intrazerebraler (i.c.) mit dem Gehirnvirus bis zur 73. bzw. 25. Passage unter laufender Erzeugung nervöser Erscheinungen. In Übereinstimmung klinischer, pathologisch-anatomischer und serologi-

scher Befunde zeigten die Tiere der verschiedenen Passagereihen eine bemerkenswerte Konstanz ihrer Erscheinungen vom Beginn bis zu den noch laufenden Passagen. Die mit zunehmender Passagenzahl festgestellte Verkürzung der Inkubationszeiten, die auf eine Virulenzsteigerung des Virus zurückzuführen ist, hat keinen Einfluß auf die Ausbildung der Krankheitserscheinungen selbst. Diese Tatsache widerlegt die von Goret [8, 9] vertretene Auffassung, nach der verschiedene Krankheitssymptome durch Änderung der Virulenz und der Gewebsaffinität des Virus hervorgerufen werden können. Zur Feststellung, ob und wie weit im Laufe der Passagen eine Steigerung des Virustiters im Gehirn erzielt werden konnte, wurden die verschiedensten Titrationsversuche am Hund durchgeführt. Besonders bei der i.c. Gehirnpassage konnte ein allmähliches Ansteigen des anfänglichen Titers von 10^{-3} auf 10^{-6} ermittelt werden. Es hat also durch die i.c. Übertragung eine Konzentration des Virus stattgefunden, und es steht zu hoffen, daß diese durch weitere Passagen noch erhöht werden und eine Anpassung des Virus an das Gehirn erfolgen kann. Die geglückte Haftung und Fortführung des Staupevirus im Gehirn des Hundes läßt weiter erwarten, daß die Arbeiten über eine neurotrophe Modifikation des Staupevirus nach einer noch nicht zu überblickenden Passagenzahl zu einem geeigneten Rohstoff für einen Lebendimpfstoff führen. Bis zur Erreichung dieses Zieles empfehlen wir die Anwendung einer in unserer Anstalt entwickelten Formol-Adsorbatvakzine, die aus Gehirnen von Hunden mit künstlich erzeugter nervöser Staupe hergestellt ist. Dieser Impfstoff ist für den Hund unschädlich und erzeugte unter den Verhältnissen des Versuchs bei zweimaliger Impfung eine ausreichende Immunität von mindestens drei Monaten.

Bei der künstlichen Staupeerkrankung durch unsere Stämme konnte bisher festgestellt werden, daß, gleich welcher Art die Applikation des Impfstoffes war und ganz gleich, ob der Krankheitsverlauf zur Ausbildung nervöser Symptome führte oder nicht, sich immer zuerst ein septikämischer Prozeß entwickelt, der klinisch in dem Anstieg der Temperaturkurve und dem Virusnachweis im Blut seinen Ausdruck findet. Nach unseren Untersuchungsergebnissen (Bindrich [2]) kann das Blut das Virus regelmäßig vom ersten Tage des Fieberanstiegs bis in spätere Krankheitsstadien und die Rekonvaleszenz hinein enthalten. Es ist vornehmlich an die Erythrozyten gebunden, von denen mindestens jeder 10000ste Träger einer infektiösen Einheit ist. Die Organe beherbergen den Erreger ebenfalls schon zur Zeit des ersten Fieberanstiegs. Ihr Virusgehalt ist unabhängig von dem des Blutes. Frühzeitig kommt es zu einer Überschwemmung der Organe mit dem Virus und zu einer Vermehrung in ihnen. Die Organe können den Erreger mindestens bis zum 17. Tage post infectionem (p.i.) enthalten. In höchster Konzentration tritt das Virus in Knochenmark, Darmlymphknoten, Milz und Gehirn auf. Eine gleichbleibende hohe Konzentration von 1 : 1000000 läßt sich nur in solchen Gehirnen feststellen, die aus Passagen mit nervöser Staupe stammen. Vergleichsweise Untersuchungen von Gehirn

und Rückenmark zeigen die gleichmäßige Verteilung des Virus im Zentralnervensystem. Der Liquor cerebrospinalis erweist sich auch bei der rein katarrhalischen Staupe als infektiös. Bemerkenswerterweise erzeugt erst der vom 11. Tage p. i. ab entnommene Liquor nach subokzipitaler Verimpfung die klinischen Erscheinungen nervöser Staupe. Der anfänglich niedrige Titer des Liquors im Vergleich zu dem des Gehirns deutet an, daß die eigentliche Virusvermehrung im Gehirngewebe stattfindet und daß der Liquor nur Vektor ist.

Die von Bindrich und Schmidt [6] durchgeführten diagnostischen Liquoruntersuchungen ergaben Liquorwerte, die bei der experimentellen katarrhalischen Staupe etwas erhöht waren gegenüber den normalen. Bei experimenteller nervöser Staupe waren die Liquorveränderungen wesentlich stärker ausgeprägt und variierten je nach der Übertragungsart. Die Unterschiede der Liquorwerte bei nervösen Formen schienen mit dem jeweiligen Grad der Virusvermehrung parallel zu laufen.

Nach erfolgter künstlicher Ansteckung ist der Harn etwas später infektiös als das Blut, und zwar beginnend mit dem Auftreten der ersten eindeutigen klinischen Erscheinungen. Die Ausscheidung des Virus mit dem Urin erfolgt regelmäßig bis in die dritte Woche p. i. hinein und von da ab dann unregelmäßig. Sie ist offenbar von der Schwere des Krankheitsverlaufs abhängig.

Nach den zum Abschluß gekommenen Untersuchungen über den Virusgehalt des Blutes und der Organe und über die Ausscheidung des Virus mit dem Harn konnte einer Klärung der Frage nach der Pathogenese der Staupeinfektion unter Zuhilfenahme von histologischen Untersuchungen näher getreten werden, wobei vornehmlich auch die Bestimmung des Tropismus des Virus durchzuführen war [11].

Das der histologischen Prüfung unterzogene umfangreiche Obduktionsmaterial, das von gestorbenen oder zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Infektion getöteten Passagehunden stammte, umfaßte sowohl katarrhalische als auch nervöse Fälle. Hinzu kamen noch einige Fälle von spontaner Infektion bzw. von Straßenstaupe. In Anbetracht der Tatsache, daß nach den bisherigen Schrifttumsangaben die Beziehungen zwischen den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Staupe, insbesondere bei nervösen Formen, und dem auf den Organismus einwirkenden Virus nicht immer klar herausgestellt und eindeutig festgelegt wurden, möchte ich besonders darauf hinweisen, daß alle Untersuchungen unter tierexperimenteller Kontrolle durch Virusnachweis und nach bakteriologischer Prüfung der entnommenen Organe erfolgten.

Aus Zweckmäßigkeitsgründen möchte ich zunächst meine histologischen Befunde bei der katarrhalischen und nervösen Staupe getrennt abhandeln.

Als hervorstechendstes Merkmal der geweblichen Veränderungen bei der *katarrhalischen Form* können wir zunächst deutliche Aktivierungsvorgänge am retikulo-endothelialen, darüber hinaus auch am retikulo-histiozytären System buchen. Die

Aktivierung des Abwehrsystems wird bereits in den ersten Tagen nach parenteraler Einverleibung des Staupevirus, besonders ausgeprägt aber im Verlaufe der ersten Fieberzacke beobachtet, zu einer Zeit also, wo der Erreger in sämtlichen Organen nachzuweisen ist. Vor allem sind es die Uferzellen des Blut- und Lymphstromes, die sehr früh reagieren, in einem Organ hochgradiger als in einem anderen. Die graduellen Unterschiede der Veränderungen dieser Zellelemente werden wohl weniger von der Stärke der Reizwirkung von seiten des Virus abhängen als vielmehr von der Konstitution und Reaktionslage des Individuums. Besonders augenfällig tritt die Reizbeantwortung im hämatopoetischen System, aber auch in der Leber und Niere und nicht zuletzt im Gehirn in Erscheinung. Fast gleichzeitig, meist aber später, erfolgt die Mobilisierung der Elemente des retikulären Bindegewebes und der differenzierungsfähigen intraadventitiellen Gefäßwandzellen.

Im Blutbild finden wir zu dieser Zeit nach vorausgegangener Leukopenie einen Anstieg der Leukozytenzahl parallel gehend zum Steigen der Temperaturkurve. Die Lymphozytenwerte gehen dagegen nach kurzem Anstieg zurück, so daß es zu einer ausgesprochenen Lymphopenie kommt. Das Virus übt also einen starken Reiz auf das myelopoetische System aus.

Das lymphadenoide Gewebe in den Lymphknoten, besonders der mesenterialen, in den Tonsillen, den Darmfollikeln, der Milz und dem Thymus weist im Verlauf der ersten beiden Wochen nach erfolgter Infektion fast regelmäßig Veränderungen auf. Es besteht eine auffällige Hyperplasie des lymphatischen Gewebsanteils in diesen Organen mit sekundären regressiven Veränderungen verschiedenen Grades.

Gleichzeitig bestehen häufig mit den Aktivierungsvorgängen am retikuloendothelialen System die Zeichen eines mehr oder weniger gestörten Blutumlaufs in den terminalen Strombahnen, wie sie in Form von Praestase und Stase in den verschiedenen Organen nachzuweisen sind. Besonders einprägsam sind die Bilder des behinderten Kreislaufs im Dickdarm und Gehirn. Während im Darmkanal die hyperämischen Zustände mehr lokalisiert, besonders im Bereiche der Schleimhautkämme, in Erscheinung treten, sind sie in der nervösen Substanz in allen Abschnitten, auch in den Hüllen von Gehirn und Rückenmark, festzustellen.

Als Folge dieser Zirkulationsstörungen findet man in der Regel Ödematisierung des perivasalen Gewebes und Sickerblutungen, wobei im Zentralnervensystem besonders die ventrikelnahen Gebiete, die Meningen und die Plexus chorioidei betroffen sind. Zu den Kreislaufstörungen gesellen sich Veränderungen an den Ganglienzellen, vornehmlich im Bereiche der großen Kerngebiete, des Ammonshorns und der Großhirnrinde, die in Auflösung oder unregelmäßiger Verklumpung der Nißl'-Substanz oder Kernpyknose, schließlich in Schrumpfung, Abrundung und Inkrustation des Zytoplasmas bestehen. Dabei können ganze Zellgruppen, vornehmlich im Ammonshorn, homogenisiert werden und ausfallen. Die Beteiligung des gliösen Gewebes ist geringfügig. Nur selten werden gefäßgebundene Gliaknötchen gefunden. In nicht wenigen Fällen ist es zur Ausbildung von enzephalitischen Veränderungen gekommen. Sie sind aber immer nur als herdförmige Gewebereaktionen verschiedenen Ausmaßes und mit verschiedener Lokalisation, und zwar in den Kleinhirnschenkeln, der Pons und Medulla nachzuweisen. Es handelt sich hierbei um Tiere, bei denen die Infektion mit virushaltigem Material relativ lange, meist mehrere Wochen, zurückliegt. In den entzündlich veränderten Gebieten ist das Gewebe stark aufgelockert und ödematös durchtränkt. Es bestehen massive Gefäßinfiltrate, Aktivierung der Makro-, weniger der Mikroglia mit und ohne Neuronophagie. In einigen Fällen ist es nach vorausgegangener kreislaufbedingter Erweichung zur umschriebenen gliösen Narbenbildung gekommen. Es mutet einen geradezu verwunderlich an, daß in den Fällen mit weitgehender Schädigung der nervösen Elemente in den lebenswichtigen Zentren *intra vitam* keinerlei nervöse Symptome zu beachten waren. Bisweilen greift ein meningitischer Prozeß unter Bevorzugung der basalen Teile auf die Hirnsubstanz über und

ruft dort umschriebene enzephalitische Veränderungen hervor. Vereinzelt werden meningitische Erscheinungen (Basilar-Meningitis) ohne Beteiligung der nervösen Substanz festgestellt, jedoch bestehen auch hier im Gehirn und Rückenmark die Zeichen eines gestörten Blutkreislaufs und Aktivierungsvorgänge an den Gefäßwänden.

Die bei der *Straßenstaupe* vorgefundenen histologischen Veränderungen gleichen im wesentlichen denen bei der auf experimentellem Wege entstandenen Infektion. Die katarrhalischen Affektionen werden im ersten Falle jedoch häufiger durch Sekundärbakterien kompliziert.

Die histologischen Befunde bei der *nervösen Staupe* treten mit Ausnahme des Zentralnervensystems begrifflicherweise stark in den Hintergrund. In dem einen oder anderen Organsystem lassen sich aber, wenn auch nicht mehr so deutlich wie bei der katarrhalischen Form, immer noch analoge Veränderungen nachweisen. Insbesondere trifft man auf mehr oder weniger ausgeprägte proliferative Vorgänge am Gefäßsystem.

Was die histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem bei der nervösen Staupe angeht, so finden sich in der Mehrzahl der Fälle die gleichen Folgeerscheinungen einer Kreislaufstörung. Infolge ischämischer Zustände kommt es zu kreislaufbedingten Ernährungsstörungen der nervösen Substanz und zu Parenchymschädigungen wechselnder Ausprägung. Besonders auffällig sind die Bezirke des Ammonshorns und Kleinhirns, die Kerngebiete des Hirnstamms, teilweise auch die Großhirnrinde betroffen. Die Bevorzugung dieser Teile scheint durch ihre besondere Gefäßversorgung und ihre Vulnerabilität bedingt zu sein. Die Ganglienzellen dieser Gebiete zeigen vielfach die gleichen degenerativen Veränderungen wie bei der katarrhalischen Form. Stellenweise sind im Ammonshorn und im Kleinhirn ganze Bezirke der großen Pyramidenzellen und der polymorphen Nervenzellen bzw. der Purkinje'schen Zellen ausgefallen. Es ist augenfällig, daß in diesen veränderten Gebieten der enzephalitische Symptomenkomplex völlig fehlt, insbesondere werden gliöse Reaktionen und perivaskuläre Infiltrate vermißt. Die beschriebenen Erscheinungen ähneln weitgehend den histologischen Bildern, wie man sie in menschlichen Gehirnen von Krampfkranken finden kann. Wie Spielmeyer [15] und Scholz [14] in zahlreichen Untersuchungen nachweisen konnten, werden diese herdförmigen Ganglienzellenausfälle durch funktionelle Kreislaufstörungen bedingt, die paroxysmal im Gehirn auftreten. Die Veränderungen sind also nicht als eine spezifische Wirkung des Staupevirus auf das Parenchym aufzufassen, sondern hängen mit dem Erreger nur mittelbar zusammen. Bei der Hundestaupe sind solche Feststellungen bisher nur von Peters und Yamagiwa [10] gemacht worden. Unter diesem Blickpunkt betrachten wir auch die in vereinzelt Fällen nachgewiesenen Erweichungsherde als Folgezustände eines gestörten Kreislaufs in der terminalen Strombahn (hypoxämische bzw. ischämische Zustände). Bei diesen Veränderungen ist es teilweise zu blutigen Infarzierungen des nektrotischen Parenchyms gekommen. Andererseits liegen bereits reparative Vorgänge in Form von Abräumtätigkeit durch mikrogliöse Elemente und makrogliöser Durchsetzung mit dem Ziel einer Vernarbung vor. Diese Gewebsvorgänge haben nichts gemein mit den histologischen Bildern der demyelinisierenden Enzephalitis (Hard Pad Disease) bzw. der multiplen Sklerose, die Scherer [13] als pathologisch-anatomische Grundlage für die große Mehrzahl zentral-nervöser Erkrankungen bei Hunden annimmt. Bei unserem Material handelt es sich nicht um Entmarkungsprozesse, die sich durch ihre mehr oder weniger scharfe Abgrenzung, durch völlige Zerstörung der Markscheiden bei elektiv erhaltenen Ganglienzellen und Neurofibrillen sowie durch Ausbildung einer Faserglia auszeichnen, sondern wir haben es mit unregelmäßig begrenzten Nekroseherden des Parenchyms zu tun, die durch kreislaufbedingte Ernährungsstörungen entstanden sind und schließlich verflüssigt bzw. in den späteren Stadien durch gliöses Gewebe ersetzt werden können. Daraus geht eindeutig hervor, daß das Staupevirus keinerlei direkte Beziehungen zum nervalen Parenchym besitzt.

Als weiterer hervorstechender Befund bei der nervösen Staupe ist, das häufige Vorkommen einer Meningitis, einer serösen Durchtränkung und zelligen Infiltration der Leptomeninx und Plexus chorioidei zu nennen. An den Gefäßen besteht die gleiche rege Proliferation von Lymphoidzellen wie bei der katarrhalischen Staupe. Sie tritt hier quantitativ nur noch stärker in Erscheinung. Mit geringen Ausnahmen greift der meningitische Prozeß unter Bevorzugung der basalen Teile auf die Hirnsubstanz über und ruft dort stürmische, enzephalitische Gewebsreaktionen hervor. Die bei der nervösen Staupe häufig beobachteten Erscheinungen von tonisch-klonischen Krämpfen (Meningitis) mögen ihre Erklärung in den histologisch häufig nachzuweisenden entzündlichen oder ödematösen Veränderungen der Leptomeninx finden können. Entzündliche Veränderungen werden außerdem in ventrikelnahen Gebieten, in den Kleinhirnschenkeln, weniger in der grauen Substanz des Rückenmarkes angetroffen. Diese Befunde stehen in völligem Gegensatz zu dem bisher in der Literatur vertretenen Standpunkt, daß es sich bei der nervösen Staupe um eine disseminierte Enzephalitis handelt, die graue und weiße Substanz gleichmäßig befällt und keine besonderen Prädilektionsstellen aufweist. Es ist ferner hervorzuheben, daß bei unserem Material neben den auf bestimmte Gebiete lokalisierten enzephalitischen Reaktionen in allen übrigen Gehirnabschnitten die gleichen, nicht entzündlichen Veränderungen nachweisbar sind, wie sie in der Mehrzahl der Fälle mit katarrhalischer Staupe in Erscheinung treten, und zwar die Folgeerscheinungen eines gestörten Blutumlaufts und Proliferation der Gefäßwandzellen. Diese Feststellung spricht also für eine weitgehende Übereinstimmung der geweblichen Veränderungen im Zentralnervensystem nach überstandener katarrhalischer Erkrankung und bei der nervösen Staupe. Berücksichtigt man ferner die Befunde bei der katarrhalischen Staupe, bei der in einigen Fällen die gleichen Herdreaktionen, selbst meningitische Erscheinungen vorliegen, so wird eine Abgrenzung beider Formen vom Standpunkt des Pathologen geradezu illusorisch. Bei der nervösen Staupe kann nach unserem Material die Meningitis auch lokalisiert bleiben. Es finden sich in der Hirnsubstanz dieser Fälle ebenfalls schwere Ganglienzellveränderungen ohne die bekannten entzündlichen Erscheinungen seitens des Gefäßapparates und der Glia. In manchen Fällen besteht zwischen dem histologischen Befund und den klinischen Symptomen eine auffallende Diskrepanz. Es liegen hier lediglich die Zeichen einer Hyperämie und Erythrodiapedese in den Meningen und in der nervösen Substanz vor; die Ganglienzellen erscheinen unverändert. Es mögen hier morphologisch nicht faßbare Störungen im Zentralnervensystem vorliegen, die zu dem schweren Krankheitsbild geführt haben.

In den Fällen unseres Materials, in denen im Rahmen der von Bindrich [1-4] durchgeführten Untersuchungen auf das Vorhandensein von Virus geprüft wurde, ist der Virusnachweis gelungen. Das trifft für die Mehrzahl unserer Fälle zu. Bei den nervösen Formen gelang der Nachweis des Erregers stets im Liquor des Zentralnervensystems. Dabei erwiesen sich die gleichzeitig bakteriologisch geprüften Organe einschließlich des Gehirns bis auf wenige Ausnahmen als keimfrei. Diese Feststellung ist in Verbindung mit den histologischen Befunden für die nervöse Staupe in ätiologischer Hinsicht und hinsichtlich des Ausbreitungsweges des Virus im Zentralnervensystem von ganz besonderer Bedeutung. Sehr häufig können wir primär entzündliche Veränderungen in den Meningen und den Plexus chorioidei feststellen, wobei nicht selten der Prozeß auf die äußere Oberfläche des Gehirns, besonders an den basalen Teilen, übergreift und enzephalitische Gewebsreaktionen hervorruft. Aber auch in den in unmittelbarer Ventrikelnähe gelegenen Hirnabschnitten finden sich bei einer großen Anzahl unseres Materials die gleichen enzephalitischen Erscheinungen mit verschieden-gradigen alterativen Vorgängen am Parenchym. Soweit aus den histologischen Bildern Rückschlüsse gezogen werden dürfen, macht es den Anschein, als ob das Virus vom Liquor her, vom subarachnoidalen Raume einerseits und vom Ventrikelsystem andererseits, längs den Gefäßscheiden in das Gehirngewebe eingedrungen ist und an

diesen randständigen Stellen über die oder zusammen mit der gestörten Kreislaufdynamik zu den beschriebenen Veränderungen des nervösen Parenchyms geführt hat. Für den Angriffspunkt des Erregers im Bereiche der Gehirnkammern sprechen sowohl der in der überwiegenden Mehrzahl unserer Fälle erfolgte biologische Nachweis des Virus im Liquor als auch die fast regelmäßige Mitbeteiligung des Chorioidalplexus am Krankheitsgeschehen. Es ist wohl anzunehmen, daß die Blut-Liquorschranke infolge Schädigung des Plexus durchgängig und der Ventrikelliquor von hier aus infiziert wird. Entgegen der in der Literatur noch vielfach angeführten Zweifel über die ursächliche Beteiligung des Staupevirus an den zentralnervösen Erkrankungen bei der nervösen Staupe können wir auf Grund der Ergebnisse unserer histologischen Untersuchungen, der bakteriologischen Prüfungen und der Übertragungsversuche auf Passagetierte einwandfrei den Beweis erbringen, daß das mesenchymotrope Staupevirus allein für die geweblichen Vorgänge am Zentralnervensystem verantwortlich zu machen ist.

Was das in der Literatur vielfach erörterte Problem der „Einschlußkörperchen“ anbetrifft, so ist für unser Material die Frage eindeutig beantwortet. Wir haben in keinem Fall Gebilde beobachtet, die wir als Einschlußkörperchen hätten bezeichnen können.

Gleichlaufend mit der passagenweisen Fortführung des Staupevirus auf den Hund und mit der histologischen Auswertung des anfallenden Materials erfolgte die Prüfung des Infektionsspektrums durch Übertragungsversuche auf Frettchen, Kaninchen, weiße Ratten und Mäuse (Bindrich) sowie auf das bebrütete Hühnerei (Schmidt).

Beim Frettchen löst die Infektion mit dem Virus aus Gehirn und Liquor das bekannte typische Krankheitsbild der Staupe mit tödlichem Ausgang aus. Dabei entwickelten sich bei i. c. Übertragung nervöse Erscheinungen nach vorausgegangener Ausbildung septikämischer und katarrhalischer Symptome.

Im Kaninchenorganismus hält sich das Staupevirus eine gewisse Zeit, ohne zur Vermehrung zu kommen; es tritt eine kontinuierliche Abschwächung ein. Das gleiche wurde auch bei der Übertragung auf weiße Ratten beobachtet. Dagegen gelang bei der i. c. Infektion der erwachsenen weißen Mäuse die Fortführung des Virus bisher über 14 Passagen. Eine Adaptation des Virus konnte dabei noch nicht festgestellt werden. Auch aus direkter Hundepassage war die Züchtung und passageweise Fortführung des Virus im bebrüteten Hühnerei möglich, die bisher bis zur 12. Passage gelang wobei das Virus durch Rückübertragung auf den Hund nachgewiesen werden konnte.

Weitere Untersuchungen über die Eigenschaften des Staupevirus, die sich auf die Größenbestimmung, Tenazität und Reinigungsversuche erstrecken, sind teils abgeschlossen, teils noch im Gange. Die Größe des Staupevirus wurde durch Ultrafiltration nach Elford ermittelt; danach hat das Virus eine Größe von 70–105 $m\mu$.

Im Versuch über die pH-Resistenz des Virus [5] wurde festgestellt, daß es gegen Medien mit saurer Reaktion verhältnismäßig widerstandsfähig ist, während es schon bei einem pH-Wert von 6 deutlich abgeschwächt und bei noch höheren pH-Werten abgetötet wird. Das Optimum für das Virus liegt

bei den pH-Werten um 7. Es konnte ermittelt werden, daß eine 3%ige Natronlauge ein billiges sowie rasch und sicher wirkendes Desinfektionsmittel bei der Hundestaupe darstellt. Das Staupevirus scheint also nach den Erfahrungen mit anderen Virusarten bei gleicher Behandlung chemischen Einwirkungen gegenüber empfindlicher zu sein.

Nun noch einige Bemerkungen über die Anwendung der Komplementbindungsreaktion bei der Hundestaupe. In unserer Anstalt wurde ihre Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit für den Antigennachweis an einem größeren Organmaterial von experimentell infizierten Hunden überprüft. Mit Hilfe dieser Methode konnte das Antigen in den Darmlymphknoten stets, in der Milz in etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle und im Gehirn zu 80%, und zwar nur in den i. c. Gehirnpassagen, nachgewiesen werden. Aus diesen Vergleichszahlen ergibt sich die besondere diagnostische Bedeutung der Darmlymphknoten bei der Untersuchung auf den Antigengehalt.

Beim Vergleich der Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion mit denen von Übertragungsversuchen wurde festgestellt, daß komplementbindendes und infektiöses Antigen nicht identisch sind, wodurch Fehl-ergebnisse bei der zu frühen Durchführung der Komplementbindungsreaktion ihre Erklärung finden. Das komplementbindende Antigen ist zur Zeit der zweiten Fieberzacke besonders gut ausgebildet, so daß der Antigennachweis durch die Komplementbindungsreaktion keine Schwierigkeit bereitet.

Der positive Antigennachweis gestattet nicht nur Rückschlüsse auf eine stattgehabte Virusstaupeinfektion, sondern ermöglicht auch die Abtrennung der Staupe von anderen staupeähnlichen Erkrankungen.

So komme ich in diesem Zusammenhang abschließend noch kurz auf die sogenannte Hartballenkrankheit der Hunde zu sprechen und beschränke mich in meinen Ausführungen auf die Gegebenheiten, vor denen zur Zeit unser Institut steht. Wie Ullrich [16] bereits im Jahre 1950 mitteilte, wird kurz nach dem Kriege in Berlin das Auftreten „atypischer“ Staupeformen und auch von Hyperkeratosen beobachtet. In den letzten zwei Jahren haben diese Fälle in außerordentlichem Maße zugenommen. An der Klärung des Hard-Pad-Problems sind auch wir interessiert. Seit einiger Zeit erhalten wir von Dr. Kober, einem in Berlin tätigen Mitarbeiter, laufend Material aus der Praxis in eingefrorenem und fixiertem Zustand zugesandt, das in unserer Anstalt weiter verarbeitet wird. Aus seuchentechnischen Gründen mußte zunächst auf den Tierversuch auf unserer Insel verzichtet werden.

Mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion wurden die Organe der für Hard-Pad-Disease verdächtigen Hunde geprüft. Dabei ergab sich folgendes Bild:

Ein positiver Staupeantigennachweis gelang sowohl bei Hunden, die klinisch keine typische Hyperkeratose und keine nervösen Erscheinungen – also einwandfreie Staupefälle – zeigten, als auch bei solchen, die unverkennbare Ballenveränderungen mit und ohne nervöse Symptome aufwiesen.

Nach dem Vorbericht lagen auch mehr oder weniger stark ausgeprägte staupeähnliche Erscheinungen vor.

Demgegenüber steht das negative Ergebnis der Komplementbindungsreaktion bei einer Anzahl von Hunden, bei denen klinisch eindeutige Hyperkeratosen bestanden und bei denen zum Teil ausgesprochene zerebro-spinale Störungen in Form von Krämpfen, Myoklonien und Paresen zur Beobachtung kamen. Das übrige Krankheitsbild war wechselnd und zeigte ebenfalls mehr oder weniger stark ausgeprägte staupeähnliche Erscheinungen.

Nach den uns von Dr. Kober mitgeteilten Obduktionsbefunden konnten irgendwelche markante Sektionsbilder nicht festgestellt werden. In der Mehrzahl der Fälle bestanden pneumonische Veränderungen uneinheitlichen Charakters und verschiedenen Ausmaßes, häufig diffuse Rötung oder punktförmige Blutungen in der Schleimhaut des Enddarms oder der verschiedenen Abschnitte des Dünndarms, wie sie fast regelmäßig bei der experimentellen katarrhalischen Staupe von uns beobachtet wurden, schließlich in einigen Fällen trübe Schwellung der großen Parenchyme. Diese Befunde decken sich völlig mit den von Fankhauser [7] festgestellten pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Hard-Pad-Hunden.

Die Auswertung des histologischen Materials der Fälle mit positiver und negativer Komplementbindungsreaktion ist noch nicht abgeschlossen. Man kann aber bereits soviel sagen, daß in beiden Gruppen das Bild der geweblichen Veränderungen in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von Scheitlin, Seiferle und Stünzi [12] eine überraschende Einheitlichkeit erkennen läßt, wenngleich gewisse graduelle Unterschiede bestehen. Sehr häufig finden wir im Cerebellum und in den ventrikelnahen Gebieten von Medulla, Ammonshorn und Thalamus einzelne oder in Gruppen liegende Flüssigkeitsvakuolen, die reaktionslos zwischen den auseinander gedrängten Markfasern liegen oder bei Zunahme des Ödems das typische Bild eines Status cribrosus. In diesen Gewebspartien weisen die Nervenfasern häufig starke Quellung, seltener beginnenden oder fortgeschrittenen Zerfall ihrer Markscheiden auf. Die Achsenzylinder bleiben meist erhalten, zeigen oft Schwellung, gelegentlich körnigen Zerfall. Es besteht also keine völlige Entmarkung. Nicht selten finden sich innerhalb der ödematisierten Bezirke ausgeprägte Proliferationserscheinungen von seiten des Gefäßsystems und mehr oder weniger deutliche Gliawucherungen. Die gleichen Gefäßveränderungen treten teilweise auch in den übrigen Hirnabschnitten auf, wenn auch nicht so augenfällig wie in den veränderten ventrikelnahen Gebieten. Meningitische Prozesse mehr subakuten bis chronischen Charakters werden in etwa der Hälfte der Untersuchungsfälle festgestellt. Sie finden sich meist abschnittsweise und greifen im Gegensatz zur experimentellen Carré'schen Staupe äußerst selten auf die Hirnsubstanz über. In einigen Fällen konnten typische intranukleäre Einschlusskörperchen in Gliazellen festgestellt werden. Soweit das vorläufige Ergebnis unserer histologischen Prüfungen des *Praxismaterials*.

Aus den angeführten Befunden läßt sich noch nichts Endgültiges darüber sagen, ob die Hard-Pad-Disease eine atypisch verlaufende Staupeinfektion darstellt, oder ob sie als eine besondere Erkrankung ohne ursächliche Beziehung zum Staupevirus angesehen werden kann. Für eine eindeutige Beurteilung und Bewertung der geweblichen Veränderungen im Hinblick

auf unsere Befunde bei der experimentellen Staupe reicht das bisherige Material noch nicht aus. Wir können aber sagen, daß wir in der Komplementbindungsreaktion eine brauchbare Methode besitzen, mit der das Problem der Hartballenkrankheit in ätiologischer Hinsicht in Angriff genommen werden kann. Ob diese Hyperkeratose schließlich virusbedingt oder auf andere Ursachen zurückzuführen ist, kann nur durch den Übertragungsversuch auf den natürlichen Wirt, den Hund, endgültig geklärt werden. Diesbezügliche Versuche sind kürzlich auf einer gut isolierten Außenstelle unserer Forschungsanstalt angelaufen und lassen hoffen, daß auch dieser für die Staupeforschung wichtige Fragenkomplex in absehbarer Zeit einer Lösung zugeführt werden kann.

Résumé

Les recherches virologiques et pathologo-histologiques sur la Maladie de Carré (Virus de Carré) ont été entreprises sur une souche (Greifswald) prélevée sur 2 chiens des rues et dont la constance a été assurée par de nombreux passages sur animaux. On a constaté que les lésions des organes et du système nerveux central sont identiques lors de la maladie de Carré expérimentale et celle des chiens des rues et aussi qu'il existe bien entre la forme catarrhale et la forme nerveuse des différences graduelles mais non fondamentales. On refuse absolument de parler d'une neurotropie du virus de Carré. Au contraire, le virus s'attaque au mésenchyme; les lésions du parenchyme sont secondaires et dues à des troubles de circulation. Jamais on a pu observer, sur le matériel considérable dont on disposait, la présence de corpuscules intra-cellulaires. Le virus de Carré est pathogène à l'égard des furets et on peut en faire de cultures sur œuf virulentes. Des passages intercérébraux sur la souris blanche ont jusqu'à présent réussi 14 fois de suite, toutefois sans adaptation du virus. En revanche, le virus reste absolument passif, un certain temps, dans l'organisme du lapin et du rat blanc, avec atténuation continue et sans multiplication. La réaction de la fixation du complément permet de dépister chez les chiens infectés expérimentalement l'antigène à 100% dans les ganglions intestinaux, à 80% dans le cerveau et dans la rate aux $\frac{2}{3}$ des cas. Des recherches sur la nature du virus chez les chiens atteints d'hyperkératose des pattes s'effectuent actuellement sur une île et dans des conditions d'isolement parfaites. Il n'est pas encore possible de porter un jugement définitif sur ces essais; toutefois, on peut dire qu'on a réussi à prouver la présence d'un antigène positif également sur un nombre appréciable de chiens (ramassés dans les rues de Berlin) qui présentaient des lésions bien définies des pattes, avec ou sans symptômes nerveux.

Riassunto

Gli esami microbiologici e pato-istologici sul cimurro del cane (virus di Carré) furono effettuati su un ceppo (Greifswald) ottenuto da 2 cani ammalati di cimurro da strada e la costanza di tale ceppo sembrò sufficientemente assicurata con molti passaggi su animali. Al riguardo si constatò che in via di principio le lesioni negli organi e nel sistema nervoso centrale del cimurro sperimentale e di quello da strada sono della stessa natura e inoltre che tra il cosiddetto cimurro catarrale e la forma nervosa ci sono delle differenze graduali ma non essenziali. Si nega recisamente una neurotropia del virus cimurroso; il virus attacca invece il mesenchima della parete vasale, mentre la lesione del parenchima si verifica in via secondaria, in seguito ai disturbi circolatori. Nel notevole materiale d'esame non furono mai osservate delle formazioni che avrebbero dovuto essere designate come corpuscoli d'inclusione, sui quali si è tanto discusso. Il virus del cimurro è patogeno per il furetto e si lascia coltivare allo stato infettante sul-

l'embrione di pollo. Dei passaggi intracerebrali consecutivi sul topo bianco riuscirono 14 volte ma senza adattamento del virus. Per contro nell'organismo del coniglio e del topo bianco il virus si mantiene in forma passiva per un determinato tempo, ma indebolendosi continuamente e senza riprodursi. Con la fissazione del complemento nei cani infettati sperimentalmente l'antigene può essere dimostrato: nei linfonodi intestinali sempre, nel cervello circa l'80% e nella milza nei $\frac{2}{3}$ dei casi. Degli esami sulla natura del virus in cani che clinicamente avevano presentato le ipercheratosi delle zampe si fanno ora, sotto condizioni severissime d'isolamento, in un'isola appartata. Una valutazione non è ancora possibile; tuttavia si può già dire che una prova positiva di un antigene da cimurro è già riuscita in una buona percentuale di quei cani (materiale da strada di Berlino) i quali avevano presentato, con o senza sintomi nervosi, delle lesioni evidenti sui cuscinetti plantari.

Summary

Virological and anatomo-pathological research with a canine distemper strain originating from two dogs. The constancy was demonstrated by numerous animal passages. The lesions after natural and experimental infection were identical, also in the central nervous system. No principal but only gradual differences exist between the catarrhal and the so called nervous form of the disease. Neurotropism of the virus is strictly denied. The virus attacks primarily the wall of the vessels and so the lesions of the parenchyma are secondary. Inclusion bodies have never been observed. The virus of distemper in dogs is infectious for ferrets. It can be cultivated in the chicken embryo without loss of infectivity. 14 intracerebral passages in mice were possible but without any adaptation. In the infected rabbit the virus is preserved for a certain time with attenuation and without multiplication. In artificially infected dogs the complement fixation test is always positive in the intestinal lymph nodes, in 80% of cases in the brain and in about $\frac{2}{3}$ of cases in the spleen. Distemper antigen was also demonstrated in a rather high percentage of street infected dogs with hyperkeratosis of the feet (hard pad disease), with and without nervous symptoms.

Schrifttum

[1] Bindrich, H.: *Exper. Vet. Med.* 1, 68 (1950); [2] derselbe: *ibid.* 2, 73 (1950); [3] derselbe: *ibid.* 3, 34 (1950); [4] derselbe: *ibid.* 4, 98 (1951); [5] derselbe: *ibid.* 4, 119 (1951); [6] derselbe und Schmidt, D.: *ibid.* 4, 162 (1952). – [7] Fankhauser, R.: *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 1951, 715 u. 796. – [8] Goret: *Rev. méd. vét. Lyon* 99, 170 (1948); [9] derselbe: *Vét. Rec.* 62, 67 (1950). – [10] Peters, G. und Yamagiwa, S.: *Arch. Tierheilkd.* 70, 138 (1936). – [11] Potel, K.: *Exper. Vet. Med.* 4, 44 (1951). – [12] Scheitlin, M., Seiferle und Stünzi: *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 1951, 91. – [13] Scherer, H. J.: *Vergleichende Pathologie des Nervensystems der Säugetiere*; Thieme, Leipzig 1944. – [14] Scholz, W.: in: *Bumke's Handbuch der Geisteskrankheiten* 11. (Epilepsie). – [15] Spielmeier: *Münch. Med. Wschr.* 1906, II; 1907, II, 1065; *Histopathologie des Zentralnervensystems*, Berlin 1922; *Ztschr. Neurol.* 109 (1927); *Ztschr. Hyg.* 113 (1931). – [16] Ullrich, K.: *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 57, 291 (1950).