

Erste Med. Univ.-Klinik der Charité, Berlin, und Laboratorium für
Übermikroskopie der Siemens & Halske A. G., Berlin-Siemensstadt.

Versuch zu einer Ordnung der Virusarten.

Von
H. Ruska.

Mit 14 Abbildungen.

Unter Viruskrankheiten versteht man eine Gruppe von äußerst heterogenen übertragbaren pathologischen Prozessen im Pflanzen- und Tierreich. Die Erscheinungen der Bakteriophagie, die Mosaikkrank-

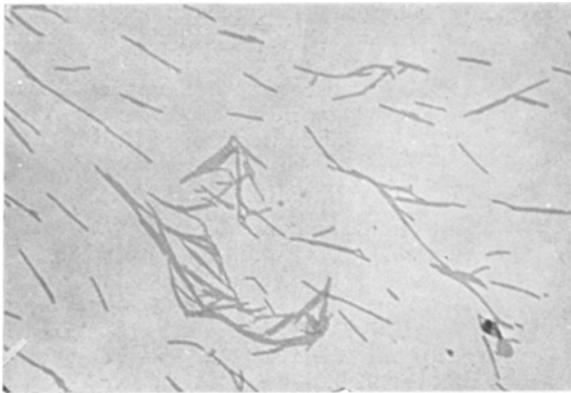


Abb. 1. 9736/41. Tabakmosaik-Virus nach G. A. Kausche. Abb.: 20000:1.

heiten der Pflanzen, die Polyederkrankheiten der Raupen, einige Erkrankungen von Kaltblütern und eine große Zahl von Krankheiten der Vögel, der Säugetiere und des Menschen gehören hierher. Das Gemeinsame, was zur Zusammenfassung der Viruskrankheiten führte, ist die geringe Größe der Erreger. Einige wenige $m\mu$ bis mehrere $100 m\mu$ dürften die Grenzgrößen sein, wobei die Längsachsen der stäbchen- oder fadenförmigen Virusarten die größten Abmessungen erreichen können

(Abb. 1, 2 und 5). Biologisch sind die übertragbaren Elemente möglicherweise ebenso heterogen wie die Wirtsorganismen. Erreger, die sich nach ihrer Morphologie lichtmikroskopisch schärfer begrenzen lassen oder die keine obligaten Zellschmarotzer sind, hat man als „virusähnliche Organismen“ von den Viren getrennt. Es sind die Rickettsien, Bartonellen und Grahamellen, die Erreger der Pleuropneumonie des Rindes (Abb. 6 und 7), der Agalaktie der Schafe und Ziegen, solche, die zu rheumatischen Erkrankungen in Beziehung stehen,¹ sowie einige in Abwässern und Komposterde auffindbare Organismen² (Abb. 8) und andere, die mit

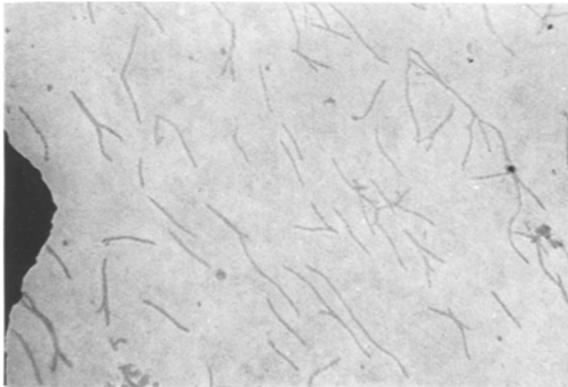


Abb. 2. 9728/41. Kartoffel X-Virus nach G. A. Kausche. Abb.: 20000:1.

Bakterien in Symbiose leben.³ Da auch die restlichen Viren, welche die größte Zahl umfassen, noch äußerst verschiedenartig sind, ist es für unsere Betrachtung vorzuziehen, den Virusbegriff in seiner ursprünglichen weiten Fassung zu belassen und alle „nicht genau bestimmten Contagien“ (Doerr)⁴ darunter zu verstehen.

Infolge der Schwierigkeiten einer morphologischen Kennzeichnung besitzen wir kein System der die Viruskrankheiten auslösenden Contagien. Wir verfügen indessen über Einteilungsprinzipien der Viruskrankheiten. In allen neueren Darstellungen sind die Erkrankungen nach ihrer Lokalisation geordnet. In Anlehnung hieran werden die Viren nach ihren Tropismen unterschieden. Wir sprechen, um nur wenige Gruppen anzuführen, von dermatropen, neurotropen, organotropen (pneumotropen) und pantropen Virusarten (Borell, Levaditi, Lipschütz, Waldmann u. a.). Eine solche Einteilung ist für die Diagnostik zweckmäßig, sie führt aber zu keiner biologischen Ordnung der Erreger.

Betrachten wir die Viren, die eine gemeinsame Affinität zu bestimmten Organen aufweisen, so finden wir unter ihnen solche von sehr verschiedener

Größe. Von den neurotrophen Viren mißt das der Poliomyelitis um $10\text{ m}\mu$,* das der Tollwut um $150\text{ m}\mu$, von den pantropen das Gelbfiebertvirus um $20\text{ m}\mu$, das der infektiösen Ektromelie der Maus um $200\text{ m}\mu$; von jenen, die vesiculöse Hauterscheinungen hervorrufen, mißt das Virus der Maul- und Klauenseuche um $10\text{ m}\mu$, das Herpesvirus um $200\text{ m}\mu$. Davon abgesehen, gehören die infektiösen Einheiten mit gemeinsamen Tropismen aber auch insofern zu biologisch verschiedenen Erregergruppen, als es Erreger mit einheitlich großen und solche mit uneinheitlichen Elementarkörpern gibt. Die Elementarkörper der Pocken, der Ektromelie, des *Molluscum contagiosum* u. a. besitzen jeweils eine wohldefinierte Form

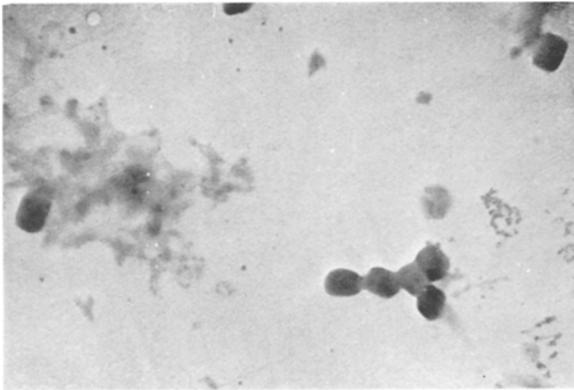


Abb. 3. 9206/41. Vaccine-Virus nach H. Ruska. Abb.: 20000:1.

und nahezu konstante Größe. Dagegen finden wir z. B. unter den pneumotropen Viren solche, deren Elementarkörper im gleichen Präparat ausgesprochen verschiedene Größen zeigen (*Psittacose*, *Bronchopneumovirus* von *Gönnert*⁵) und sogar solche, die offenbar einen Formwandel oder einen Entwicklungszyklus durchmachen (*filtrierbarer Pneumonieerreger* von *Herzberg*⁶). Der Formwandel macht die Zugehörigkeit zu den Viren fraglich und rückt sie zu den *virusähnlichen Organismen*. Umgekehrt besitzen morphologisch und strukturell sehr ähnliche Viren Affinitäten zu ganz verschiedenen Geweben. So gehören z. B. zu der von uns aufgestellten Gruppe der quaderförmigen Viren⁷ (Abb. 3 und 4) epidermotrope, pantrope und tumorerzeugende Agentien (*Molluscum contagiosum*, Pocken, Ektromelie, Myxom). Sie sind außer durch die Form und die große Einheitlichkeit der Teilchengröße durch das Fehlen der für Bakterien typischen Membran gekennzeichnet.

Einteilungsversuche, die von den verschiedenen Tropismen absehen,

* Vgl. dagegen Fußnote auf S. 488/489.

richten sich nach pathologisch-histologischen Gesichtspunkten, insbesondere nach Reaktionen des Wirtsgewebes. *v. Prowazek* faßte jene „symbiocellularen“ Erreger zusammen, deren Infektion zur Bildung von Einschlußkörpern (Chlamydozoen) führt. *Lipschütz* hat diese Einteilung weiter ausgebaut und die lichtmikroskopisch sichtbaren Viren als „Strongyloplasmen“ von den anderen getrennt. *Philibert* unterschied zwischen zellzerstörenden und zellproliferierenden Virusarten. Es kann leicht gezeigt werden, daß auch in diesen Einteilungen, wie bei der Ordnung nach den Tropismen, die verschiedenartigsten Viren zusammengefaßt werden. Die neuere Einteilung von *Holmes*⁸ in „Schizophyto-

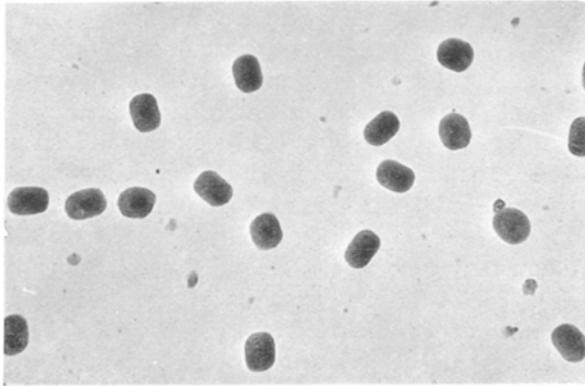


Abb. 4. 9492/41. Virus des Molluscum contagiosum nach *H. Ruska*. Abb.: 20000 : 1.

phagen, Spermatophytophagen, Arthropodophagen und Chordatophagen“ richtet sich rein nach den Wirtsorganismen und in der Aufstellung von Familien innerhalb der Pflanzenviren nach Symptombildern. Aus Mangel an nachweisbaren Kennzeichen unterblieb eine Ordnung nach Merkmalen, welche die infektiösen Elemente selbst aufweisen. *K. Herzberg*⁹ hat darauf hingewiesen, daß auch die in der Bakteriologie üblichen Einteilungen nach dem Verhalten gegenüber der Gramfärbung, der Beweglichkeit, der Bildung von Dauerformen und nach biochemischen Eigenschaften bei den Virusarten versagen.

Der Versuch zu einer Ordnung der Viren schließt nicht den Anspruch ein, zu einem natürlichen — d. h. die phylogenetischen Beziehungen enthaltenden — System zu führen. Es ist unwahrscheinlich, daß alle Viren eine gemeinsame Wurzel haben. Als Ausgangspunkte der Entwicklung können einfach gebaute, pflanzliche und tierische Zellen (Bakterien, Protozoen), aber auch Zellen des erkrankten Organismus selbst oder deren Produkte in Betracht gezogen werden. Von den zuletzt genannten Ausgangspunkten her ist die Verbindung zwischen dem Virus-

problem und dem Krebsproblem zu finden, insofern als es Tumoren gibt, die mit intakten Zellen, und solche, die mit spezifischen Bestandteilen aus der Zelle übertragbar sind. Einstweilen wissen wir weder über den Ursprung noch über die Einheitlichkeit der Viren sicher Bescheid. Aber auch wenn diese Grundfragen nicht gelöst sind, kann durch die Aufstellung zusammengehöriger Gruppen der Versuch einer Einteilung gemacht werden. *Wir verzichten dabei bewußt auf Anhaltspunkte, welche durch die Reaktion des erkrankten Organismus gegeben werden und unterziehen ausschließlich die krankmachenden Agentien einer vergleichenden Betrachtung.*

Als Gesichtspunkte einer systematischen Ordnung verwenden wir in der Biologie vor allem morphologische Merkmale. Sie werden uns auch in der Virusforschung gestatten, zusammengehörige Gruppen aufzufinden, nachdem Größe und Form der Contagien durch die Übermikroskopie¹⁰ weit besser vermessen werden können als zuvor. Die innere Struktur und die Oberflächenbeschaffenheit werden unter Heranziehung weiterer Methoden nach jenen Kennzeichen beurteilt werden müssen, welche die sublichtmikroskopische Morphologie und Strukturforschung aufgezeigt hat.¹¹ Wichtig sind neben der Morphologie der chemische Aufbau und das physiologische Verhalten, insbesondere die Vermehrungsweise. Sie ist bei kernlosen bzw. subcellularen Gebilden eng mit der Frage nach den Stoffen verbunden, die für das Konstantbleiben der biologischen Eigenschaften bestimmend sind. Nach unseren heutigen Kenntnissen sind es besonders die Nucleoproteide. Bei jedem Virus sind also von den morphologischen Kennzeichen die Größe, die Form, die Struktur und die Oberflächenbeschaffenheit, von den physiologischen Kennzeichen die Art des Stoffwechsels, des Wachstums und der Vermehrung sowie das Vorkommen von Nucleoproteiden festzustellen. Wenn der Durchführung dieser Forderungen auch methodisch noch enge Grenzen gesetzt sind, so wird sich doch eine rationelle Einteilung der Virusarten auf Grund dieser Kennzeichen ergeben. Ihre Wahl bedeutet keine Änderung der heute bei jeder systematischen Ordnung gültigen Gesichtspunkte, sondern deren konsequente Fortsetzung.

Ordnen wir die Contagien, von denen wir einige der aufgezählten Kriterien kennen oder abzuschätzen vermögen, so ergeben sich zwangsläufig zusammengehörige Gruppen, und jedes Virus, über das die notwendigen Unterlagen ermittelt sind, läßt sich in entsprechender Weise beschreiben. Bis jetzt können die in die Tabelle eingetragenen Angaben gemacht werden. Sie sind zum Teil negativ formuliert, indem z. B. festgestellt wird, daß diese oder jene morphologische Besonderheit oder physiologische Fähigkeit nicht nachgewiesen werden konnte. Aus Vergleichsgründen sind unter den Contagien auch Bakterien und Protozoen angeführt.

Die Größenangaben stützen sich ebenso wie die Formangaben bevorzugt auf übermikroskopische Untersuchungen, d. h. auf die direkte elektronenoptische Abbildung der aufgetrockneten ungefärbten infektiösen Einheiten.¹⁰ Die Beschränkung hierauf rechtfertigt sich durch die größere Sicherheit der auf diese Weise gewonnenen Daten. Bei anisodiametrischen Elementen ist die Größe zweier Dimensionen angegeben. Die dritte Dimension entspricht im allgemeinen der kleineren der beiden angegebenen. Da wasserreiche Untersuchungsobjekte sich beim Auftrocknen mehr oder weniger abflachen, kann die Dicke der Objekte im trockenen Zustand auch kleiner sein als der kleinste Querdurchmesser. Die Stereoskopie¹² gibt über die nicht in der Bildebene liegende Dimension genauere Auskunft. Unter Berücksichtigung der Dicke des Objekts kann aus der Schwärzung ein Schluß auf die Dichte gezogen werden. Ein

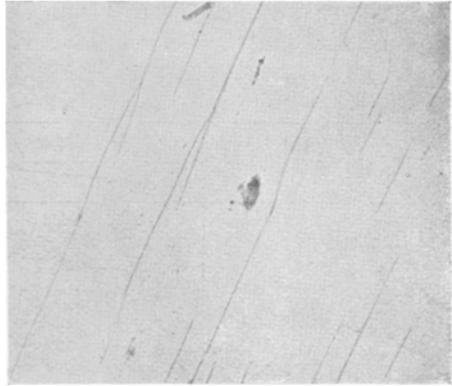


Abb. 5. 5168/42. Poliomyelitis-Virus nach A. Trisletius und S. Gard. Abb.: 20 000 : 1.

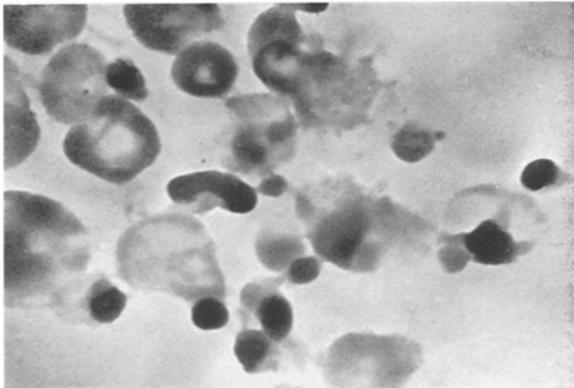


Abb. 6. 5395/41. Virus der Pleuropneumonie des Rindes, junge Kultur nach K. Poppe, H. Ruska und G. A. Kausche. Abb.: 20000 : 1.

Vergleich der spezifischen Gewichte und der Teilchen- bzw. Molekulargewichte soll jedoch hier nicht durchgeführt werden.

Die Formen unterscheiden wir zunächst darnach, ob sie angenähert

geometrisch: kugelförmig, kubisch, prismatisch, stäbchenförmig usw., oder ob sie ungeometrisch: bakterien- oder zellförmig sind. Bisher galt die Form der meisten Viren als rund („Strongyloplasmen“, *Lipschütz*). Der erste hiervon abweichende Befund war die Beobachtung der Strömungsdoppelbrechung von Lösungen des Tabakmosaik-Virusproteins, woraus auf eine Stäbchenform der Virusteilchen geschlossen werden

Übersicht zu einer

Contagien	Morphologie			
	Größe	Form	Innenbau	Oberfläche
<i>Pflanzenpathogene Viren:</i> Tabakmosaik-Virus Aukubamosaik-Virus Kartoffel X-Virus Kartoffel Y-Virus	um 15 × 150 bzw. 300 m μ	Stäbchen- form	molekular, kristallin Aggregate: nadelförmig, para- kristallin	Grenz- flächen
Bushy-Stunt-Virus .	28 m μ *	Kugelform	molekular, amorph Aggregate: dodekaeder- förmig, kristallin	
<i>Bakteriophagen:</i> Coli Ruhr Proteus Streptokokken Enterokokken Staphylokokken	} d ² Herellen etwa 35 m μ , 35 × 140 m μ bzw. 90 × 360 m μ	bakterien- ähnliche Kugel-, Stäbchen- u. Keulen- formen	verschieden dicht, cyto- plasmatisch	
<i>Tier- und menschen- pathogene Viren:</i> Vaccine Kanarienvpocken Mollusc. contag. Infekt. Ektromelie Kaninchen-Myxom				
Maul- und Klauenseuche	8—14 m μ ** 20—30 m μ ***	gestreckte Form ?	molekular	Grenz- fläche
Poliomyelitis	5 × einige 100 m μ	Fadenform		

* A. S. McFarlane in *The Svedberg* und K. O. Pedersen: Die Ultrazentrifuge, S. 357. Dresden: Steinkopff, 1940.

konnte.¹³ Die Abbildung durch die Übermikroskopie bestätigte diese Annahme¹⁴ und zeigte ferner, daß die für andere Elementareinheiten aus der Licht- und Ultraviolett-mikroskopie gewonnene Vorstellung von der runden Form vieler Viren unzutreffend sein kann.^{7,15} Elementarkörper, die stets eine Kugelform zeigen, sind elektronenoptisch noch nicht abgebildet worden. Außer dem Tabakmosaikvirus (Abb. 1) haben auch

Ordnung der Virusarten.

Physiologie			
Stoffwechsel	Wachstum	Vermehrung	Nucleoproteide
Nur bei Anwesenheit lebender Zellen züchtbar. Keine Atmung, keine Ferment-systeme nachgewiesen	Apposition gleicher Bausteine. Autokatalyse	Durchtrennung	Gesamtmolekül = Nucleoproteid
	Formwandel	möglicherweise Entwicklungszyklus	Nucleoproteide nachgewiesen
		Teilung?	Optisch keine Kernäquivalente nachgewiesen, Nucleoproteide vorhanden
		Durchtrennung	Gesamtmolekül = Nucleoproteid

** Galloway, I. A. u. J. W. Elford: Brit. J. exper. Path. 12, 407 (1931).

*** v. Ardenne, M. u. G. Pyl: Naturw. 28, 531 (1940).

Contagien	Morphologie			
	Größe	Form	Innenbau	Oberfläche
<i>Virusähnliche Organismen:</i> Pleuropneumonie-Virus <i>Seiffertsches Virus</i>	200 × 200 bis viele 1000 mμ 100—500 mμ	zellähnliche Formen	cyto- plasmatisch	Plasma- lemma
<i>Bakterien</i>	200 × 500 mμ bis 1000 × 9000 mμ	Zellformen	cyto- plasmatisch	Membran
<i>Protozoen</i>	etwa 1000 mμ bis 100 000 mμ			Plasma- lemma

zahlreiche andere pflanzenpathogene Virusarten die Form kürzerer oder längerer Stäbchen (siehe Tabelle und Abb. 2). Von tier- bzw. menschenpathogenen Viren zeigen das Vaccinevirus (Abb. 3), das Virus der Kanarienvogelgrippe, der Ektromelie, des Myxoms und des Molluscum contagiosum

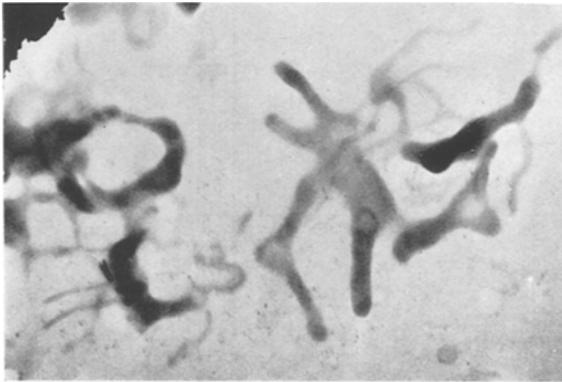


Abb. 7. 4722/41. Virus der Pleuropneumonie des Rindes, ältere Kultur nach K. Poppe, H. Ruska und G. A. Kausche. Abb.: 20000 : 1.

(Abb. 4) die Form eines Quaders mit abgerundeten Ecken und Kanten. Es scheint ihnen, wie den verschiedenen stäbchenförmigen Pflanzenviren, ein gemeinsames Bauprinzip zugrunde zu liegen. Das Verhältnis des Längs- zum Querdurchmesser der Elementarkörper verschiedener Virusarten ist verschieden. Beim Molluscum contagiosum (Abb. 4) ist die Form besonders gestreckt. Von den weitaus meisten Viren kennen wir die Gestalt noch nicht.* Bei den kleinsten Viren, wie beispielsweise dem

* Neuerdings sind von A. Tiselius und S. Gard (Naturwiss. 30, 728 [1942]), im Laboratorium für Übermikroskopie der Siemens-Halske A. G.

Physiologie			
Stoffwechsel	Wachstum	Vermehrung	Nucleoproteide
Bei Abwesenheit lebender Zellen züchtbar	Assimilation	Teilung und andere Vermehrungsweisen	Optisch keine Kernäquivalente, chemisch bisher keine Nucleoproteide nachgewiesen
			Nucleoproteide in Nucleoiden
			Nucleoproteide im Kern

der Maul- und Klauenseuche,¹⁶ ist sie auch elektronenoptisch dann schwer zu erkennen, wenn die Teilchen infolge ihrer geringen Dicke wenig Kontrast gegenüber dem Trägerfilm geben oder wenn ihre Größe nahe an der Auflösungsgrenze des Übermikroskops liegt.

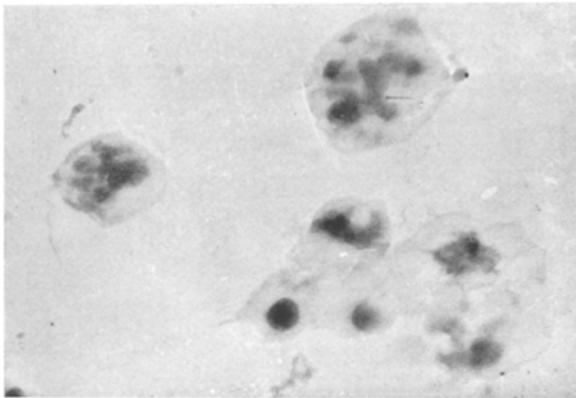


Abb. 8. 3567/41. *Seiffertsches Virus* nach G. A. Kausche und H. Ruska. Abb.: 20000:1.

Die in Abwesenheit lebender Zellen züchtbaren Erreger der Pleuropneumonie zeigen vom Kulturalter abhängig sehr wechselnde Formen. Sie können verschieden groß, kompakt oder aufgelockert erscheinen (Abb. 6), zu größeren bläschenartigen Gebilden heranwachsen oder sich in vielgestaltige Protoplasmastränge umwandeln (Abb. 7).¹⁷ Die von *Seiffert* aufgefundenen Viren zeigen ähnliche, an zellige Gebilde erinnernde Formen (Abb. 8), nur fehlt nach unseren bisherigen Beobachtungen die

verschiedene Stämme des Poliomyelitisvirus als sehr langgestreckte fadenförmige Elemente von 5 μ Dicke abgebildet worden. Vgl. Tabelle und Abb. 5.

Entwicklung fädiger Protoplasmastränge.¹⁸ Beide unterscheiden sich durch ihre Vielgestaltigkeit von den Pflanzenviren und den quaderförmigen Elementarkörpern.

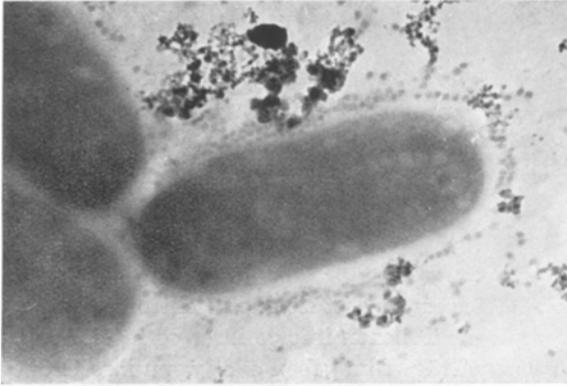


Abb. 9. 8585/41. Ruhrbakterien mit kugelförmigen d'Herellen nach *H. Ruska*. Abb.: 20000:1.

Eine Besonderheit stellen die Bakteriophagen dar, wobei wir annehmen, daß die übertragbaren Einheiten mit den an anderer Stelle ausführlich beschriebenen „d'Herellen“ (*H. Ruska*) identisch sind.¹⁹ Wenn auch eine

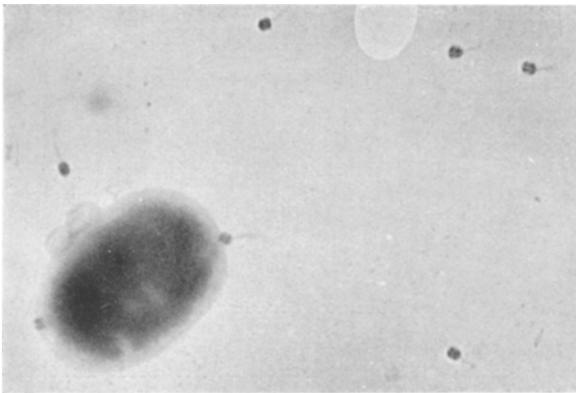


Abb. 10. 5187/41. Ruhrbakterium mit keulenförmigen d'Herellen nach *H. Ruska*. Abb.: 20000:1.

Identität noch nicht durch quantitative Versuche bewiesen ist, so erscheint ihre Annahme doch nach den Bildern und zahlreichen experimentellen Ergebnissen erlaubt. Die d'Herellen haben Formen, die am besten mit jenen von Bakterien verglichen werden können, und zwar mit der Form von Kokken (Abb. 9), sporentragenden Tetanusbazillen (Abb. 10) oder Diphtheriebazillen mit Polkörpern (Abb. 11). Ihre Abmessungen

sind jedoch linear um ein bis zwei Zehnerpotenzen kleiner. Wahrscheinlich nehmen die d'Herellen unter verschiedenen Bedingungen oder während eines Entwicklungszyklus verschiedene Gestalten an. Die Kugelformen, an welchen mitunter feinste Fortsätze oder Übergänge zur Stäbchenform zu erkennen sind, sind die kleinsten bisher abgebildeten Elemente.

Von den Bakterien und Protozoen sind die vielgestaltigen Formen lichtmikroskopisch genügend bekannt.

Nach dem *inneren Feinbau* können wir Contagien unterscheiden, die molekular und solche, die cytoplasmatisch gebaut sind. Die molekularen oder besser makromolekularen Viren sind in bezug auf die Ordnung

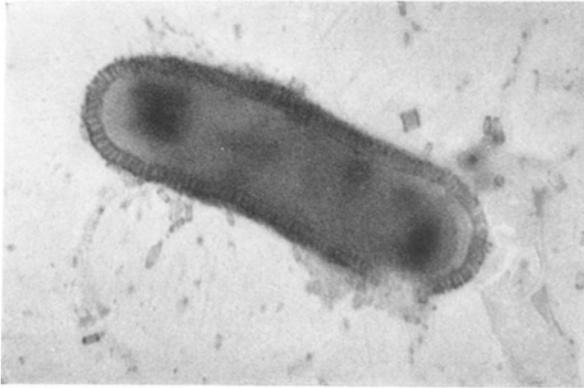


Abb. 11. 6982/41. Colibakterium mit stäbchenförmigen d'Herellen nach U. Kottmann.
Abb.: 20000 : 1.

der Molekülgruppen entweder kristallin (Kristallmolekül, *Staudinger*) oder amorph. Sie können sich unabhängig von der Art ihrer Eigenstruktur zu größeren, lichtmikroskopisch bis makroskopisch sichtbaren, kristallähnlichen Aggregaten zusammenlagern. Molekular sind die pflanzenpathogenen und sehr wahrscheinlich auch die kleinsten tierpathogenen Viren. Die stäbchenförmigen übertragbaren Einheiten der Tabakmosaikkrankheit (Abb. 1) sind nach den Röntgeninterferenzen²⁰ und nach chemischen Untersuchungen²¹ aus zahlreichen identischen Grundbausteinen gesetzmäßig wie Kristalle aufgebaut. Sie besitzen eine ausgesprochene innere Regelmäßigkeit, die sie in einen Gegensatz zum lebenden Protoplasma stellt. Bei ihrer Aggregation entstehen größere nadelförmige parakristalline Gebilde, in denen die Stäbchen parallel gebündelt sind.²² Die Einheiten des Bushy-Stunt-Virus der Tomate zeigen dagegen röntgenographisch keine innere Regelmäßigkeit.²³ Sie sind amorph, obwohl sie bei der Aggregation ebenfalls schöne, lichtmikroskopisch sichtbare, in diesem Falle rhomben-dodekaederförmige Kristalle bilden können.²⁴ Auch das

Virus der Pferde-Encephalomyelitis²⁵ und des Kaninchenpapilloms²⁶ sind amorph. Es erscheint aber fraglich, ob diese Viren, deren Größe um 100 bzw. um 35 $m\mu$ liegt, als molekular angesprochen werden können. Wenn dies nicht der Fall ist, wäre das Auftreten von Röntgeninterferenzen ohnehin nicht zu erwarten.

Die cytoplasmatisch gebauten Contagien besitzen eine organisierte (kristallographisch ungeordnete) und aus verschiedenen Stoffen zusammengesetzte Struktur. Sie können außer Proteinen auch Kohlehydrate und Fette bzw. Lipide enthalten. Elektronenoptisch kann der inhomogene Bau an der verschiedenen Dichte innerhalb der Elementar-einheiten sichtbar sein oder er kann aus der wechselnden Form derselben erschlossen werden (Abb. 6, 8, 10 und 11). Wenn sich keine Beziehungen des Virus zu den Bauprinzipien der Zelle nachweisen lassen, kann man es als acellular, andernfalls als subcellular (Pleuropneumovirus) bezeichnen. Vorläufig sind die Zuordnungen zum Teil noch unsicher. Die Gestalt der „quaderförmigen Viren“ legt den Gedanken an eine innere Ordnung⁷ nahe, aber es sind mit Röntgenstrahlen noch keine Interferenzen nachgewiesen worden, und mit Elektronenstrahlen ist uns der Nachweis vorläufig nicht möglich gewesen. Sicher ist der Aggregatzustand nicht mehr oder weniger flüssig wie das Cytoplasma vieler Protozoen, sondern gelartig, sonst müßten die Elementarkörper kugelförmig sein. Selbst Bruchstücke der Elementarkörper, die man durch Behandlung mit hochfrequentem Schall erhält, bilden keine Kugelformen.

Die *Oberfläche* ist bei den makromolekularen Viren dem Charakter der Struktur entsprechend lediglich eine Grenzfläche. Die Anordnung der Moleküle ist an der Oberfläche grundsätzlich nicht anders als im Innern, sie kann, je nach dem kristallinen oder amorphen Innenbau, geordnet oder ungeordnet sein. Auch bei cytoplasmatischen Gebilden besteht die Möglichkeit, daß die Oberfläche keine besondere Strukturierung aufweist. Beispielsweise dürfte sie bei Bakteriengeißeln fehlen. Meist ist jedoch anzunehmen, daß an der Grenze zwischen den Contagien und der Umwelt eine Verdichtung des Protoplasmas besteht, die einen Durchtrittswiderstand für lösliche Stoffe besitzt oder selektiv permeabel ist. Auch bei der sog. „nackten“ Oberfläche der Protozoen ist hiermit zu rechnen. In der sublichtmikroskopischen Morphologie¹¹ wurde die Vorstellung entwickelt, daß das lockere Molekulargerüst des Cytoplasmas an der Außenfläche als Plasmahäutchen oder Plasmalemma enger gepackt und mit Lipoidenlagerungen versehen ist. Es können aber auch ablösbare Membranen, die strukturell und chemisch vom Cytoplasma verschieden sind, die äußerste Umgrenzung bilden. Wahrscheinlich können sich Membranen aus dem Plasmalemma entwickeln, und zwar einmal durch Abscheidung einer membranbildenden Substanz²⁷ oder durch direkten Übergang des Plasmalemmas in eine Membran. Letzteres müssen

wir uns bei der Entwicklung der Erythroplasten zu reifen Erythrocyten vorstellen, die als tierische Zellen eine ausgeprägte Membran besitzen.^{7,28} Über die Verhältnisse bei den Viren sind wir noch wenig unterrichtet.

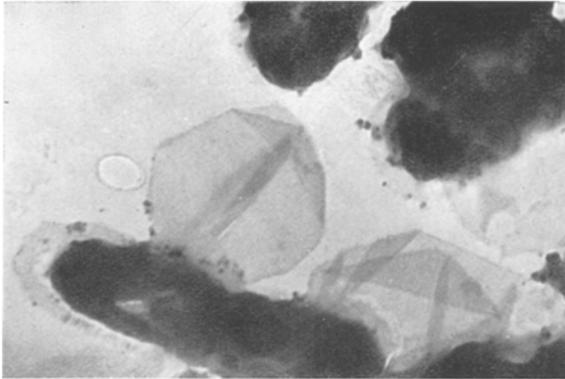


Abb. 12. 6281/41. Colibakterien mit künstlich abgelösten Membranen nach *H. Ruska*.
Abb.: 20000:1.

Beim Pleuropneumovirus und ähnlichen bei Abwesenheit lebender Zellen züchtbaren Viren, die die Fähigkeit besitzen, ihre Gestalt stark zu verändern oder verschiedenartige Organisationsformen zu bilden

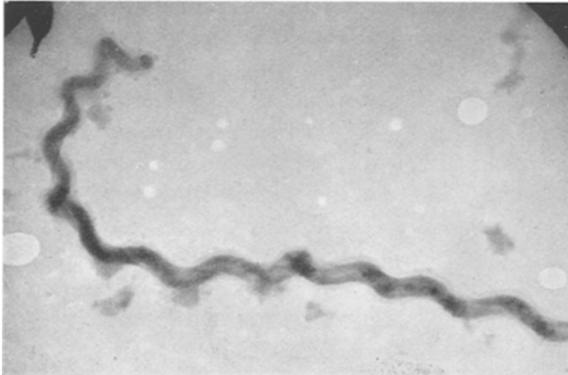


Abb. 13. 444/42. Wasserspirochäte nach *H. Ruska*. Abb.: 20000:1.

(vgl. Abb. 6 und 7), kann eine feste Membran, wie sie die Bakterien besitzen, nicht vorhanden sein. Es ist deshalb nicht statthaft, diese Organismen, nur weil sie auf Nährböden züchtbar sind, den Bakterien zuzurechnen. Die Andeutung von Faltenbildungen in gewissen Stadien der Entwicklung spricht für das Vorliegen eines gut ausgebildeten Plasma-

lemmas. Mitunter kann man beobachten, daß sich die Hauptmasse der lebenden Substanz an der Oberfläche befindet, während das innere im Gegensatz zu den Bakterien substanzarm und wasserreich ist. Die Protoplasmastränge des Pleuropneumonievirus zeigen nie die differenzierte Struktur und die abgesetzte Oberflächenschicht der Spirochäten (Abb. 13). Ablösbare Membranen von einheitlicher Dicke, wie sie die Bakterien besitzen (Abb. 12), sind bis jetzt bei keinem Virus nachgewiesen. Ihr Vorhandensein würde eindeutig gegen eine molekulare Natur der betreffenden Viren sprechen.

Physiologisch sind die verschiedenen Contagien im einzelnen noch schwieriger zu kennzeichnen als morphologisch. Methodisch sind wir hier im Nachteil, weil die Entwicklung der Übermikroskopie¹⁰ zwar die Vermessung und Gestalterkennung der Viren, nicht aber die laufende Beobachtung intrazellulärer Vorgänge ermöglicht hat. Ob die Trennung der in Abwesenheit lebender Zellen züchtbaren Viren und der obligaten Zellparasiten, also die nach den Leistungen des Stoffwechsels, eine so grundsätzliche ist, wie heute meist angenommen wird, kann erst die weitere Forschung zeigen. Aus der Biologie höherer Organismen kennen wir jedenfalls Beispiele parasitischer und nichtparasitischer Arten aus verwandten Familien. Bei keinem Virus, das sich nur in Anwesenheit lebender Zellen zu vermehren vermag, ließ sich bis jetzt in Abwesenheit solcher Zellen ein Stoffumsatz, also eine Art Ruhestoffwechsel, feststellen. Ebenso gelang es nicht, Fermente aus ihnen abzutrennen. Trotzdem besitzen diese Elemente nach ihrer krankmachenden Wirkung eine hohe biologische Aktivität. Stoffwechseluntersuchungen während des Wachstums und der Vermehrung sind nicht ohne die Wirtszellen durchführbar und deshalb, bezüglich irgendwelcher Aussagen über das Virus selbst, zum Scheitern verurteilt. Wir müssen darum nach anderen, zum Teil wiederum morphologischen Unterscheidungsmerkmalen im Wachstum, in der Vermehrungsweise und im Verhalten sowie im Chemismus derjenigen Stoffe suchen, die den Vorgängen der Arterhaltung zugrunde liegen.

Die Art des Wachstums der einzelnen Elementareinheiten ist verschieden. Die Pflanzenviren wachsen in den Chloroplasten,²⁹ wahrscheinlich durch fortgesetzte Apposition gleicher Bausteine, möglicherweise „autokatalytisch“,³⁰ oder sie werden von der erkrankten Zelle synthetisiert. Die auf unbelebten Nährböden züchtbaren Viren haben die Fähigkeit, von sich aus in einem zusagenden Milieu, wie die Bakterien und Protozoen, Fremdstoffen zu assimilieren. Bei Organismen, die auf Grund eines Formwandels die Fähigkeit besitzen, einen inneren Umbau ihrer Struktur vorzunehmen (d'Herellen?), kann man die Vermutung aussprechen, daß sie ebenfalls assimilieren. Für die große Menge der Viren wissen wir aber noch nicht, ob sie durch eine pathologisch gesteuerte

Synthese der Wirtszelle „wachsen“³¹ oder ob sie das Milieu der Wirtszelle nur wegen des Mangels an eigenen Fermentsystemen brauchen.

Die Vermehrung kann bei den makromolekularen Viren dadurch stattfinden, daß die Moleküle, nachdem sie eine gewisse Größe erreicht haben, zerfallen und nun zwei oder mehrere infektiöse Einheiten darstellen. Es liegt dann keine Teilung im biologischen Sinne vor, sondern eine Durchtrennung. Auch künstlich, z. B. durch hochfrequenten Schall, kann ein Zerfall herbeigeführt werden. Wie sich im Zusammenhang hiermit nicht nur die Zahl und Größe der Virusteilchen, sondern auch ihre Infektiosität ändert, ist noch nicht völlig geklärt.³² Für größere, lichtmikroskopisch darstellbare, meist zur Gruppe der quaderförmigen Viren gehörige Elemente hat *K. Herzberg*⁹ an Hand seiner lichtmikroskopischen Abbildungen einen den Bakterien entsprechenden Teilungsmechanismus angenommen. Elektronenoptisch haben wir keine Elementarkörper gefunden, die wir mit völliger Sicherheit als in Teilung begriffen ansprechen möchten.⁷ Auch *Gönnert*⁵ hat gegen die Deutung von *Herzberg* Bedenken geäußert. Es fehlen Bilder, wie wir sie bei sich teilenden

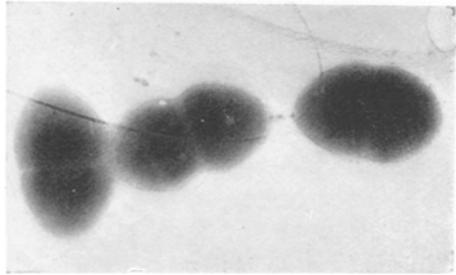


Abb. 14. 7737/41. In Teilung begriffene Streptokokken nach *H. Ruska*. Abb.: 20000 : 1.

Kokken finden, wo noch eine gemeinsame Trennwand oder eine gemeinsame Berührungsfläche zwischen den Teilstücken besteht (Abb. 14), die nicht durch nachträgliche Aneinanderlagerung (Abb. 3) zustande gekommen ist. Wenn keine Teilung stattfindet, könnte man sich vorstellen, daß jeder Elementarkörper in der erkrankten Zelle völlig neu gebildet wird, aber auch Gebilde, von welchen man vermuten könnte, daß sie im Begriff sind, von geringerer Größe zu fertigen Elementarkörpern heranzuwachsen, sind auf unseren Bildern nicht sichtbar. Es ist daher die Frage noch offen, ob bei diesen Viren jeder Elementarkörper wieder direkt von einem Elementarkörper abstammt, was zunächst am wahrscheinlichsten erscheint, oder ob in einer einmal vom Virus befallenen Zelle Elementarkörper sprunghaft aus der Wirtszellensubstanz oder den Einschlußkörpern neu entstehen. Weitere Untersuchungen müssen die Verhältnisse erst klären. Die in Abwesenheit lebender Zellen züchtbaren Viren vermehren sich unter anderem durch teilweise Abschnürung ihres Cytoplasmas oder durch Teilung. Bei einer Abschnürung scheint jedes beliebige Teilstück, sofern es eine gewisse Minimalgröße überschreitet, für sich lebensfähig zu sein. Von einem echten Teilungsmechanismus wird

jedoch gefordert, daß ihm eine Aufteilung der für die Vererbung verantwortlichen Strukturen oder Substanzen auf die Tochterzellen vorausgeht. Dies ist nicht nur bei Protozoen, die echte Zellkerne besitzen, sondern auch bei Bakterien der Fall. Die Teilung wird bei diesen durch das Kernäquivalent eingeleitet,³³ dann erst kommt es durch die Ausbildung einer Quermembran zur Bildung zweier Individuen.

Die stoffliche Grundlage der Vererbung scheinen wie bei höheren Organismen auch bei den Virusarten die Nucleoproteide zu bilden. Die Protozoen besitzen echte Zellkerne. Bei den Bakterien können Kernäquivalente lichtmikroskopisch durch die *Feulgen-Reaktion* und die Ultraviolettabsorption auf Grund ihres Gehaltes an Nucleinsäure erkannt werden. Von den virusähnlichen Organismen sind keine optischen oder chemischen Untersuchungsdaten bekannt. Das Vaccinevirus — als Vertreter der quaderförmigen Viren — enthält Nucleoproteide.³⁴ Das Virus der Maul- und Klauenseuche wird selbst als Nucleoprotein angesprochen.³⁵ Das gleiche gilt von den Virusproteinen der Pflanzen. Bei diesen muß das Makromolekül als Ganzes mit dem die biologischen Eigenschaften bestimmenden Stoff identisch sein. Es ist nur die Frage zu beantworten, welche Teilgruppen oder welche Anordnung der Teile das Molekül zu einem Virus machen. An den freien NH_2 -Gruppen des Virusproteins können neue chemische Gruppen eingebaut werden, ohne daß die Infektiosität verlorenght oder die Eigenschaften des Virus sich ändern.³⁶ Die infizierten Pflanzen bilden dann aber voraussichtlich wieder die ursprüngliche Ausgangsform des Virus und nicht die chemisch veränderte, mit welcher infiziert wurde. Bei der Erzeugung von Virusmutanten durch Strahleneinwirkung dagegen treten Veränderungen an Punkten ein, die, dem Wesen der Mutation entsprechend, in der erkrankten Pflanze bei erneuter Virusbildung auch wieder reproduziert werden.³⁷ Untersuchungen haben wahrscheinlich gemacht, daß die Veränderungen am Nucleinsäureteil des Gesamtmoleküls sitzen.³⁸ Es ergibt sich daraus an den Virusproteinen der Pflanzen die Möglichkeit zur chemischen Bearbeitung des Mutationsproblems und zur Ergründung der Zusammenhänge zwischen der chemischen Struktur und der Art der Pathogenität der Viren.

Betrachten wir abschließend nach der Erörterung der Gesichtspunkte für eine systematische Ordnung der Virusarten die in der Tabelle gegebene Übersicht, so fallen erhebliche Lücken in der Zahl der angeführten Contagien auf. Kaum weniger lückenhaft sind die Kenntnisse der besprochenen Kriterien an den wenigen Viren, die berücksichtigt werden konnten. Stellen wir uns vor, daß alle bis jetzt bekannt gewordenen Virusarten in unsere Übersicht eingetragen würden, so wird an der Ausdehnung der offenbleibenden Felder in den einzelnen Spalten am besten deutlich, wie groß das unerforschte Gebiet ist, dessen Bearbeitung in Angriff genommen

werden muß. Nach seiner Ausfüllung wird es mit mehr Aussicht auf Erfolg als bisher möglich sein, auch jene Fragen zu erörtern, die einstweilen noch zurückgestellt werden mußten. Sie betreffen die genetische Abstammung der verschiedenen Virusgruppen, ihre Beziehungen zueinander und die immer noch problematische Frage nach der Natur der Viren. Nachdem bis vor wenigen Jahren die meisten Forscher in den Viren kleinste Mikroben sahen, hat nach den Arbeiten von *Stanley* die Auffassung von der unbelebten Natur dieser Elemente immer mehr an Boden gewonnen. Es darf aber nicht übersehen werden, daß selbst der Nachweis einer Kristallstruktur vieler Pflanzenviren, der bei der Erörterung der Frage, ob die infektiösen Elemente belebt sind oder nicht, eine so große Rolle gespielt hat, nicht von allen Seiten als entscheidend dafür angesehen wird,³⁹ daß diese Gebilde unbelebt sind. Aus der fehlenden Atmung der Viren und der Unmöglichkeit, Fermentsysteme abzutrennen; auf eine unbelebte Natur zu schließen, ist ebenfalls nicht unbedingt statthaft, weil einzellige Lebewesen auf Wuchsstoffe angewiesen sein können, die als Coenzyme wirken, die sie nicht selbst zu bilden vermögen.⁴⁰ Es wäre möglich, daß den Viren auch die Fähigkeit zur Bildung der Apoenzyme fehlt, und daß sie deshalb auf Wirtszellen angewiesen sind.⁴¹ Die üblichen Kennzeichen des Stoffwechsels, des Wachstums, der Vermehrung und der Reizbarkeit, die das Belebte vom Unbelebten unterscheiden, lassen sich an den Viren ungleich schwerer beobachten und beurteilen als an anderen Objekten der Biologie. Man darf daher die Frage belebt oder unbelebt nicht einseitig in den Vordergrund stellen, sondern muß zunächst zu klären versuchen, inwieweit die Contagien als cellular oder nichtcellular oder auch als molekular zu betrachten sind. Diese Frage kann mitunter eindeutig entschieden werden. Ganz zweifellos besitzen die Pflanzenviren, über die wir am besten von allen Viren unterrichtet sind, nicht mehr den Charakter einer Zelle. Wer trotz der Kristallstruktur ihrer Elementareinheiten die Annahme eines Contagium inanimatum ablehnt, steht daher vor der nicht geringeren Konsequenz, acellularen Gebilden Attribute des Lebens zuzuschreiben und damit die Lehre von der Zelle als der kleinsten lebenden Einheit erweitern zu müssen. Die Virusforschung trägt so, gleichgültig, welche Ergebnisse die künftige Bearbeitung bringen wird, entscheidend zu biologischen Fragen von allgemeiner Bedeutung bei.

Ein Teil der Virusabbildungen entstammt der Zusammenarbeit mit der Biologischen Reichsanstalt, Berlin-Dahlem (*G. A. Kausche*), mit dem Landestierseuchenamt der Universität Rostok (*K. Poppe*) und mit dem Physikal.-chemischen, sowie dem Hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Uppsala (*A. Tiselius* und *S. Gard*).

Herrn *Dr. G. A. Kausche* bin ich für eine kritische Diskussion dankbar.

Literatur.

- ¹ *Sabin, A. B.*: Science 88, 575 (1938); 89, 288 (1939); *Swift, H. F.* and *T. M. Brown*: Science 89, 271 (1939). — ² *Laidlaw, P.* and *W. J. Elford*: Proc. roy. Soc. Biol. 120, 292 (1936); *Seiffert, G.*: Zbl. Bakter. usw. 139, 337 (1937). — ³ *Kuhn, Ph.*: Zbl. Bakter. usw. 121, 113 (1931); *Klieneberger, E.*: J. Path. a. Bakter. 40, 93 (1935). — ⁴ Handbuch der Virusforschung, Bd. 1, S. 12. Wien: Springer, 1938. — ⁵ *Gönnert, R.*: Z. Bakter. usw., I. Orig. 147, 161 (1941). — ⁶ *Herzberg, K.*: Z. Bakter. usw., I. Orig. 146, 177 (1940). — ⁷ *Ruska, H.*: Dtsch. med. Wschr. 1941, 281. — ⁸ *Holmes, Fr. O.*: Phytopathology 29, 431 (1939). — ⁹ *Herzberg, K.*: Handbuch der Viruskrankheiten, Bd. 1, S. 19. Jena: Fischer, 1939. — ¹⁰ *v. Borries, B.* u. *E. Ruska*: Mikroskopie hoher Auflösung mit schnellen Elektronen. Erg. exakt. Naturw. 19, 237 (1940); *v. Ardenne, M.*: Elektronen-Übermikroskopie. Berlin: Springer, 1940. — ¹¹ *Frey-Wyssling, A.*: Submikroskopische Morphologie des Protoplasma und seiner Derivate. Berlin: Bornträger, 1938. — ¹² *Müller, H. O.*: Kolloid-Z. 99, 6 (1942). — ¹³ *Takahashi, W. N.* and *T. E. Rawlins*: Science 85, 103 (1937). — ¹⁴ *Kausche, G. A., E. Pfankuch* u. *H. Ruska*: Naturw. 27, 292 (1939). — ¹⁵ *Ruska, H.*: Forsch. u. Fortschr. 15, 371 (1939). — ¹⁶ *v. Ardenne, M.* u. *G. Pyl*: Naturw. 28, 531 (1940). — ¹⁷ *Poppe, K., H. Ruska* u. *G. A. Kausche*: Unveröffentlichte Untersuchungen. — ¹⁸ *Kausche, G. A.* u. *H. Ruska*: Unveröffentlichte Untersuchungen. — ¹⁹ *Ruska, H.*: Naturw. 29, 367 (1941); Arch. Virusforsch. 2, 345 (1942), und *Kottmann, U.*: Arch. Virusforsch. 2, 388 (1942). — ²⁰ *Bernal, J. D.* and *J. Fankuchen*: Nature 139, 923 (1937). — ²¹ *Pfankuch, E.*: Biochem. Z. 306, 125 (1940); *Schramm, G.*: Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 532 (1941). — ²² *Kausche, G. A.* u. *H. Ruska*: Biochem. Z. 303, 221 (1939). — ²³ *Bernal, J. D., J. Fankuchen* and *D. P. Riley*: Nature 142, 1075 (1938). — ²⁴ *Bawden, F. C.* and *N. W. Pirie*: Nature 141, 513 (1938); Brit. J. exper. Pathol. 19, 251 (1938). — ²⁵ *Wyckhoff, R. W. G.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) 36, 771 (1937). — ²⁶ *Beard, J. W.* and *R. W. F. Wyckhoff*: J. biol. Chem. (Am.) 123, 461 (1938). — ²⁷ Die Abscheidung der Kapselsubstanz bei den Bakterien erfolgt im Gegensatz hierzu durch eine schon vorhandene Membran hindurch nach außen. *Frühbrodt, E.* u. *H. Ruska*: Arch. Mikrobiol. 11, 157 (1940). — ²⁸ *Zwickau, K.*: Zur Frage der Erythrocytenmembran. Berlin: Inaug.-Diss., 1941; *Wolpers, C.*: Naturw. 29, 416 (1941); *Wolpers, C.* u. *K. Zwickau*: Fol. haemat. (D.) 66, 211 (1942). — ²⁹ *Kausche, G. A.* u. *H. Ruska*: Naturw. 28, 303 (1940). — ³⁰ *Jordan, P.*: Naturw. 29, 89 (1941). — ³¹ *Janssen, L. W.*: Ndd. Tsch. Geneesk. 84, 3220 (1940). — ³² *Kausche, G. A., E. Pfankuch* u. *H. Ruska*: Naturw. 29, 573 (1941). — ³³ *Piekarski, G.*: Arch. Mikrobiol. 8, 428 (1937). — ³⁴ *McFarlane, A. S.* and *M. G. McFarlane*: Nature 144, 376 (1939). — ³⁵ *Janssen, L. W.*: Naturw. 29, 102 (1941). — ³⁶ *Schramm, G.* u. *H. Müller*: Z. physiol. Chem. 266, 43 (1940). — ³⁷ *Kausche, G. A.* u. *H. Stubbe*: Naturw. 27, 501 (1939). — ³⁸ *Pfankuch, E., G. A. Kausche* u. *H. Stubbe*: Biochem. Z. 304, 23 (1940). — ³⁹ *Meyer, K. H.* in *Meyer-Mark*: Hochpolymere Chemie, Bd. 2, S. 527. Leipzig, 1940. — ⁴⁰ *Kögl, F.*: Proc. Roy. Soc. Biol. 124, 1 (1937). — ⁴¹ *Lynen, F.*: Kolloid-Z. 85, 222 (1938).