

Aus der Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.  
(Direktor: Prof. Dr. W. KELLER).

## **Morphologische Grundlagen neuerer Anschauungen über das Krankheitsbild der Poliomyelitis\*.**

Von

**ROLAND GÄDEKE.**

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. April 1952.)

### **Einleitung.**

In der virologischen Diagnostik ist die Differenzierung in Virusgruppen, -typen und -stämme an serologische Arbeitsmethoden gebunden und auf Grund immunologischer Reaktionen möglich; als „Kultur“- und Passagemedium muß neben der Ei- und neuerdings der Gewebeskultur in vordringlichem Maße ein Warmblüterorganismus verwendet werden. Hieraus ergibt sich häufig die Notwendigkeit, auch pathologisch-anatomische Untersuchungen einzuschalten. Einerseits können die bevorzugten Angriffsorte der Viren im Organismus auf Grund seines morphologischen Verhaltens leichter erkannt werden und damit zur Weiterpassierung besonders virushaltige Gewebsarten ausgesondert werden; andererseits grenzt man eine Reihe von Virusgruppen geradezu auf Grund ihrer unterschiedlichen Pathogenität für verschiedene Tier-species und für verschiedene Altersstufen innerhalb ein und derselben Versuchstierart gegeneinander ab. Schließlich erlaubt die Beobachtung eines charakteristischen Krankheitsverlaufes sowie der histologische Organbefund oft schon eine Einschränkung der zur Klassifizierung eines nicht näher bekannten Virus notwendigen Differenzierungsmethoden.

Als Reservoir und Überträger von zahlreichen Viruserkrankungen des Menschen spielt unter anderem auch die Maus eine bedeutende Rolle. Sie nimmt gerade bei anthro-po-zoonotischen Erkrankungen häufig die Stellung eines Wirtes oder Vektors ein. Die dabei nachweisbaren geweblichen Veränderungen entsprechen oder ähneln vielleicht gerade aus diesem Grunde den morphologischen Substraten der menschlichen Krankheitsformen oft in einem Maße, daß aus dem Verlauf und den pathologisch-anatomischen Befunden der Tiererkrankungen zumindest heuristisch wertvolle Vergleichsschlüsse auf die Erkrankungen des Menschen gezogen werden können.

---

\* Die in dieser Arbeit mitgeteilten eigenen Untersuchungen wurden durch Mittel des Badischen Komitees zur Erforschung und Heilung der spinalen Kinderlähmung sowie der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft unterstützt.

Die weitgehend von der Möglichkeit einer Spontaninfektion ferngehaltene weiße Maus erfüllt nach dem Gesagten die Forderungen, welche an ein Passagemedium für verschiedenste Virusarten einerseits und an ein Versuchsobjekt für experimentelle Untersuchungen andererseits gestellt werden müssen. In den vergangenen Jahren hat sich erwiesen, daß zahlreichen Viren, die bei einzelnen Poliomyelitisfällen und -epidemien isoliert worden waren, eine ausgesprochene Pathogenität für die Maus innewohnt. Durch die Verwendungsmöglichkeit dieses wenig kostspieligen Versuchstieres ergaben sich gegenüber der „Affenära“ ungleich günstigere Arbeitsbedingungen wenigstens für einen Teil der Poliomyelitisforschung. Die vorliegende Darstellung setzt sich mit charakteristischen geweblichen Veränderungen in der Albinomaus nach Infektion mit Viren, die ein der Poliomyelitis täuschend ähnliches Krankheitsbild beim Menschen hervorrufen können, auseinander.

### I. Die Entwicklung der ätiologischen Vorstellungen über das Krankheitsbild der Poliomyelitis.

Nach Isolierung eines Virus bei der menschlichen Poliomyelitis durch LANDSTEINER und POPPER (1908), des Nachweises seiner Affenpathogenität und seiner Identifizierung als „Erreger“ des Leidens mußte die ursprüngliche Meinung, daß lediglich der Mensch gegen eine solche Infektion anfällig sei, aufgegeben werden.

Die folgenden Arbeiten von FLEXNER und Mitarbeitern erweiterten nicht nur die Kenntnisse über das Virus und seinen Befallsbereich, sondern schufen darüber hinaus die Grundlage zur experimentellen Forschung. Die monopolistische Stellung des Affen als Versuchstier wurde erschüttert, als ARMSTRONG (1938) aus dem Gehirn und Rückenmark von einem tödlich verlaufenen menschlichen bulbären Poliomyelitisfall in *Lansing (Michigan)* einen Virusstamm isolieren konnte, der nach der 4. Affenpassage bei inoculierten Baumwollratten die Symptome einer spinalparalytischen Erkrankung erzeugte. Weitere Passagen auf Mäusen und Rückübertragungen auf Affen waren erfolgreich. Bei den nun einsetzenden umfangreichen Adaptationsversuchen konnten nicht nur einige der bisher als lediglich menschen- und affenpathogen bewerteten klassischen Poliomyelitisvirusstämme auf Nagetieren passiert werden, sondern es wurden darüber hinaus in der Folgezeit auch weitere neuisolierte Virusstämme über den Affen auf die Maus oder direkt vom Menschen auf die Maus (KOPROWSKI, NORTON und McDERMOTT) adaptiert. Dabei zeigte sich, daß die pathogenen Eigenschaften der Viren durch die Passagen vom Affen zum Nager und umgekehrt zum Teil beträchtlichen, oft cyclisch verlaufenden Veränderungen unterworfen waren. Die Berechtigung der Annahme einer ätiologischen Einheit der Poliomyelitis war durch die Erkenntnis, daß verschiedene Viren unterschiedlicher pathogener Eigenschaften Ursache ein und desselben Krankheitsbildes sein können, erheblich in Frage gestellt (KELLER). Sie erhielt einen neuerlichen Stoß durch die Ergebnisse der immunbiologischen Untersuchungen von BODIAN und Mitarbeitern sowie von KESSEL und PAIT. Diese Arbeitsgruppen konnten durch eindeutige antigene Unterschiedlichkeiten die klassischen Poliomyelitisvirusstämme in 3 Gruppen trennen (1. „*Brunhilde*“-Gruppe 2. „*Lansing*“-Gruppe, 3. „*Leon*“-Gruppe). Ferner gelang es in den folgenden Jahren

von menschlichen poliomyelitisähnlichen Erkrankungen Virusstämme zu isolieren, die direkt vom Menschen auf die Maus übertragen werden konnten. Zu den Hauptvertretern dieser auch immunologisch eine Einheit bildenden, heute als *Para-Poliomyelitisviren* bezeichneten Gruppe zählen die Stämme *MM* (JUNGBLUT und DALLDORF), *Li 32* (BELLER und KELLER), *F<sub>1</sub>* und *Senger* (BIELING und KOCH) und *Ortlieb* (VIVELL). Ein weiterer bemerkenswerter Virusstamm dieser Gruppe ist der *Columbia-SK*-Stamm (JUNGBLUT und SANDERS). Er wurde aus langdauernden Mäusepassagen des zur *Lansing*-Gruppe gehörigen *Yale-SK*-Virus auf Grund seiner andersartigen antigenen und pathogenen Eigenschaften abgetrennt. Die Frage, ob bei diesem Stamm eine Variation der pathogenen Potenzen stattgefunden hat, oder ob es sich um ein durch die Passagetierte eingeschlepptes anderes Virus handelt, ist zum Teil noch umstritten. Neben diesen, vom Menschen isolierten *Para-Poliomyelitisviren* verfügen wir heute auch über Virusstämme mit gleichen immunologischen und pathogenen Eigenschaften, die aus der Tierwelt gewonnen worden sind. Es handelt sich dabei um das von einem gelähmten Affen in Florida isolierte *EMC*-Virus (HELVIG und SCHMIDT) und das *Mengovirus* (DICK und Mitarbeiter), gefunden in einer Schleichkatze in Uganda (Afrika); ebenso konnte das *Mengovirus* vom Rhesusaffen isoliert werden. Daß darüber hinaus unter den Säugetieren das Krankheitsbild und das pathologisch-anatomische Substrat der Poliomyelitis durch Viren bewirkt werden können, die eine eingeschränkte Pathogenität für bestimmte Tierarten besitzen und nicht auf den Menschen übertragen werden, erwies sich aus der Entdeckung des Virus der *Encephalomyelitis der Maus* — des *Theiler-Virus* (THEILER 1934) und des Virus der *Teschener Schweinekrankheit* (*Encephalomyelitis enzootica suum*, TREFNY 1930). Die Zahl von Virusstämmen mit ähnlichen Eigenschaften wurde durch Isolierungen, welche SMITHBURN, KERR und TAYLOR in den letzten Jahren in Südamerika und Afrika gelungen sind, vermehrt.

1947 gelang es DALLDORF und SICKLES, aus Stuhlmaterial von Patienten, die in dem Dorfe *Coxsackie* (N.Y.) an einer verhältnismäßig milden Form einer Poliomyelitis erkrankt waren, ein Virus zu isolieren, welches eine ausschließliche Pathogenität für Säuglingsmäuse und Hamster aufwies und bei diesen Tieren charakteristische paralytische Krankheitsbilder erzeugte. Zahlreiche, in den darauffolgenden Jahren mitgeteilte Isolierungen derartiger Viren und eingehende Untersuchungen über antigene Eigenschaften und immunologische Besonderheiten sowie pathologisch-anatomische Veränderungen in den Versuchstieren ließen erkennen, daß diese „*Coxsackie-Viren*“ in 2 Untergruppen zu trennen sind, welche sich aus der Verschiedenartigkeit der Gewebsläsionen infizierter Versuchstiere ergeben. Innerhalb dieser Untergruppen wiederum konnten auf Grund spezifischer Antikörperreaktionen eine ganze Reihe von Virustypen differenziert werden. Eine besondere Bedeutung kommt zahlreichen Untersuchungsergebnissen zu, welche berechtigten, den Angriffspunkt von Viren der *Coxsackie A*-Gruppe in der Skelettmuskulatur zu suchen; dem durch Infektion allein mit diesen Erregern ausgelösten Krankheitsbild einer „Poliomyelitis“ liegen infolgedessen *myogene* Lähmungen zugrunde. Mit dieser Erkenntnis ist nicht nur das Postulat einer ätiologischen Einheit dieses rein klinisch als „Poliomyelitis“ imponierenden Leidens schwer erschüttert worden (KELLER), sondern es gerät auch die Vorstellung einer pathogenetischen Unität ins Wanken. Die Eigenschaften der heute bekannten, eine „Poliomyelitis“ auslösenden Viren sind in Tabelle I zusammengestellt.

Ein Versuch, die Poliomyelitis dennoch in einen ätiologischen Rahmen einzuordnen (BURNET) geht dahin, für alle „Poliomyelitis“-erzeugenden Viren einen ursprünglichen Darmparasiten der Nager als gemeinsame Vorstufe anzunehmen; bei den heute vorliegenden Virusgruppen, -klassen

und -stämmen handle es sich um Varianten dieses einstmaligen Schmarotzers, wobei die klassischen Poliomyelitisviren des Menschen einerseits und das Encephalomyelitisvirus der Maus (Theiler-Virus) andererseits die polaren Extreme darstellen, zwischen welchen die mausadaptierten menschlichen Stämme und „die in Menschenadaptation begriffenen zoonotischen Viren“ (KELLER) zu plazieren seien. Eine Gegenüberstellung ihrer heute erwiesenen Pathogenität für Mensch und Tier ist aus der Abb. 1 ersichtlich.

Die Auflösung einer begrifflichen Einheit in mehrere Einzelemente birgt stets die Gefahr nomenklatorischer Verwirrungen in sich. Bei der Untergliederung der Poliomyelitis-erzeugenden Viren haben wir uns die von dem „Typing Committee of National Foundation for Infantile Paralysis“ benutzte Nominierung zu eigen gemacht, nach welcher — wie in der Tabelle 1 ersichtlich wird —, die Viren der *Brunhilde*-, *Leon*- und *Lansinggruppe* als *Poliomyelitisviren* zusammengefaßt werden. Diese Bezeichnung wird auch von der Arbeitsgruppe des Rockefeller-Institutes in den neueren Arbeiten (CASALS, OLITZKY, SABIN) verwandt, wobei *Brunhilde* = Typ I, *Lansing* = Typ II und *Leon* = Typ III bezeichnet werden. Die teilweise unter dem Gruppennamen *EMC*-Viren (Encephalo-Myokarditisviren) geführten *Parapoliomyelitisviren* stellen wir mit JUNGBLUT der *Pseudo-Poliomyelitisgruppe* genannten *Coxsackie*-Virusgruppe gegenüber. Allerdings ordnet JUNGBLUT auch die *Lansing*-Viren auf Grund ihrer Maus-Pathogenität als „niedrige Stämme“ den *Para-Poliomyelitisviren* zu. Nachdem aber die Adaption des *Leon*-stammes auf die Maus gelungen ist (LI und HABEL, bestätigt durch VERLINDE), kann unterstellt werden, daß eine systematische Scheidung in Primaten-pathogene und Maus-pathogene Stämme nicht mehr haltbar ist. Die vertretbare Trennung der *klassischen Poliomyelitis*-Virusstämme von den *Para-Poliomyelitis*stämmen basiert auf ihrer unterschiedlichen immunologischen Eigenschaften und ihrer verschiedenen apparenten Gewebstropismen. In gewissen Gegensatz zu der angeführten Nomenklatur steht die Namensgebung von MOLLARET, welcher alle in Frage stehenden Erreger, die nicht der *Brunhilde*-Gruppe angehören als *Pseudo-Poliomyelitisviren* bezeichnet, und diese wiederum in *Para-Pseudoundergruppen* und -typen gliedert.

Bei der Gruppierung nach dem Wirtsspektrum halten wir uns an das Schema von KELLER, welcher die Viren einteilt: a) in solche, die *nur* für den Affen pathogen sind; b) solche, die für Affen *und* Nager pathogen sind, also anthroozoonotischen Charakter tragen und c) solche, die *nur* für Nager pathogen sind, somit aber nur epizootische oder enzootischen Charakter tragen.

Nach der dargelegten ätiologischen Heterogenität der Poliomyelitis kann die Tatsache, daß innerhalb verschiedener gruppenweiser Ausbrüche der Krankheit bisweilen ganz erhebliche epidemiologische Unterschiedlichkeiten bestehen, nicht weiter verwundern. Neben der Einwirkung äußerer Faktoren bestimmt die Eigenart des jeweiligen Erregers in erheblichem Maße den Verlauf und die Ausbreitung einer Epidemie. Dabei muß jedoch einschränkend in Rechnung gestellt werden daß an einer Epidemie nicht nur verschiedene Stämme beteiligt sein können, sondern, wie gerade in den letzten Jahren bei den Arbeiten über die *Coxsackie*-Viren nachgewiesen wurde (ARMSTRONG und Mitarbeiter; DALLDORF; MELNICK und Mitarbeiter; VIVELL und GÄDEKE u. a.),

*Doppelinfectionen* mit *verschiedenen* Viren vorkommen; ein Geschehen, welches auf der II. Internationalen Poliomyelitiskonferenz in Kopenhagen (1951) als „Reisegenossenschaft“ bezeichnet worden ist. Überlagerungen und Vermischungen typischer Reaktionen und Symptome, Interferenzeffekte sowie Auswirkungen anderer gravierender und hemmender Faktoren können den individuellen Verlauf jedes Einzelfalles modifizieren.

Es besteht heute auf Grund ausgedehnter virologischer und epidemiologischer Untersuchungen die Gewißheit, daß die Infektion mit Viren aus dem Formenkreis der Poliomyelitis in einem Epidemiebereich nur bei einer verhältnismäßig geringen Prozentzahl exponierter Individuen eine HEINE-MEDINSche Krankheit auslöst, während die Mehrheit infizierter Personen überhaupt nicht erkrankt. Darüber hinaus haben aber gerade die Forschungen der letztvergangenen Jahre bewiesen, daß vorzüglich die Viren der *Para-Poliomyelitis*- und der *Coxsackie*-Gruppe — nachgewiesenermaßen auch die *klassischen Poliomyelitisviren* — eine Reihe von andersartigen Erkrankungen verursachen können. Die weite Skala der klinischen Manifestationen reicht von dem „fieberhaften Infekt unbekannter Ursache“ über das Bild der „Sommergrippe“ sowie der *Myalgia epidemica Sylvest* (bei *Coxsackie*-Virus-Infektionen) bis zu meningitischen Krankheitsbildern. Die immer wieder mitgeteilten bemerkenswerten pathologisch-anatomischen Befunde am Herzmuskel (BASKIN und Mitarbeiter; BORUCEK und Mitarbeiter; DOLGOPOL und CRAGAN; DUBLIN und LARSON; GEFFTER und Mitarbeiter; LAAKE; LUDDEN und EDWARDS; SAPHIR und Mitarbeiter; SCHMIDT-KESSEN; SPAIN, BRADESS und PARSONNET u. a.), der Skelettmuskulatur (CAREY und Mitarbeiter; DUBLIN und Mitarbeiter; DENST und NEUBURGER), dem lymphatischen System (BURROWS; HELLMANN; SOMMERS und Mitarbeiter) und anderen Geweben bei letal verlaufenden menschlichen Poliomyelitisfällen, weiterhin der von mehreren Autoren geführte Virusnachweis in extraneuralen Geweben (JUNGEBLUT und EDWARDS; WARD, HORSTMANN und MELNICK; WENNER und RABE; VERLINDE und BEEM u. a.) sowie die erfolgreiche Viruspassierung auf Gewebskulturen verschiedenster Herkunft (ENDERS und Mitarbeiter; SHEAN und SCHULTZ u. a.) und schließlich die im folgenden zu besprechenden Gewebsläsionen nach experimentellen Infektionen am Versuchstier festigten die Erkenntnis, daß einerseits den „Poliomyelitis“-erzeugenden Viren eine ausschließliche Neurotropie keineswegs unterstellt werden kann und daß andererseits die HEINE-MEDINSche Krankheit nicht als einzige klinische Manifestation einer Infektion mit diesen Erregern angenommen werden darf.

Nach dem Stand unseres heutigen Wissens ist demnach die klinische Poliomyelitis nicht mehr als ein *Syndrom* unterschiedlicher Ätiologie.

Tabelle 1. *Bisherige Kenntnisse über Eigenschaften der Viren.*

	Poliomyelitisviren			Pseudo-
	Brunnhilde-Gruppe	Leon-Gruppe	Lansing-Gruppe	Coxsackie A-Gruppe
Virusgröße	10—30 $\mu$ (differiert			
Tenazität	groß			
Thermolabilität	innerhalb geringer Schwankungen nach			
pH-Empfindlichkeit	gering			
Wachstum in Gewebeskultur	+	+	+	+
in Eikultur	0	0	?	+
Pathogenität		Mensch, Affe Maus (intra-spinale In- oculation)	Maus über Baumwoll- ratte	Mensch gering, Schimpanse Säug- hamster, gering saugendes Meer- Haus-, Schmeiß-
Vektoren				
Infektionstiter im Versuchstier	niedrig	niedrig	niedrig	hoch
Klinik menschlicher Erkrankungen	Paralytische und aparalytische Poliomyelitis			„Guillain-Barré“; Epidemische Bornholmer Krank- heit Herpangina
Infektiosität		hoch		hoch
Kontagionsindex		hoch		hoch
Morbiditätsindex		niedrig		hoch
Antigene Eigenschaften	serologisch einheitlich	serologisch einheitlich	serologisch einheitlich	sehr uneinheitlich bisher Typen A <sub>1</sub> —A <sub>11</sub>
Neutralisationstest	auf Affe		Auf Affe und Maus	auf Affe und
Komplement- bindungsreaktion	+	+	+	+
Hämagglutinations- reaktion	0	0	0	0

Sie bleibt es auch dann noch, wenn es gelingt, klinisch die „myogenen“ Lähmungen abzugrenzen (erhaltene Reflexe, Druckschmerz der gelähmten Muskelgruppen usw.). Außerdem ist — wie gesagt — erwiesen, daß die „Poliomyelitis“-erzeugenden Viren sogar Ursache ganz anderer Erkrankungsformen sein können; es bedarf einer besondersartigen Reak-

welche das klinische Bild einer Poliomyelitis erzeugen können.

Poliomyelitisviren	Para-Poliomyelitisviren (EMC-Viren)	Epizootische Encephalo-Myelitisviren	
Coxsackie B-Gruppe		Theiler-Virus der Maus	Teschener-Virus der Schweine
nach Bestimmungsmethode)			etwa 15 m $\mu$
	groß		
<sup>1</sup> / <sub>2</sub> stündiger Einwirkung von 50—58° inaktiviert	gering		
+	+	+	+
+	+	+	0
Cynomolgussaffe, lingsmaus und Säuglingsratte und schweinchen	Mensch, Cynomolgussaffe; Rhesusaffe; allgemein Nager	Maus	Schwein
und Fleischfliegen		?	?
hoch	hoch	hoch und niedrig (Stämme unterschiedlich)	niedrig
„Sommergrippe“; unklare fieberhafte Infekte abakterielle Meningitis; Meningitis myalgica Pleurodynie		Keine menschlichen Erkrankungen	
Encephalitis	Encephalomyelitis; eventuell noch unbekannte andere Krankheitsbilder	„Poliomyelitis“ der Maus	Encephalomyelitis des Schweines
hoch	noch nicht geklärt	hoch	hoch
hoch		hoch	hoch
hoch		hoch	hoch
sehr uneinheitlich bisher	serologisch einheitlich	serologisch einheitlich	serologisch einheitlich
Typen B <sub>1</sub> —B <sub>4</sub>			
Säuglingsmaus	Auf Affe und Maus	Auf Maus	Auf Schwein
+	+	+	+
0	mit verschiedenen Erythrocytenarten	Virulente Stämme machen Hämagglu- tinationsreaktionen mit menschlichem 0-Blut	0

tionsweise des infizierten Organismus, gegenüber den verschiedenen pathogenen Potenzen der Erreger, um gerade dieses Syndrom als eine besondere klinische Manifestation unter anderen möglichen Krankheitsbildern zu produzieren. Ähnlich wie bei bakteriellen Infektionen ergibt sich daher die Notwendigkeit einer Identifizierung des Erregers im

Einzelfälle oder zumindestens in Epidemieherden. Der virologischen Diagnostik gesellt sich hierbei die pathologisch-anatomische Untersuchung der Versuchs- und Passagetierte unterstützend zur Seite.

## II. Die experimentelle Pathologie der Maus bei Virusinfektionen aus dem Formenkreis der Poliomyelitis.

Während für die Klassifizierung und experimentelle Diagnostik der klassischen Poliomyelitisviren dem Affen nach wie vor eine vordringliche Bedeutung zukommt, eignet sich für die Arbeit mit Viren der Coxsackie-Gruppe und der Para-Poliomyelitisgruppe die Maus vorzüglich als Versuchstier.

### 1. Die Viren der Coxsackie-Gruppe.

Eine der am meisten charakteristischen Eigenschaften der Coxsackie-Viren umriß DALLDORF auf der II. Internationalen Poliomyelitiskonferenz (1951) wie folgt: „Die Coxsackie-Viren sind nur für saugende Mäuse und Hamster pathogen. Bisher fanden wir keine Stämme, welche die sonstigen Eigenschaften der Coxsackie-Viren aufwiesen, aber für ausgewachsene Mäuse pathogen waren“. ROULET konnte jedoch auch bei jungen Ratten geringe Muskelläsionen nach Infektion mit Coxsackie-Viren nachweisen, LÉPINE und Mitarbeiter beobachteten bei dem nordafrikanischen Nager *meriones shawi* nach Inokulation von CoxsackieA-viren entzündliche Skelettmuskelveränderungen: GÄDEKE und WALTENBERGER fanden auch in der Muskulatur von saugenden Meer-schweinchen nach Infektion mit Viren der Coxsackie A-Gruppe signifikante Kalium/Natriumverschiebungen im Sinne einer Läsion. Weiterhin gliedern, wie schon gesagt, DALLDORF und Mitarbeiter die Coxsackie-Viren auf Grund unterschiedlicher geweblicher Läsionen bei der Säuglingsmaus in die Untergruppe A und B; innerhalb dieser Untergruppen werden die einzelnen, durch ihre immunbiologische Spezifität voneinander abgegrenzten Typen A<sub>1</sub>—A<sub>11</sub> sowie B<sub>1</sub>—B<sub>4</sub> und eine Reihe weiterer individuell nominierter Stämme unterschieden. Mit der Klassifizierung in die Untergruppen A und B ist, im Gegensatz zu der von MELNICK und Mitarbeiter, HUEBNER; PAPPENHEIMER und Mitarbeiter sowie von manchen Anderen geübten Benennung der einzelnen Stämme nach dem erkrankten Individuum oder dem Isolierungsort, die Möglichkeit einer Einordnung nach pathogenen Eigenschaften der Viren gegeben.

Der günstigste Infektionstermin mit Viren der *Coxsackie A-Gruppe* liegt für Säuglingsmäuse zwischen dem 2. und 5. Lebenstag, da nach diesem Zeitpunkt die Versuchstiere bisweilen schon eine verminderte Anfälligkeit gegen die Infektion zeigen und etwa um den 12. Lebenstag infektionsresistent zu sein pflegen.

Die durchschnittlich 30—40 Std nach der Inoculation wahrnehmbaren Krankheitserscheinungen beginnen vorwiegend mit Strecklähmungen der hinteren Extremitäten, schnappender Atmung und Apathie. Die Paralysen breiten sich bis-



	Gewebskultur	Einkultur	Mensch	Affe	Schwein	Nager					
						Meerschweinchen, Maulwurf, Igel u. a.	Ratte	Hamster	Maus	ausgewachsen	
							ausgewachsen	ausgewachsen	ausgewachsen		
<i>Brunhilde-</i> Gruppe	■		■	■							
<i>Leon-</i> Gruppe	■		■	■							■
<i>Lansing-</i> Gruppe	■	?	■	■							■
<i>Coxsackie A-</i> Gruppe	■	■	■	■		(saugende Meerschweinchen)					
<i>Coxsackie B-</i> (Pseudo- poliomyelitis) Gruppe	■	■	■	■							■
Para-Poliomyelitis ( <i>EMC</i> )- viren	■	■	■	■							■
<i>Theiler-</i> Virus	■										■
<i>Teschner-</i> Virus	■	■		GD. VII	■						■

Abb. 1. Passagemethoden und Passagewarmblüter für Viren, welche das Krankheitsbild der Poliomyelitis produzieren können, unter Berücksichtigung der bisher sicher erwiesenen Pathogenität für Mensch und Tier.

weilen auch auf den Rumpf und die vorderen Extremitäten aus; LÉPINE und Mitarbeiter wiesen ausdrücklich auf die häufig zu beobachtenden abdominellen Hernienbildungen der schwerkranken Tiere hin, deren Ursache wir in der maximalen Füllung der gelähmten Harnblase bei ebenfalls gelähmter Bauchdeckenmuskulatur sehen. Der Spontanod tritt vorwiegend am 3. oder 4. Tag nach der Infektion, gelegentlich auch etwas später ein. Verendete Tiere sind meist cyanotisch und zeigen häufig eine Streckung des Körpers; charakteristisch dabei ist eine gut wahrnehmbare Zehenspreizung (DALLDORF und Mitarbeiter, WIRTH und THÉLIN, *eigene Beobachtungen*).

Die anatomische Inspektion der Kadaver läßt außer der deutlichen Cyanose der Gewebe lediglich eine Schwellung und Verhärtung der weißlich-blassen Skelet-

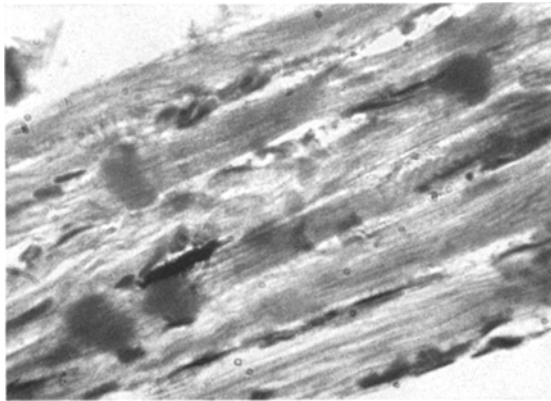


Abb. 2. Zwerchfell der Säuglingsmaus, etwa 40 Std nach subcutaner Inoculation eines Coxsackie A<sub>2</sub>-Virus. Lokale Verdickungen und „Hyalinisierung“ einzelner Muskelfaserabschnitte. H.-E. 560fach.

muskulatur erkennen, wobei in zahlreichen Fällen die gesamte Muskulatur in dieser Weise verändert ist, vordringlich aber die Mm. pectorales, psoas und die langen Rückenmuskeln betroffen sind. Auch im histologischen Bild stehen schwere Veränderungen der Skelettmuskulatur im Vordergrund (DALLDORF und Mitarbeiter, LÉPINE und Mitarbeiter, MELNICK und Mitarbeiter, PAPPENHEIMER und Mitarbeiter, PETTE, ROULET, *eigene Beobachtungen*). Verfolgt man das Verhalten der Skelettmuskulatur von Anbeginn der feingeweblichen Reaktionen, so lassen sich zuerst vereinzelte verdichtete Schwellungsherde in den Fasern beobachten (Abb. 2); danach folgt ein völliger Verlust der Längs- und Querstreifung, eine „hyaline Verquellung“ der zunehmend acidophilen Muskelfasern, in welche streifenförmig ein feinkörniges basophiles Pigment eingelagert wird (Abb. 3). Unsere eigenen Untersuchungen ergaben, daß dieses Pigment freies zweiwertiges Eisen und Lipide enthält; KAUSCHE, LANDSCHÜTZ und SAUTHOFF wiesen histochemisch Phosphomonoesterase in den Fasern nach. Neben der Schwellung der Fasern besteht in diesem Stadium ein zellarmes interstitielles Ödem des Muskelgewebes; segmentkernige Leukocyten finden sich selten, die monocytären Elemente sind gering vermehrt. Liegt die Inoculation der Viren mehr als 2 Tage zurück, so kann in wechselnder Intensität eine völlige Auflösung von einzelnen Muskelfasern und Fasergruppen beobachtet werden, wobei schollige und körnige Zerfallsprodukte von proliferierten Zellen der Adventitia ortsständiger Gefäße phagocytiert werden. Es finden sich in diesem Stadium oft nur die leeren Sarkolemmschläuche. Vorwiegend erfolgt um den

Zeitpunkt der Ausbildung derartiger Gewebsschäden der Spontan- oder der Versuchstiere. Mit dem Zusammenbruch des Gewebes setzt andererseits häufig schon eine lebhaftere Regeneration, teilweise in Form von mehrkernigen Muskelfaserknospungen ein. DALLDORF und Mitarbeiter beobachteten bei einer 7 Tage überlebenden Säuglingsmaus eine dem Bild eines Rhabdomyosarkomes ähnelnde Regeneration des

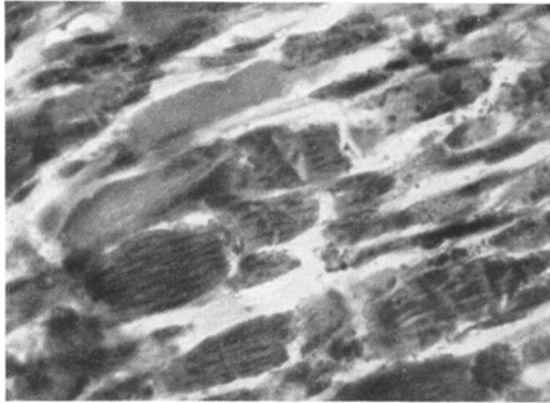


Abb. 3. Lange Rückenmuskulatur der Säuglingsmaus, etwa 75 Std. nach subcutaner Inoculation eines Coxsackie A<sub>1</sub>-Virus. Schwellung, Hyalinisierung der Muskelfasern, Einlagerung von basophilem Pigment; beginnende Faserauflösung, Phagocytose von Zerfallsprodukten durch Adventitiazellen der ortsständigen Gefäße. H.-E. 560fach.

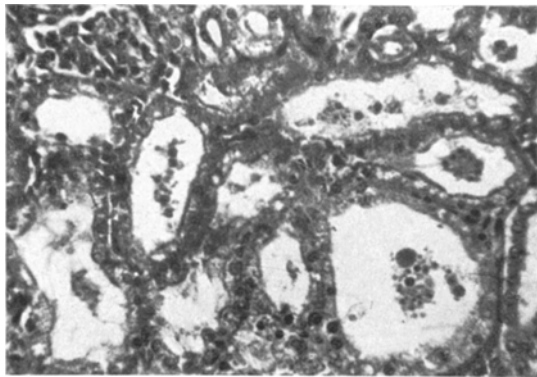


Abb. 4. Tropfenförmige Eiweißcoacervate in den Schaltstücken der Säuglingsmausniere, etwa 95 Std. nach Inoculation mit einem Coxsackie A<sub>2</sub>-Virus. H.-E. 450fach.

Muskelgewebes; MELNICK, SHAW und CURNEN sahen bei überlebenden Tieren eine völlige Restitution. Von Einigen wird die Abheilung mit Restieren eines calcifizierten Narbengewebes angenommen. Insgesamt verläuft die Infektion der Säuglingsmaus mit einem Virus der Coxsackie A-Gruppe unter dem Bild einer ZENKERschen Degeneration ausgedehnter Skelettmuskelpartien.

Eine sekundäre Auswirkung der schweren Muskelgewebsuntergänge konnten wir in den Nieren zahlreicher Versuchstiere nachweisen. Die Glomerulusendothelien waren häufig geschwollen, vereinzelt nekrotisch, die Schlingen zeigten wechselnd

das Bild einer beträchtlichen Stase oder eines Kollapses; in den durch Vergrößerung der Glomeruli verengten Kapselräumen konnten vielerorts Eiweißausscheidungen nachgewiesen werden. Vorzüglich die proximalen Anteile des tubulären Systems waren durch hochgradige Schwellungen, zahlreiche Kernuntergänge und intraplasmatische tropfenförmige Proteinablagerungen in den Epithelien sowie zu Cylindern formierte, die doppelte Erythrocytengröße erreichende *azanrote* Eiweiß-coacervate erheblich gegenüber dem Normalverhalten verändert (Abb. 4). Es handelte sich mithin um eine glomeruläre und tubuläre Nephrose, wobei unter Berücksichtigung der virusbedingten Muskelgewebsschäden und der wiederholt positiven LEPEHNESchen Reaktion der tubulären Proteineinlagerungen offensichtlich wurde, daß der Nierenschaden im Sinne einer myoglobिनurischen Nephrose zu deuten war. Für den Zusammenhang der Muskelläsionen mit dem Nierenschaden spricht auch der von GIFFORD und DALLDORF nachgewiesene Kalium- und Kreatinverlust des geschädigten Muskelgewebes bei gleichzeitiger Kali- und Kreatinurie. Wenn man von einer allgemeinen venösen Stase der Parenchyme und einer bisweilen zur Beobachtung kommenden Füllung der Lungenalveolen mit Ödemflüssigkeit absieht, lassen sich bei der Säuglingsmaus nach Infektion mit Viren der Cocksackie A-Gruppe keine sonstigen nennenswerten feingeweblichen Reaktionen nachweisen, insbesondere ist das Zentralnervensystem frei von auffallenden Veränderungen.

Wir stehen nach den summarisch mitgeteilten morphologischen Reaktionen der Säuglingsmaus nach Infektionen mit Viren der Cocksackie A-Gruppe der Tatsache gegenüber, daß es sich hier um *myotrope Viren* handelt, worauf auch die nachgewiesene auffallend hohe Viruskonzentration des Muskelgewebes inoculierter Versuchstiere hinweist (MELNICK und GODMAN u. a.). Daß im Verlauf humaner, unter dem Bild einer Poliomyelitis verlaufenden Cocksackie-Virus-Infektion gleichfalls *myogene* Paresen auftreten, wird vorzüglich aus der von FREUDENBERG umrissenen klinischen Symptomatik derartiger kindlicher Erkrankungsfälle ersichtlich. Darüber hinaus verfügen wir selbst ebenso wie FREUDENBERG, ROULET und NICOLE ferner LÉPINE, DESSE und SAUTTER über eine an anderer Stelle mitgeteilte Krankheitsfall-Beobachtung, bei welcher im Verlauf menschlicher Cocksackie A-Virus-Infektionen Skelettmuskelläsionen, welche grundsätzlich den Bildern beim Versuchstier entsprechen, nachgewiesen werden konnten (VIVELL, GÄDEKE, ROLAND und SIEVERS). Es ist weiterhin beachtenswert, daß, wie sich aus den mitgeteilten morphologischen Reaktionen bei der experimentellen Infektion mit Viren der Cocksackie A-Gruppe ergibt, ein *myorenales* Syndrom virusbedingt sein kann. Wir wiesen schon anderenorts darauf hin, daß zahlreiche ätiologisch bis heute ungeklärte Krankheitsbilder von Mensch und Tier unter derartigen Erscheinungen verlaufen (z. B. die Haffkrankheit); es scheint uns daher berechtigt zu sein, die Bemühungen um eine ätiologische Klärung derartiger Leiden auch auf virologische Untersuchungsmethoden auszudehnen.

Bei den Krankheitsbildern menschlicher Cocksackie A-Virus-Infektionen treten öfters auch Symptome zentralnervöser Reizzustände auf,

deren Erklärung darin gesucht wird, daß das Virus gelegentlich die neuromuskuläre Synapse überschreiten kann; ein gewebliches Substrat für einen derartigen Vorgang war jedoch noch nicht nachweisbar. Für die Klinik ergibt sich daraus aber, wie erst kürzlich von GIFFORD und DALLDORF hervorgehoben worden ist, daß in der Symptomatik menschlicher Erkrankungen kennzeichnende Unterschiede zwischen den Infektionen mit Viren der Coxsackie A-Gruppe und der Coxsackie B-Gruppe keineswegs immer ersichtlich sind.

Ganz im Gegensatz hierzu sind die *Gewebsläsionen* in der Säuglingsmaus nach Infektion mit *Coxsackie B-Viren* deutlich abgrenzbar.

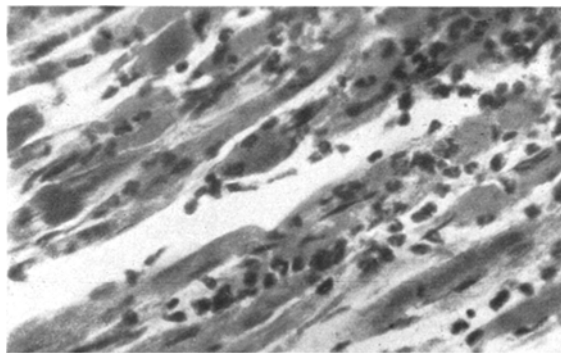


Abb. 5. Lange Rückenmuskulatur der Säuglingsmaus, etwa 80 Std nach subcutaner Inoculation eines Coxsackie B<sub>1</sub>-Virus. Leukocytaire Durchsetzung des Muskelgewebes, Schwellung der Muskelfasern. H.-E. 450fach.

Infizierte saugende Albinomäuse lassen neben einer schon nach 30—36 Std post infectionem auftretenden Apathie oftmals zentralnervöse Symptome in Form von Dauerspasmus, Torsionsdystonien („rolling-disease“) und Streckkrämpfen erkennen. Sie gehen durchschnittlich zwischen dem 3. und 5. Tag nach der Infektion ein. Makroskopisch fallen an den Kadavern häufig ödematöse Schwellungen der großen Fettlager des Rumpfes, bisweilen mit kleinen weißlichen Fleckchen- und Stippchenbildungen auf. Im übrigen ist die anatomische Inspektion der Gewebe unergiebig.

Die histologische Untersuchung deckt jedoch eine ganze Reihe geweblicher Veränderungen auf. Als klassisches morphologisches Substrat gibt DALLDORF 1. fokale Myositisherde bei etwa 60% der Versuchstiere, 2. Fettgewebsnekrosen und 3. encephalomyelitische Veränderungen bei 85% der Tiere nach intracerebraler Inoculation und bei etwa 25% nach intraperitonealer oder subcutaner Inoculation an. Die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen stimmen mit diesen Angaben überein.

Bei den Muskelläsionen werden vorzüglich die Zungenmuskeln, die Masseteren, die Mm. psoas und einzelne Extremitätsmuskeln betroffen. Als Frühveränderungen beobachteten wir dabei ein leucocytenhaltiges, interstitielles Ödem; zu späteren Zeitpunkten — etwa 40—60 Std nach der Inoculation — fanden sich bisweilen Muskelfaserschwellungen und Homogenisierungen innerhalb herdförmiger, dichter Leukocyteninfiltrate einzelner Skeletmuskelabschnitte (Abb. 5). Ein nennenswerter Gewebsuntergang, größere Vernarbungen oder regeneratoische Prozesse

stärkerer Intensitätsgrade konnten weder von uns selbst beobachtet werden, noch sind sie unseres Wissens von anderer Seite beschrieben.

Die vorwiegend in den ödematös aufgelockerten Nackenfettpolstern nachweisbaren herdförmigen Fettgewebsnekrosen zeichnen sich durch eine Anhäufung basophilen Kernschuttes und eine leukocytaire Durchsetzung wechselnder Intensität aus (Abb. 6). Bei mehrtägiger Überlebenszeit wurden in diesen Bezirken Kalksalzinkrustierungen beobachtet (DALLDORF und Mitarbeiter).

Eine besondere Beachtung verdienen die von verschiedenen Untersuchern beschriebenen Läsionen des Zentralnervensystems nach experimenteller Infektion mit Viren der Coxsackie B-Gruppe (DALLDORF und Mitarbeiter; MELNICK, SHAW und CURNEN; PAPPENHEIMER und Mitarbeiter; VIVELL und GÄDEKE). Überwiegend

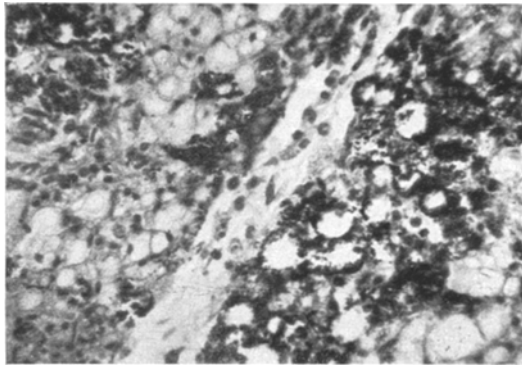


Abb. 6. Nackenpolster der Säuglingsmaus, etwa 80 Std nach subcutaner Inoculation eines Coxsackie B<sub>1</sub>-Virus. Fokale Fettgewebsnekrosen. H.-E. 450fach.

im Hirnstamm sowie in der Medulla oblongata, weniger häufig in der corticalen Frontalhirnregion, in den Lobi olfactores und im Bereich der Vorderhörner des Rückenmarkes kommt es zu Schwellungen der Ganglienzellen, zum Verlust der Nisslschen Schollen, zu Kernaflösungen sowie zu Neuronophagien. Weniger häufig wurden in den gleichen Regionen herdförmige leukocytaire Infiltrate und Ödembildungen beobachtet (Abb. 7). Schließlich sind cystenförmige Verflüssigungen ausgedehnter Hirngewebsbezirke beschrieben worden, wobei allerdings unseres Erachtens die Frage noch offensteht, inwieweit die letztgenannten Veränderungen nicht Artefakte durch die intracerebrale Inoculation darstellen könnten.

Nach Isolierung weiterer Virusstämme, welche heute auf Grund ihrer antigenen und pathogenen Eigenschaften der Coxsackie B-Gruppe zugerechnet werden, sind außer der ursprünglichen morphologischen Trias: *Myositis Fettgewebsnekrosen Encephalopathie* als geweblichem Substrat einer Infektion der Säuglingsmaus mit einem Erreger dieser Gruppe jedoch noch eine große Anzahl weiterer pathologisch-anatomisch erfaßbarer Läsionen beschrieben worden. Bei den fraglichen Viren handelt es sich um die von CHEEVER, DANIELS und FREEMAN, von MELNICK und Mitarbeiter, von PAPPENHEIMER und Mitarbeiter, sowie von WELLER und Mitarbeiter bei menschlichen Poliomyelitiden,

fernerhin bei „Sommergrippe“- und Pleurodynieerkrankungen und anderen recht uncharakteristischen „fieberhaften“ Infekten isolierten Virusstämme *Powers*, *Matulaitis*, *de Mole*, *Kine*, *McCarthy*, *Connecticut 5*, *Ohio R* und *WS 4*. Im Verlaufe unserer eigenen routinemäßigen Untersuchungen konnten wir bei den Passagemäusen eines von *VIVELL* iso-

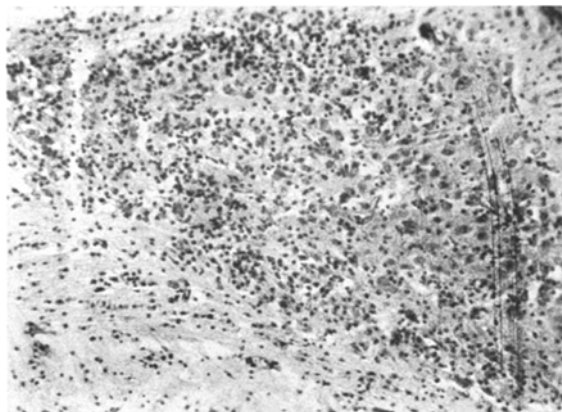


Abb. 7. Medulla oblongata der Säuglingsmaus, etwa 80 Std nach subcutaner Inoculation eines Coxsackie B<sub>1</sub>-Virus. Ödem, entzündlich-leukocytäres Infiltrat im Bereich der Substantia reticularis. Kresylviolet. 125fach.

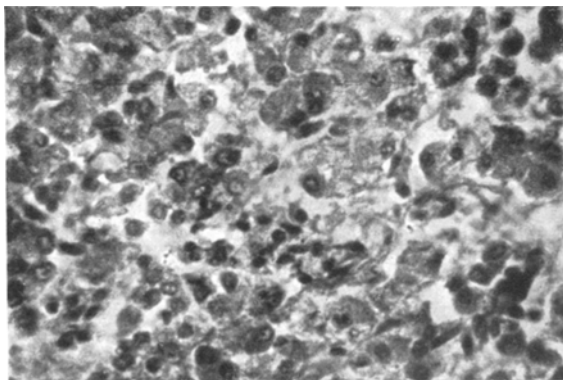


Abb. 8. Pankreas der Säuglingsmaus, etwa 75 Std nach subcutaner Inoculation eines Coxsackie B-Virus. Nekrosen von Drüsenzellen, interstitielles Ödem, geringe leukocytäre Durchsetzung des Stromas. H.-E. 450fach.

lierten Coxsackie B-Virusstammes ebenfalls den Nachweis nekrotisierender Pankreasläsionen erbringen (Abb. 8); ein weiterer Stamm verursachte perivaskuläre Zellinfiltrate in den interlobulären Septen der Lungen, fokale Myositisherde sowie herdförmige Leber- und Milzgewebse nekrosen.

Aus einer von PAPPENHEIMER, DANIELS, CHEEVER und WELLER zusammengestellten Tabelle aus Mitteilungen von GODMAN, BUNTING und MELNICK wird

ersichtlich, daß der pathomorphen Einheitlichkeit der Versuchstiererkrankungen nach Infektionen mit den myotropen Viren der Coxsackie A-Gruppe eine Heterogenität der möglichen Gewebsschädigungen durch die Coxsackie B-Viren gegenübersteht; die letzteren weisen auch Züge einer Neurotropie und teilweise darüber hinaus einer Pantropie auf. Weiterhin wiesen PAPPENHEIMER und Mitarbeiter sowie SULKIN, SCHWAB und WALLIS nach, daß die Pathogenität einzelner dieser Virusstämme für verschiedene Mäusestämme und -würfe gleichfalls unterschiedlich ist; endlich zeigte sich, daß der mit dem B<sub>1</sub>-Stamm DALLDORFS serologisch identische *Connecticut 5*-Stamm (MELNICK und Mitarbeiter) außer den durch den B<sub>1</sub>-Stamm verursachten Muskel-Fettgewebs-ZNS-Läsionen noch Pankreasnekrosen verursacht. Gleiche Eigenschaften wies ATKINSON und Mitarbeiter bei einem in Australien isolierten Coxsackie-Virusstamm nach. Auch bei ausgewachsenen Mäusen konnten chronisch-entzündliche Pankreatopathien mit dem *Connecticut 5*-Stamm produziert werden (PAPPENHEIMER, KUNZ und RICHARDSON).

Aus alledem ist zu ersehen, daß eine starre Klassifizierung derartiger Viren nach immunologischen Gesichtspunkten oder nach anderen speziellen Eigenschaften den Forderungen einer übergeordneten allgemeinbiologischen Betrachtung nicht voll gerecht wird. Vielmehr ist die Vorstellung am Platze, daß jeder Virusstamm eine Einzelposition in einem breiten Wirkungsspektrum, welches fließend von einer Gruppe zur anderen führt, einnimmt.

## 2. Die Viren der Para-Poliomyelitisgruppe.

Die obligate Pathogenität der *Para-Poliomyelitis*viren für ausgewachsene Mäuse ist neben der serologischen Einheitlichkeit der verschiedenen Stämme dieser Erregergruppe ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber den *Coxsackie*-Viren. Der ausschließlichen Myotropie der Coxsackie A-Viren sowie der relativ eingegengten Gewebsspezifität der Coxsackie B-Viren steht weiterhin eine Pantropie der Para-Poliomyelitisviren gegenüber. Aus der Vielfalt pathologisch-anatomischer Befunde bei der Maus heben sich in wechselnder Intensität folgende morphologisch erfaßbare Gewebsveränderungen hervor: 1. Encephalomyelitische Reaktionen; 2. Myokardläsionen; 3. Alterationen der lymphatischen Gewebe; 4. Leberparenchymschäden; 5. Veränderungen der Skelettmuskulatur und peripherer Nerven.

Die Schweregrade dieser einzelnen Gewebsschädigungen variieren bei den verschiedenen Virusstämmen in mäßigen Grenzen; auch sind unterschiedliche Reaktionsstärken bei differenten Versuchsmäusechargen zu beobachten. Unsere eigenen Untersuchungen wurden mit den Virusstämmen *Li 32*, *MM*, *Ortlieb* sowie einem noch nicht endgültig charakterisierten Stamm der Para-Poliomyelitisgruppe vorgenommen. Die von verschiedenen anderen Untersuchern, teilweise auch am Affen oder Meerschweinchen erhobenen Befunde pathologisch-anatomischer Untersuchungen mit weiteren Stämmen dieser Erregergruppe (DICK und Mitarbeiter; JUNGBLUT und Mitarbeiter; KOCH; RUSTIGIAN und PAPPEN-



HEIMER, SANZ-IBANEZ; SCHMIDT; VERLINDE und Mitarbeiter u. a.) lassen grundsätzlich gleiche Ergebnisse erkennen.

Der Verlauf der experimentellen Erkrankungen der Maus wird beträchtlich durch die Dosierung der Virusinoculation beeinflusst.

Infiziert man die Versuchstiere intracerebral, intraperitoneal oder subcutan mit unverdünnten oder nur gering verdünnten virushaltigen Hirnbreiaufschwemmungen (1:2 bis 1:40), so treten nach etwa 36 Std die ersten Krankheitserscheinungen auf; das Fell wird struppig, die Atmung beschleunigt. Es folgen unsymmetrische, bisweilen auch halbseitige spastische Extremitätenlähmungen; unter intermittierenden, vorwiegend klonischen Krämpfen kommt es 48–60 Std nach der Infektion zum Spontanod.

Die makroskopische Inspektion der Kadaver ergibt außer einer häufig bestehenden allgemeinen geringen Vergrößerung der kontrollierbaren Lymphknoten und einer meist gegenüber der Norm etwas kleinen, blassen Milz keinen charakteristischen Befund. Die histologische Kontrolle läßt in den meisten Parenchymen eine venöse Vasodilatation mit gelegentlichen Plasmaaustritten in das adventitielle Gewebe erkennen; daneben werden in den Lungen emphysematische Alveolärerweiterungen der subpleuralen Lungenbezirke nachgewiesen. Schließlich findet sich im ZNS sehr häufig eine wabige Auflockerung der subcorticalen Marklager und des Hirnstammes, sowie eine beträchtliche Erweiterung der perivascularären Lymphspalten dieser Regionen mit Austritt weniger Leukozyten und Lymphocyten aus den stark gefüllten und erweiterten Gefäßen.

Die am meisten hervorstechenden Veränderungen finden sich jedoch in der Milz, in den *Lymphknoten*, den übrigen lymphatischen Geweben, in der Leber und in der Nebennierenrinde. Bei etwa 70% der untersuchten Tiere sahen wir eine schwerste Irritation des Grundreticulum der lymphatischen Gewebe mit Schwellungen, hochgradiger Polymorphie und zahlreichen Mitosen der Zellen, sowie herdförmigen Zellnekrosen und eine beträchtliche leukocytaire Durchsetzung des Gewebes. Eine distinkte Abgrenzung von Milzfollikeln und Reaktionszentren in den Lymphknoten war dabei nicht erkennbar. Die Zahl normaler Lymphocyten erwies sich als stark reduziert, dagegen fanden sich in zahlreichen Lücken des Grundreticulum Anhäufungen pyknotischer und karyorrhektischer lymphoider Elemente, sowie Phagocytosen derartiger Zelltrümmer durch Makrophagen (Abb. 9). Bei den übrigen 30% der Tiere boten sich grundsätzlich gleichartige Reaktionen, jedoch in erheblich abgeschwächter Form dar.

In den *Lebern* wurden neben einer Erweiterung der intraacinarären Capillaren eine beträchtliche Proliferation und Polymorphie der KUPFFERSchen Sternzellen (Abb. 10) mit häufigen Mitosen, sowie Plasmaaustritte in die erweiterten Disséschen Räume beobachtet.

Die *Nebennierenrinden* erwiesen sich als weitgehend entspeichert, lediglich die Zellen der obersten Fasciculatabezirke und der Zona glomerulosa enthielten in nennenswerten Mengen Lipoidstoffe. Weiterhin bestand in den äußeren Fasciculatabezirken der nicht verschmälerten Nebennierenrinden eine merkliche Polymorphie der Zellen mit reichlichen Kernschwellungen, auch mit vermehrten Mitosen.

Derartige, für experimentelle Infektionen mit Viren der Para-Poliomyelitisgruppe charakteristische „Reizbilder“ des RES sowie Untergänge lymphatischer Elemente werden beim Menschen und im Tierexperiment nach zahlreichen unterschiedlichsten Noxen beobachtet (ASCHOFF; CHORUNSCHENKO; HEIBERG; HELLMANN; LORENZ; LOUROS

und SCHEYER u. a.); sie sind auch bei humanen Poliomyelitiserkrankungen beschrieben (BURROWS; HELLMANN; SOMMERS, WILSON und HARTMAN). Wie aus unseren eigenen Nachprüfungen (GÄDEKE und BETKE) der Mitteilungen von DOUGHERTY und WHITE hervorgeht, sind sie in

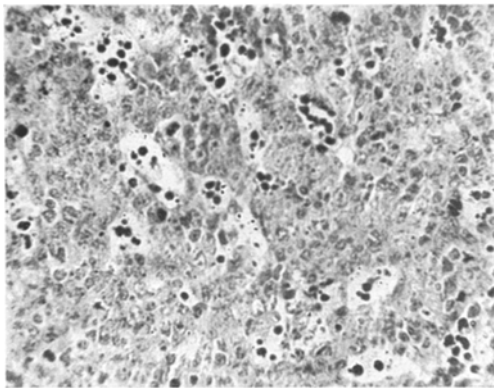


Abb. 9. Milz der ausgewachsenen Maus, etwa 60 Std. nach subcutaner Inoculation des MM-Stammes. Polymorphe Schwellung des Grundreticulum, erheblicher Lymphocytenzerfall. H.-E. 450fach.

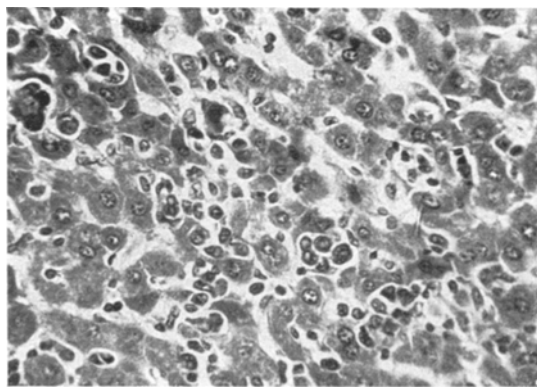


Abb. 10. Leber der ausgewachsenen Maus, etwa 75 Std. nach subcutaner Inoculation des MM-Virusstammes. Starke Proliferation und Polymorphie der Sternzellen; Eröffnung der DIESSEN RÄUME und Plasmaaustritte in dieselben. H.-E. 450fach.

abgeschwächter Form auch mit ACTH produzierbar, wobei allerdings das Hauptgewicht der Veränderungen auf Reaktionen des RES beruht (KLOOS). Da bei unseren, mit verschiedenst hohen Virusdosen infizierten Versuchsmäusen eine deutliche Parallelität zwischen dem reaktiven Verhalten der Nebennierenrinden und der Intensität jener Veränderungen bestand, muß erwogen werden, inwieweit bei derartigen Gewebsläsionen der lymphatischen Gewebe eine unspezifische Reaktion auf den starken

allgemeinen Reiz der Virusinvasion von spezifischen Virusläsionen überhaupt abzugrenzen wäre. Die lebhaften reticulären Reaktionen in der Leber sowie die fokalen Nekroseherde in der Milz weisen über eine unspezifische Reizreaktion hinaus auf die Möglichkeit einer besonderen, virusbedingten Irritation des RES hin.

Gegenüber diesen feingeweblichen Befunden der foudroyant verlaufenden Mäuseerkrankungen nach Infektion mit großen Virusmengen treten nach Inoculation mit niedrigeren Virusdosen weitaus differenziertere Veränderungen in den Vordergrund.

Nach intracerebraler, intraperitonealer und subcutaner Inoculation einer 1:500 bis 1:1000 verdünnten Para-Poliomyelitis-virushaltigen Gehirnbreiaufschwemmung setzen die Zeichen einer Erkrankung durchschnittlich erst nach 5—7 Tagen ein; sie entsprechen im wesentlichen jenen Erscheinungen, welche bei der Infektion mit großen Virusdosen beschrieben worden sind; der Krankheitsverlauf dehnt sich dabei allerdings mit individuellen Schwankungen auf 4 bis 8 Tage aus.

Die anatomische Kontrolle verendeter Tiere läßt keine Besonderheiten erkennen. Dagegen erbringt die histologische Untersuchung in unterschiedlichem Schweregrad jene feingeweblichen Reaktionen, wie sie schon als typisch aufgezählt worden sind. Keineswegs pflegen diese morphologischen Veränderungen in paralleler Intensität ausgebildet zu sein, vielmehr wechselt das Schwergewicht zwischen den zentralnervösen und den einzelnen visceralen Läsionen beträchtlich; oft sind die nachweisbaren, vom geweblichen Normalverhalten abweichenden Befunde auf wenige Organe oder Gewebe beschränkt.

Im *Zentralnervensystem* finden sich, vorwiegend — und dort stets am stärksten ausgebildet — im Bereich der subcorticalen Marklager, der Stammganglien, im Thalamus, im Hippocampus sowie in der Medulla oblongata dichte perivascularäre Leukocyten- und Rundzellinfiltrate, welche auf das in kleinen Bezirken ödematös aufgelockerte Gliagewebe übergreifen (Abb. 11). Einzelne Ganglienzellen und Zellgruppen der Kerngebiete sind geschwollen geschrumpft oder nekrotisch; Neuronophagien werden in wechselnder Häufigkeit beobachtet. Einzelne Entmarkungs-herde kommen gleichfalls zur Beobachtung. Verhältnismäßig selten fanden wir disseminiert in der grauen Substanz des Rückenmarkes gleichsinnige Veränderungen. Nach mündlich übermittelten Angaben von PETTE soll die Inoculationsmethode der Viren einen gewissen Einfluß auf die Lokalisation der ZNS-Läsionen haben in dem Sinne, daß nach intracerebraler Applikation corticale Läsionen überwiegen, nach intraperitonealer oder subcutaner Infektion jedoch vorwiegend Stammhirnreaktionen auftreten.

Nach dem geweblichen Bild handelt es sich um Prozesse im Sinne einer disseminierten Encephalomyelitis. Eine solche Beurteilung entspricht auch den Befunden, welche von anderen (DICK; JUNGBLUT und Mitarbeiter; SCHMIDT; VERLINDE und Mitarbeiter u. a.) bei experimentellen Infektionen mit anderen Viren der Para-Poliomyelitisgruppe erhoben worden sind. Daneben kann aber auch, wie wir aus den uns von JUNGBLUT demonstrierten Befunden mit dem *Col. SK*-Virus am Affen ersehen konnten, das morphologische Substrat einer echten Poliomyelitis anterior produziert werden.

Ein beträchtlicher Anteil infizierter Versuchsmäuse weist Veränderungen des *Myokards* auf. Am prägnantesten sind dabei unterschiedlich dichte perivaskuläre Leukocateninfiltrate sowie eine diffuse Durchsetzung wechselnd stark ödematös aufgelockerter Myokardbezirke mit überwiegend polynucleären Leukocyten. Außerdem kann bei zahlreichen Tieren mit oder auch ohne derartige myokarditische Reaktionen eine blasige oder „hyaline“ Schwellung ausgedehnter Muskelfasergebiete nachgewiesen werden, ein Befund, welcher bisweilen an das Bild der ZENKERSchen Degeneration der Skelettmuskulatur erinnert. Auch feinkörnige Myokardfaserzerfallsherde, — oft mit Verdichtung von eosinophilen

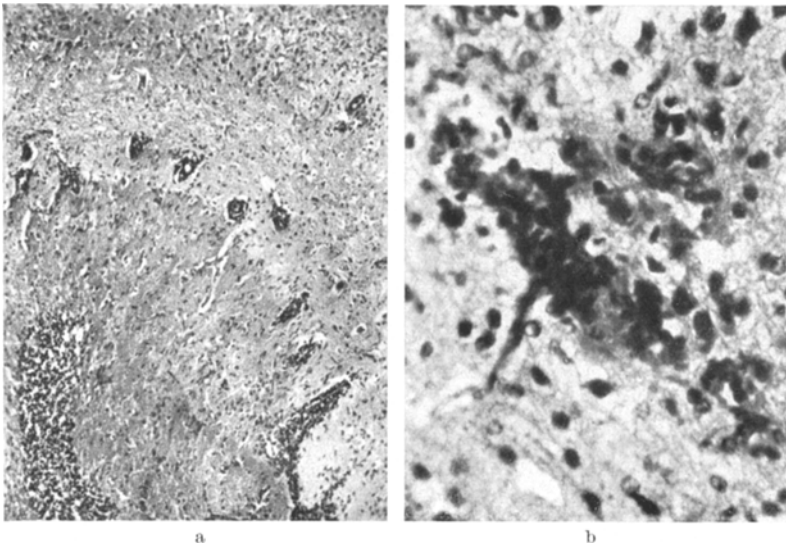


Abb. 11 a u. b. Gehirn der ausgewachsenen Maus, etwa 9 Tage nach subcutaner Inoculation des „Ortlieb“-Virus. a Subcorticales Marklager mit zahlreichen perivaskulären Zellinfiltraten. b Entzündlich leukocytäres und rundzelliges Infiltrat mit Übergang in das Gehirnparenchym. H.-E. 125- und 560fach.

Sarkoplasmaresten an den Sarkolemmhüllen — werden beobachtet. Daneben finden sich spärliche, feine basophile Granulationen in hyalinisierten Fasern und gleichartige corpusculäre Anhäufungen in ortsständigen Histiocyten gespeichert, wobei die *Turnbull*blau- und die *Berliner*blaureaktion aufzeigen, daß diese Granula jonisiertes  $Fe_2$  enthalten. Übergänge in reparatorisch-entzündliche Prozesse mit Ausbildung von Myokardschwielen sind nicht selten (Abb. 12).

Nachdem „spontane rheumatoide Herzmuskelläsionen“ bei Mäusen von LENKE und LOEWE, sowie von GRAY u. a. beschrieben worden sind, erscheint in der Beurteilung von Veränderungen solcher Art Vorsicht geboten zu sein. Die Häufigkeit dieser Befunde bei experimentellen Para-Poliomyelitisinfektionen der Maus, sowie der Nachweis gleichartiger Schäden bei experimenteller Infektion des Affen (DICK; JUNGE-BLUT und STEENBERG; HELWIG und SCHMIDT; SCHMIDT u. a.) und des Meerschweinchens (SCHMIDT u. a.) gestatten jedoch an der ursächlichen Bedeutung der Para-Poliomyelitisviren für derartige Myokardschäden

keinen Zweifel, so daß, wie das für diese Erregergruppe gebräuchliche Synonym „Encephalo-myokarditisviren“ erkennen läßt, in derartigen Herzmuskelläsionen ein besonderes Schwergewicht ihrer Pathogenität gesehen wird. Der Nachweis „spontaner“ Mäuseerkrankungen solcher Art läßt bei dem enzootischen Charakter dieser Viren, ihrer hohen Infekto­si­tät für die Maus die Annahme gelegentlicher Tier­epi­de­mien zu. Auf dieser Erkenntnis gründet sich auch einer der wesentlichsten, stets zu berücksichtigenden Unsicherheitsfaktoren des tierexperimenten-

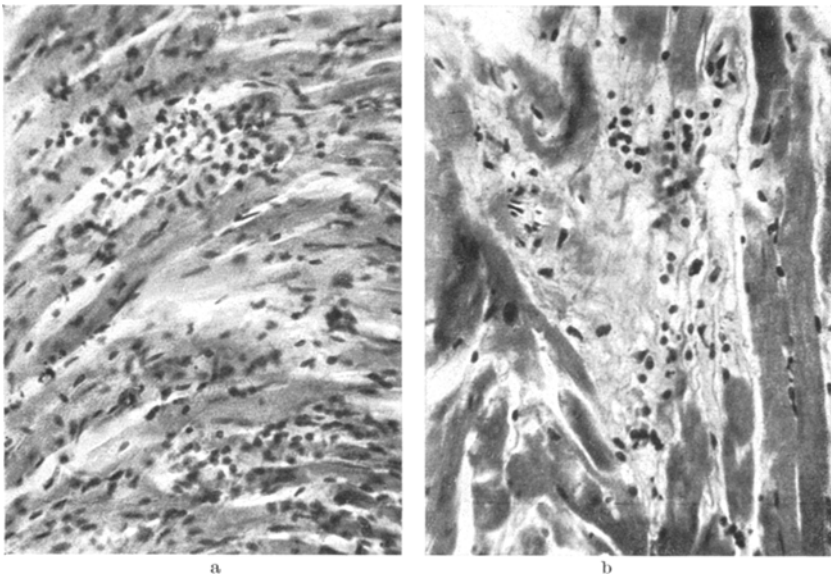


Abb. 12a u. b. Myokard der ausgewachsenen Maus, etwa 9 Tage nach subcutaner Inoculation des „Ortlieb“-Virus. a Diffuse entzündlich-leukocytaire Durchsetzung des Myokard. b Faseruntergänge, fibröse Abheilung. H.-E. 330fach.

tellen Arbeitens in der virologischen Diagnostik, welcher jedoch durch Anwendung verschiedenst möglicher biologischer Methodiken (Immunologie, spezielle Serologie, Morphologie u. a. m.) weitgehend zurückgedrängt werden kann.

Auch bei Verabreichung geringerer Virismengen reagieren die *lymphatischen Gewebe* der Maus in grundsätzlich gleichsinniger Weise, wie wir dies nach Infektion mit großen Virusdosen beschrieben haben. Im Gegensatz zu der überstürzten Proliferation des Reticuloendothels und der vorwiegend destruktiven Veränderungen der lymphatischen Elemente überwiegt nun aber eine recht gleichförmige Proliferation des Grundreticulum mit Bildung eines zellreichen Blastems, in dessen Lücken neben freiliegenden pyknotischen Lymphocyten zahlreiche mit Kerntrümmern beladene Makrophagen vorgefunden werden. Darüber hinaus ergaben unsere eigenen cytologischen Untersuchungen von Tupfpräparaten eine Vermehrung junger lymphatischer Reticulumzellen und plasmacellulärer Elemente (BETKE). Derartige Prozesse pflegen, wie wir nach Infektion von Versuchsmäusen

mit geringsten, nicht tödlichen Virusdosen (Verdünnungen 1:50 000 bis 1:100 000) nachweisen konnten, nach etwa 3 Wochen in einer lymphatischen und reticulären Hyperplasie auszuklingen.

Ganz parallel zu dem Verhalten der lymphatischen Gewebe und zur Dosierung der Virusmengen verhielt sich auch der Entspeicherungsgrad der *Nebennierenrinden* von Lipoiden. Bei Applikationen von einer Virusverdünnung von 1:500 waren vorwiegend nur die basalen Anteile der Rindenfelder lipoidfrei, die Zellen der äußeren Fasciculata-Felder ließen die Zeichen einer mäßigen progressiven Transformation erkennen; bei Anwendung von Aufschwemmungen in Verdünnungen 1:50 000 oder 1:100 000 lagen weder histologisch nachweisliche Lipoidverarmungen noch auffallende celluläre Reaktionen vor.

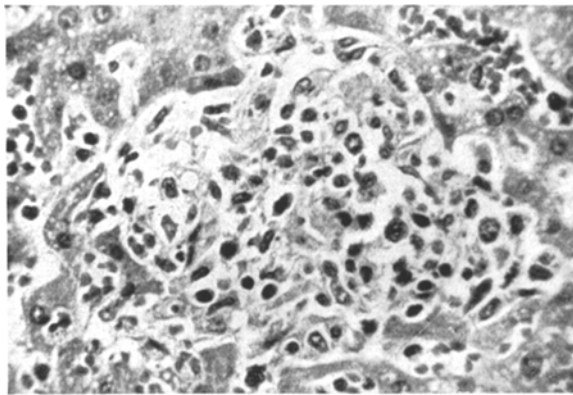


Abb. 13. Leber der ausgewachsenen Maus, etwa 9 Tage nach subcutaner Inoculation des MM-Virusstammes. Reticuläres Zellknötchen im Parenchym. H.-E. 450fach.

Die allgemeine reaktive Beteiligung des RES im Verhalten des Organismus gegenüber einem Einbruch von Para-Poliomyelitisviren konnten wir auf Grund eindrucksvoller Befunde in der *Leber* der Versuchstiere nachweisen. Im Gegensatz zu dem beschriebenen Verhalten nach hohen Virusdosierungen fanden wir bei Infektion mit Aufschwemmungen in Verdünnungen von 1:500 disseminierte im Parenchym verteilte knötchenförmige Anhäufungen polygonaler, bisweilen mehrkerniger Zellen (Abb. 13). Diese, durch feine protoplasmatische Ausläufer netzartig miteinander verbundenen Zellen wechselten in Größe, Protoplasmareichtum und Chromatingehalt der meist grobovalen, lockeren Kerne; zwischen ihnen waren wenige Rundzellen und vereinzelte Leukocyten eingestreut. An den scharfen Grenzflächen dieser nichtvascularisierten Knötchen gegen das präformierte Lebergewebe ließ sich die reticuläre Herkunft aus einer syncytialen Verbindung mit den KUPFFERschen Sternzellen erkennen. Häufig bestand fernerhin eine diffuse feintropfige Parenchymzellverfettung. Zu den feingeweblichen Reaktionen des ortsständigen Reticuloendothels können jedoch noch schwerste Parenchymschäden treten. Bei den pathologisch-anatomischen Kontrollen der Mäuse unserer *Ortlieb*-Viruspassagen fanden sich in den ersten 6 Passagen Bilder, wie sie bei der menschlichen Eklampsie beobachtet werden, mit großherdförmigen Parenchymzelluntergängen, sowie profusen Plasma- und Blutaustritten in die entstehenden Gewebslücken. Bemerkenswert dabei ist, daß dieses immunologisch und auf Grund morphologischer Reaktionen im Versuchstierorganismus der Para-Poliomyelitisgruppe zugehörige Virus von einem kindlichen Krankheitsfall isoliert worden war, in welchem neben

zentralnervösen Erscheinungen klinisch die Zeichen eines Leberparenchymschadens im Vordergrund standen; bemerkenswert ist ferner, daß in den weiteren Tierpassagen derartige Leberparenchymschäden laufend schwächer zur Beobachtung kamen.

Es demonstriert sich hier in der Änderung einer viscerotropen Eigenschaft das Beispiel einer variierenden pathogenen Potenz eines Virusstammes. Ein ähnliches Phänomen wurde auch bei dem Virus des *Riftal-Fiebers* (FINDLAY und MACCALLUM, FINDLAY und HOWARD; SMITH-BURN) beobachtet. Gegen die Annahme einer Virusdoppelinfektion im Sinne einer „Reisegenossenschaft“, wobei der ursprünglich mit-inoculierte

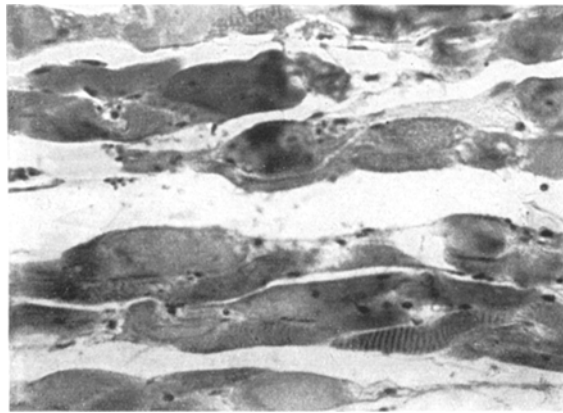


Abb. 14. Skelettmuskel aus der rechten hinteren Extremität der ausgewachsenen Maus, etwa 9 Tage nach subcutaner Inoculation des MM-Virus. Schwellung, Hyalinisierung der Muskelfasern. GOLDNERS Trichromfärbung. 450fach.

hepatotrope Erreger im Laufe der Passagen eliminiert worden wäre, spricht die Intensität der Reaktion über mehrere Passagen und das nur langsame Schwächerwerden dieser auf die Leber zielenden Wirkungskomponente; fernerhin wohnt, wie dies einige Stämme der Coxsackie B-Gruppe zeigen, einer ganzen Reihe von Viren aus dem behandelten Formenkreis die Fähigkeit, Leberläsionen zu bewirken inne.

Schließlich finden sich häufig und vordringlich nach Durchführung periphere-Inoculationsmethoden nach Infektion mit einem Virusstamm der Para-Poliomyelitisgruppe herdförmige *Skelettmuskelläsionen* von der Art einer ZENKERSchen Der generation. Sie sind zwar sowohl in der Ausbreitung als auch in der Schwere ihrer Ausbildung weniger intensiv als die Muskelveränderungen der Säuglingsmaus nach Infektion mit einem Coxsackie A-Virusstamm; es handelt sich aber auch hier um die Ausbildung eines zellarmen interstitiellen Ödems, „Hyalinisierung“ und Schwellung der Muskelfasern (Abb. 14); bisweilen manifestieren sich derartige Läsionen aber auch als echte herdförmige Myositis. RUSTIGIAN und PAPPENHEIMER sowie SANZ-IBANEZ u. a. teilen gleiche Befunde nach Benutzung des *Col-SK*-Stammes mit; JUNGEBLUT und STEENBERG sprechen auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse solchen Passagen der Stämme *Col-SK* und *EMC*, welche

auf Grund visceraler (Milz) Gewinnung und Weiterüberimpfung vordringlich periphere Läsionen erzeugen, die Fähigkeit einer Skeletmuskelschädigung zu.

Die Skelettmuskulatur ist ein bevorzugtes Wirtsgewebe für zahlreiche Viren, darunter auch solcher, welche das Krankheitsbild einer Poliomyelitis zu verursachen vermögen; auch wurde von JUNGBLUT und STEVENS ein klassisches Poliomyelitisvirus aus einem paralyisierten Muskel eines erkrankten Menschen isoliert. Die Streitfrage, ob es sich bei den anatomischen Veränderungen im Muskelgewebe um primäre Faserschädigungen, um Auswirkungen von Läsionen der motorischen Endplatten oder gemäß älterer Anschauungen um sekundäre Folgen der Degeneration der peripheren Neurons handle, ist nur insoweit geklärt, als die Untersuchungsergebnisse von CAREY und Mitarbeiter sowie SANZ-IBANEZ gegen die letztgenannte Anschauung sprechen. Einige neuere interessante Untersuchungsergebnisse, welche in diesen Fragekomplex gehören, verdanken wir einer persönlichen Mitteilung durch JUNGBLUT. Danach sind beim Versuchstier durch Inoculation in einen Skelettmuskel der unteren Extremitäten dortselbst Veränderungen im Sinne einer ZENKERSCHEN Degeneration produzierbar. Im weiteren Verlauf kommt es in dem, des Infektionsbereiches in Seite und Segmenthöhe entsprechenden Vorderhornareal des Rückenmarkes zu den für die Poliomyelitis charakteristischen Läsionen; erst später gelangen dieselben auch contralateral zur Beobachtung. Der Nachweis von Skelettmuskelläsionen der beschriebenen Art auf dieser Seite gelingt danach nicht. Dies bedeutet, daß — zumindestens bei einer Inoculation in einem muskulären Gewebe — als erste Erscheinung eine *myogene* Lähmung auftritt; das Virus gelangt danach über die neuromuskuläre Synapse, entlang der peripheren Nerven in das Vorderhorn, wo es seine fatale Wirkung entfaltet; aus der myogenen Lähmung wird nun eine *neurogene* Parese. Durch Wanderung in das contralaterale Vorderhorn und nach Läsion desselben entsteht nun auf der anderen Körperseite eine *primär-neurogene* Paralyse.

Eine solche Vorstellung kann vorerst lediglich Leitlinie für weitere Untersuchungen sein; bei der durch verschiedenste Faktoren unterschiedlichen Empfindlichkeit des Muskelgewebes löst eine Virusanreicherung in demselben keineswegs obligat, eine Lähmung aus. Die klinischen Zeichen menschlicher Fälle lassen erkennen, daß die Vorderhornläsion vordringlich die ersten klinischen Erscheinungen auslöst. Dies mindert aber die Bedeutung der beschriebenen experimentellen Untersuchungsergebnisse nicht; vielmehr wird daraus die überragende Bedeutung der Skelettmuskulatur für den Infektionsweg der Poliomyelitis-erzeugenden Viren ersichtlich und läßt uns tiefere Ursachen der klinisch schwerwiegenden „körperlichen Anstrengung“ als begünstigenden Faktor der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit ahnen (KELLER).



Ein morphologisch faßbarer Hinweis für die Wanderung der Viren von der Peripherie entlang der Nervenbahnen zum Zentralnervensystem läßt sich auch bei der Maus nach subcutaner Inoculation von Viren der Para-Poliomyelitisgruppe in die hinteren Extremitäten erbringen. Eine nach solchen Infektionsbedingungen in zahlreichen Fällen vorliegende leukocytaire Durchsetzung des ödematös aufgelockerten Epi- und Perineurium (Abb. 15) legt ebenso wie nachgewiesene Antigenanreicherungen im peripheren Nerven (RHIAN, LENSEN und WILLIAMS) die Annahme nahe, daß hier eine Reizreaktion als Folge lokalen Viruswirkung vorliegt. Sonstige feingeweblichen, speziell die Nervenfasern selbst betreffende Befunde konnten wir nicht erheben; wohl aber ließen sich, wie das auch von der menschlichen Poliomyelitis bekannt ist, entzündliche Infiltrate und Ganglienzelluntergänge in den Spinalganglien nachweisen.

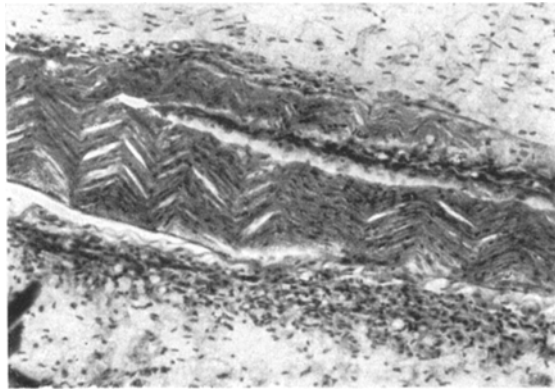


Abb. 15. N. ischiadicus der ausgewachsenen Maus, etwa 7 Tage nach subcutaner Inoculation des „Ortlieb“-Virus. Leukocytaire Infiltration des Epi- und Perineurium. H.-E. 330fach.

Die Gesamtheit der angeführten und mitgeteilten pathologisch-anatomischen Befunde der Maus nach Infektion mit Viren der Para-Poliomyelitisgruppe lassen die große Vielfalt der Angriffspunkte dieser Erreger sowie die mannigfaltigen Reaktionsweisen des befallenen Organismus erkennen.

### 3. Die mäusepathogenen Poliomyelitisviren.

Den 85 zur Zeit bekannten, für die Maus nicht pathogenen Virusstämmen der „Brunnhilde“-Gruppe und den 13 isolierten, nur nach intraspinaler Inoculation (LI und HABEL; VERLINDE) mäusepathogenen Stämmen der „Leon“-Gruppe stehen heute 13 mäusepathogene „Lansing“-Stämme gegenüber. Im einzelnen handelt es sich um die Stämme: *Dubois*, *Fotowich*, *Lansing*, *Linden*, *McKenna*, *MEF<sub>1</sub>*, *MV*, *Orr*, *Phillips*, *RCN-Barracks*, *Wallinford*, *WW*, *Yale-SK*.

Sie unterscheiden sich, außer den aus Tabelle 1 zu ersiehenden Eigenschaften sehr wesentlich von den Para-Poliomyelitisviren durch eine bedeutend enge umgrenzte Fähigkeit, im Organismus der Maus feingewebliche Veränderungen zu verursachen.

Die intracerebrale Inoculation ausgewachsener Mäuse mit einem dieser Stämme führt in einem Zeitraum zwischen 5—15 Tage zum Tode der Tiere; periphere Virusapplikationen verlaufen ohne bedeutende Krankheitszeichen. Das Krankheitsbild entspricht weitgehend den Para-Poliomyelitisinfektionen. Im allgemeinen treten Krampfanfälle jedoch hinter schlaffen Extremitätenlähmungen zurück.

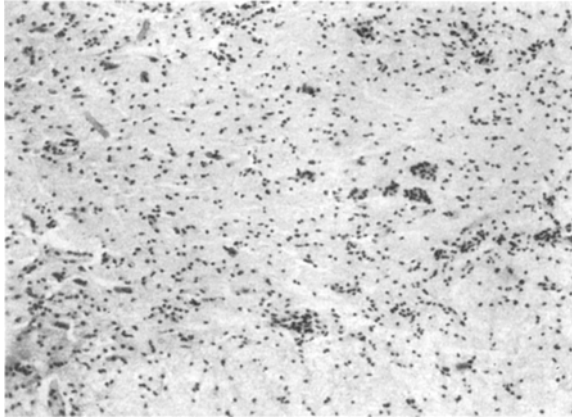


Abb. 16. Ventraler Rückenmarksanteil der ausgewachsenen Maus, etwa 6 Tage nach intracerebraler Inoculation eines *Lansing*-Virusstammes. Perivaskuläre Infiltration. Gliaproliferation. Kresylviolett. 125fach.

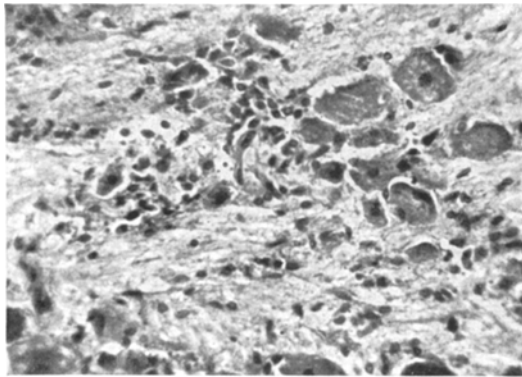


Abb. 17. Spinalganglion der ausgewachsenen Maus, etwa 7 Tage nach intracerebraler Inoculation eines *Lansing*-Virusstammes. Kleiner entzündlich-leukocytärer Infiltrationsherd. Untergang vereinzelter Ganglienzellen. H.-E. 450fach.

Makroskopisch ergeben sich an den Organen und Geweben der Tiere keine Besonderheiten. Der histologische Befund wird von den Veränderungen am *Zentralnervensystem* beherrscht.

Im Hirnstamm und in der Medulla oblongata, wenig auch im Hippocampus und selten in den Stammganglien lassen sich höchst eindrucksvolle perivaskuläre Leuko- und Lymphocyteninfiltrate nachweisen, manchmal auch kleinste Erythrocytenextravasate in die erweiterten VIRCHOW-ROBINSCHEN Räume und in das ödematös aufgelockerte Gliafaserwerk der nächsten Gefäßumgebung. Daneben

finden sich in den Kernbereichen dieser Gebiete zahlreiche Zeichen einer Ganglienzellschädigung, von Verklumpungen der Tigroidschollen bis zum völligen Zelluntergang, sowie häufige Neurophagien. Im Rückenmark sind gleichartige Läsionen auf die Vorderhornregionen konzentriert. Sie entsprechen im histologischen Bild mit perivaskulären entzündlichen Zellinfiltraten, Gliawucherungen, Ganglienzellläsionen und Ödem dieser Gewebspartien völlig den klassischen poliomyelitischen Läsionen beim Menschen (Abb. 16). Schließlich sahen wir öfters in den Spinalganglien entzündlich-leukocytaire Zellinfiltrate sowie degenerative Ganglienzellveränderungen (Abb. 17).

Reaktionen der *lymphatischen Gewebe*, wie sie bei Infektionen mit Para-Poliomyelitisviren beschrieben sind, werden auch durch die *Lansing*-Viren bei der Maus erzeugt; in unserem eigenen Untersuchungsmaterial waren sie merklich weniger eindrucksvoll ausgebildet, tragen aber grundsätzlich gleiche morphologische Züge wie derartige Reaktionen bei Para-Poliomyelitisinfektionen. Auch das Verhalten der *Nebennierenrinden* erwies sich bei unseren Untersuchungen gleichsinnig.

Selten war in unserem Untersuchungsgut der Befund einer *Myokardbeteiligung* bei *Lansing*-Virusinfektionen der Maus zu erheben. Wir fanden ganz gelegentlich wenige fokale Myocarditisherden mit Muskelfaseruntergängen und einer umgebenden polynucleären Leukocyteninfiltration. In ihrer Intensität und ihre Ausdehnung traten sie in unserem Material hinter den Läsionen, wie sie nach Para-Poliomyelitisvirusinfektionen zu beobachten waren, weit zurück. Die nach experimenteller Infektion mit einem *Lansing*-stamm (*Y-SK*) beim Affen gelungene Isolierung des Virus aus dem Myokard berichten HORSTMAN, MELNICK und SÁ FLEITAS.

Beträchtliche venöse Blutüberfüllungen der Leber und Lungen, sowie bisweilen Plasmaaustritte in die Lungenalveolen können zusätzlich vorgefunden werden.

Die *Lansing*-Virusinfektion der Maus demonstriert mithin ein morphologisches Substrat, welches für die menschliche Poliomyelitis charakteristisch ist. Die Eignung der Maus für die experimentelle Poliomyelitisforschung wird an diesem Beispiel deutlich ersichtlich.

#### 4. Das Virus der Mäuseencephalomyelitis.

Seit der Entdeckung dieses in ausgeprägter Form ausschließlich für die Maus, nicht aber für den Menschen pathogenen Virus durch THEILER sind insgesamt 4 Stämme (*TO*, *UIL*, *FA*, *GD VII*) bekanntgeworden, welche unterschiedlich virulent sind und von denen *FA* und *GD VII* überwiegend encephalitische Läsionen hervorrufen. Neuerdings wurden *Theiler*-Stämme auch erfolgreich auf Hühner-Eikulturen passiert (RIORDAN und SÁ FLEITAS u. a.). Durch besondere Passagefolgen konnten DEAN und DALLDORF den *TO*-Stamm auch auf junge Goldhamster übertragen und bei ihnen eine wenig apparente Infektion mit Läsionen am ZNS und an der Skelettmuskulatur nachweisen. JUNGEBLUT passierte den *GDVII*-Stamm durch intracerebrale Incubation über Baumwollratten und Meerschweinchen mit Erfolg auf Affen. Diese letztgenannten Stämme stehen somit im Pathogenitätsspektrum

der im weitesten Sinne als Poliomyelitisviren zu bezeichnenden Erreger an der Grenze zur Para-Poliomyelitisgruppe.

Junge Mäuse sind empfindlicher gegen eine Infektion als ausgewachsene Tiere: während die Inoculation bei Mäusen unter 4 Wochen Lebensalter zu einem foudroyanten und innerhalb 2—3 Tagen den Tod verursachenden Krankheitsbild, ohne Entwicklung von Lähmungen, führen kann, entwickeln sich bei älteren Versuchstieren bisweilen nur sporadische oder passagäre Paralysen; andere Tiere werden durch die Infektion gar nicht beeinträchtigt. Neben der unterschiedlichen

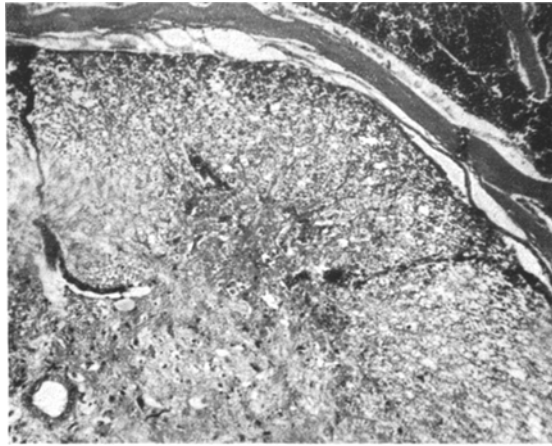


Abb. 18. Vorderhorn der ausgewachsenen Maus, etwa 8 Tage nach subcutaner Inoculation eines *Theiler*-Virusstammes. (TO) Ödem des Vorderhornareales, perivaskuläre Zellinfiltrate. H.-E. 125fach.

Virulenz wird einer stillen Durchseuchung der Zuchten die Ursache dieses Phänomens zugeschrieben.

Die erfolgreiche Infektion der Maus mit einem *Theiler*-Virus führt nach 4—6 Tagen zu einem Nachlassen der Freßlust; das Fell erkrankter Tiere wird dann struppig; die Atmung ist beschleunigt, eine deutliche Apathie tritt ein. Vom 6. Tag an, meist etwas später, werden schlaffe Paresen der hinteren Extremitäten beobachtet; bisweilen treten klonische Krämpfe auf. Unter solchen Erscheinungen verenden die Tiere durchschnittlich zwischen dem 9. und 14. Tag nach der Infektion. Intracerebral inoculierte Tiere zeigen häufig einen stürmischeren und schwereren Krankheitsverlauf. Die Unterscheidung des klinischen Verhaltens und auch des pathologisch-anatomischen Bildes ist zwischen *Theiler*- und *Lansing*-Infektion oft kaum oder gar nicht möglich. Neben der serologischen Differenzierung läßt sich aber eine eindeutige Unterscheidung dadurch treffen, daß es sich beim Angehen eines peripher inoculierten Stammes um ein *Theiler*-Virus handeln muß, da die Maus nur gegen intracerebrale Infektion von *Lansing*-Viren empfindlich ist.

Der anatomische Kadaverbefund ist unauffällig. Die Ergebnisse unserer eigenen histologischen Untersuchungen decken sich mit den Berichten von THEILER;

OLITZKY und Mitarbeiter, u. a. Im Vordergrund stehen Läsionen des *Zentralnervensystems*. In den Stammganglien, im Hirnstamm, bisweilen auch in anderen Hirnarealen, fanden sich kleine perivaskuläre encephalitische Infiltrate, umgeben von einem Ödemhof; Ganglienzelluntergänge waren selten, ebenso Entmarkungsherde. Bei wenigen Tieren erhoben wir den Befund einer schwach markierten leukocytär-lymphocytären Infiltration der Leptomeningen. Ganz im Vordergrund standen jedoch beträchtliche ödematöse Auflockerungen der Vorderhornregionen in großen Abschnitten des Rückenmarkes, Untergänge von Ganglienzellen in diesen Bereichen sowie beträchtliche entzündlich-perivaskuläre Zellinfiltrate solcher Regionen (Abb. 18); Neuronophagien konnten nicht sehr häufig nachgewiesen werden (Abb. 19).

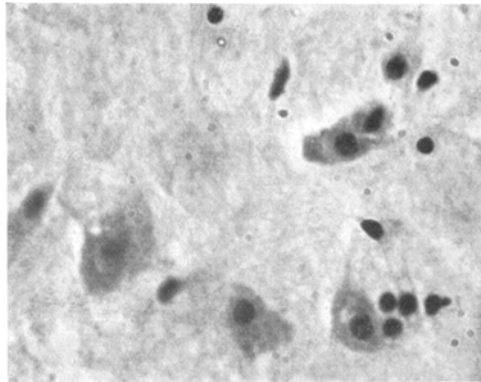


Abb. 19. Ganglienzellen aus dem Vorderhorn der ausgewachsenen Maus, etwa 8 Tage nach subcutaner Inoculation mit einem *Theiler*-Virusstamm (TO). Untergang einer Ganglienzelle, Gliazellansammlung um zwei andere Zellen. Kresylviolet. 950fach.

Zu diesem, für die *Theiler*-Virusinfektion der Maus typischen Bild einer Poliomyelitis anterior gesellten sich geringe Zeichen einer allgemeinen Irritation der lymphatischen Gewebe mit angedeuteter reticulärer Schwellung und wenigen Pyknosen lymphatischer Zellelemente; auch myokarditische Veränderungen und, wie oben schon erwähnt, Skelettmuskelläsionen wurden beobachtet. Als zusätzliche morphologisch erfaßbare Veränderungen sind beträchtliche venöse Hyperämien der Parenchyme, insbesondere der Lungen und Leber zu nennen.

Das *Theiler*-Virus ist demnach das klassische „Poliomyelitisvirus“ der Maus. Es plaziert sich somit in der Gegenüberstellung der für Mensch und Maus pathogenen „Poliomyelitis“-erzeugenden Viren an dem extremen Gegenpol zu den Viren der „Brunhilde“-Gruppe, wie wir dies in der Abb. I darzustellen versucht haben.

### III. Schlußfolgerungen.

Die Fülle der besonders in dem vergangenen Jahrzehnt mitgeteilten neueren Ergebnisse der Poliomyelitisforschung ist außerordentlich groß. Voran steht die Erkenntnis, daß das klinische Bild der HEINE-MEDINschen Krankheit durch eine ganze Reihe von Viren ausgelöst werden

kann. Wir haben in der vorliegenden Darstellung unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse verschiedenster Forscher und unter Verwendung unserer eigenen pathologisch-anatomischen Befunde bei der experimentellen „Poliomyelitis“ der Maus die morphologischen Substrate dieser Viruserkrankungen zu umreißen versucht. Daraus läßt sich erkennen, daß etliche der Viren aus dem Formenkreis der Poliomyelitis unterschiedliche Läsionen in zahlreichen Geweben verursachen können. Die Verschiedenartigkeit dieser Reaktionen wird bestimmt durch: 1. besondere, den einzelnen Virusgruppen innewohnende pathogene Potenzen, welche sich bisweilen ändern können; 2. eine besondersartige, von Fall zu Fall variierende Reaktionslage des infizierten Organismus.

Auf der Wechselwirkung dieser zwei, von dem jeweiligen Virus einerseits und dem befallenen Organismus andererseits bestimmten Schwergewichte beruht das im Einzelfall in Erscheinung tretende Krankheitsbild.

Die pathologisch-anatomischen Befunde experimenteller Infektionen mit derartigen Viren lassen erkennen, daß mit einer zunehmenden Pathogenitätsbreite der zahlreichen Erreger für unterschiedliche Warmblüter auch eine Verbreiterung des Tropismus für verschiedene Gewebe und Organe vorliegt. Ein paralleles Verhalten hierzu läßt die hochgradige Virämie bei Erkrankungen durch die weitgehend pantropen Para-Poliomyelitiseviren (EVANS und CHAMBERS; VIVELL) erkennen. Eine Virämie folgt, wie HORSTMANN am Affen nachweisen konnte und wie ebenfalls von BODIAN sowie von HOWE postuliert wird, auch der oralen Infektion mit einem klassischen Poliomyelitisvirusstamm, desgleichen bei der Maus in der Folge einer Inoculation mit einem Theiler-Virus (ÖRSKOW und KRAG ANDESSEN u. a.). Wenn die danach zu beobachtenden klinischen Manifestationen vorwiegend neurologischer Art sind, so haben wir es doch keineswegs dann nur mit einer reinen Erkrankung des Zentralnervensystems, d. h. mit einem reinen Neurotropismus, zu tun; vielmehr liegt auch dann — wie wir heute annehmen müssen — eine, wenn auch in ihrer klinischen Dignität zurücktretende Allgemeininfektion vor (BIELING; BODIAN; CASEY und Mitarbeiter; JUNGEBLUT u. a.). Die vorläufig hypothetische Konzeption RHODES, daß auch bei den parenchymalen Läsionen eine Neurotropie in Form eines Befalles der neuralen Elemente in der Peripherie vorläge, bedarf noch beweisender Befunde. Die Forschungsergebnisse der vergangenen Jahre haben, im Gegensatz zu den früheren, heute im wesentlichen noch von FABER und Mitarbeiter vertretenen Anschauungen, gleichfalls gezeigt, daß — wenigstens beim Affen — eine obligate Eintrittspforte in den Organismus für die Viren keineswegs besteht, sondern daß die Infektion

über zahlreiche Wege (nasal, intestinal, traumatisch u.a.m.) erfolgen kann (BODIAN; BREIG; SCHULTZ und Mitarbeiter; WENNER und PAUL u. a.).

Der Versuch, die Poliomyelitis-erzeugenden Viren nach ihrem Gewebstropismus in ein Schema einzuordnen, ist in der Abb. 20 dargestellt. Dem Begriff des „Tropismus“ darf dabei aber nicht das Gewicht einer Ausschließlichkeit verliehen werden (BIELING; KELLER); nach JUNGEBLUT sind auch die klassischen Poliomyelitiseviren nichts mehr als „spezialisierte neurotrope Varianten“ grundsätzlich panroter Viren. Auch

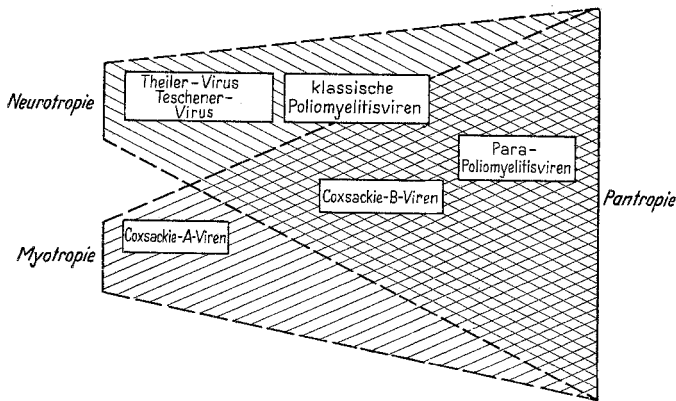


Abb. 20. Versuch eines Ordnungsschemas der zum Formenkreis der Poliomyelitis gehörenden Viren unter Zugrundelegung ihrer Tropismen [nach VIVELL und GÄDEKE, Erg. Hyg. 27 512 (1952)].

die Gegenüberstellung der „Myotropie“ und der „Neurotropie“ gründet in der Abb. 20 keineswegs auf einer willkürlichen Betonung zweier Einzel-faktoren. Die quergestreifte Muskulatur ist ebenfalls wie das Nervengewebe ganz allgemein ein bevorzugtes Wirtsgewebe für unterschiedlichste Viren; wir beschränken uns lediglich auf den Hinweis der besonderen Affinität des Maul- und Klauenseuchenvirus zur Skelettmuskulatur, welche sich aus den Beschreibungen schwerster generalisierter myositischer Veränderungen (PALLASKE; SCHMINCKE u. a.) bei Kälbern und Rindern erkennen läßt. Im Zentrum der Nosologie der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit steht die motorische Lähmung, als deren Ursache früher die destruktiven Prozesse in den Rückenmarksvorderhörnern angesehen wurde. Mit der Entdeckung der Coxsackieviren (DALLDORF und SICKLES), dem klinischen Nachweis rein myogener Paresen bei coxsackievirusbedingten „Poliomyelitis“-Erkrankungen (CURNEN; FREUDENBERG) und der Sicherung des pathologisch-anatomischen Befundes destruktiver Skelettmuskelläsionen bei der menschlichen Coxsackie A-Virusinfektion (GÄDEKE; LÉPINE und Mitarbeiter;

ROULET) rückte die Muskulatur aus ihrer sekundären Stellung als „Erfolgsorgan“ des ursächlichen Nervengewebsschadens in die Reihe primär krankhaft veränderter Gewebe. Mit Einschränkungen erscheint auf Grund der Befunde bei experimentellen Infektionen und menschlichen Erkrankungen eine Überprüfung der früher gültigen Anschauungen im gleichen Sinne zumindestens auch für die durch Para-Poliomyelitisviren ausgelösten klinischen Poliomyelitisfälle angezeigt (CAREY und Mitarbeiter; DENST und NEUBURGER; DUBLIN, BEDE und BROWN; JUNGEBLUT und STEENBERG; RUSTIGIAN und PAPPENHEIMER, SANZ-IBANEZ; u. a.).

Die Myotropie der Para-Poliomyelitisviren dehnt sich weiterhin auf den Herzmuskel aus; nach eingehenden Darstellungen ist heute ersichtlich (BASKIN und Mitarbeiter; BATTRO, CIBILS-AGUIRRE und MENDY; BORUCEK und Mitarbeiter; DOLGOPOL und CRAGAN; DUBLIN und LARSON; FIRPI und Mitarbeiter; GEFTER und Mitarbeiter; JOOS und YU; JUNGEBLUT und STEENBERG; LUDDEN und EDWARDS; MANNING und YU; PEALE und LUCCHESI; SALMI und MALOSSO; SAPHIR und Mitarbeiter; SCHMIDT; SPAIN, BRADESS und PARSONNET u. a.), daß Myokardschäden entzündlicher und degenerativer Art eine fatale Rolle im Verlauf menschlicher unter dem Bild einer Poliomyelitis verlaufenden Erkrankungen zugesprochen werden müssen.

Eine Reihe von Untersuchungsergebnissen der letzten Jahre weisen darauf hin, daß die durch klinische Manifestationen markierten Pathogenitätsspektren der angeführten Viren durch subanatomische und zum Teil auch subfunktionelle Läsionen in nicht voll empfänglichen Wirtsorganismen verbreitert werden. Dies wird aus nachgewiesenen Immunkörperbildungen gegen Coxsackieviren beim Affen (BEEMAN, HUEBNER und COLE; MELNICK) und beim Wildkaninchen (MORRIS) ebenso ersichtlich, wie aus den Senkungen des Muskelkalium und Anstieg des Muskelnatrium bei saugenden Meerschweinchen nach Inoculation von Coxsackie A-Viren (GÄDEKE und WALTENBERGER) sowie aus der Inapparenz von Para-Poliomyelitisvirusinfektionen bei ausgewachsenen Ratten (FINDLAY und HOWARD). Daß darüber hinaus eine strenge Abgrenzung der Empfänglichkeit bestimmter Warmblüter gegen die pathogenen Eigenschaften der Poliomyelitis-erzeugenden Viren keine absolute Gültigkeit hat, läßt sich an der unter besonderen Bedingungen erfolgreichen Infektion von Affen mit Coxsackie B-Virusstämmen (MELNICK und Mitarbeiter) sowie an ausgewachsenen Mäusen (PAPPENHEIMER und Mitarbeiter), der Übertragung von *Theiler*-Viren auf den Hamster (DEAN und DALLDORF) auf Baumwollratten, Meerschweinchen und Affen (JUNGEBLUT) und des *Leon*-Stammes auf die Maus (LI und HABEL; VERLINDE und Mitarbeiter)



erkennen. Ebenfalls erweiterten experimentell produzierte Abwandlungen in der besonderen Reaktionslage des Wirtsorganismus das apparente Pathogenitätsspektrum, wie dies z. B. SHWARTZMAN und FISHER durch die erfolgreiche intraperitoneale Infektion des Goldhamsters mit *Lansing*-Poliomyelitisviren nach vorheriger Cortisonapplikation aufzeigen konnten; die Verstärkung der pathogenen Wirkung des *Connecticut-5*-Virusstammes bei ausgewachsenen Mäusen nach Cortisonvorbehandlung (KILBOURNE und HORSFALL) gesellen sich hierzu. VERLINDE führte den experimentellen Nachweis, daß Poliomyelitisvirusinfektionen unter gleichzeitiger Gabe von Hyaluronidase beträchtliche Läsionen in der Skelettmuskulatur und am Myokard der Maus hervorrufen können. Der gleiche Autor beobachtete eindeutige Pathogenitätseffekte von Poliomyelitisviren bei Mäusen, welche mit TAB, mit Pertussisvaccine oder Diphtherietoxoid vorbehandelt waren. Auch liegen Berichte über tierexperimentell erwiesene Empfindlichkeitssteigerungen gegen *Coxsackieviren* nach Röntgenbestrahlung vor.

Gewinnt durch solche Erkenntnisse das Erscheinungsbild der Poliomyelitis in pathogenetischer Hinsicht erheblich an Breite, so erhebt sich zusätzlich die Frage, inwieweit bei ätiologisch bisher ungeklärten Erkrankungen, deren morphologisches Substrat gleichartige Züge aufweisen, wie wir sie bei den Läsionen nach experimentellen Infektionen mit den „Poliomyelitis“-erzeugenden Viren zu Gesicht bekommen haben, eine besondere Erscheinungsform der Infektion mit solchen Erregern zugrunde liegen könnte. Neben dem schon erwähnten myorenenal Syndrom nach Coxsackie A-Virusinfektionen greifen wir als Beispiel das „Schwielenherz des Säuglings“ (STOEBER) heraus, dessen histologisches Bild Vergleiche zu den Myokardläsionen durch Para-Poliomyelitisviren sowie durch das Maul- und Klauenseuchevirus (HOLZ) zur Myokarditis bei der infektiösen Anämie der Pferde sowie der Kückenruhr, weiterhin bei experimenteller Vaccinevirus-Pseudorabies — A-Fibromvirus — (PEARCE und LANGE) und schließlich zur *Virus III*-Myokarditis des Kaninchens (PEARCE) erlaubt. Um derartigen Überlegungen Raum zu gewähren, bedarf es allerdings zusätzlicher Faktoren, die auf eine Virusinfektion hinweisen (z. B. epidemiologische Hinweise oder Virusisolierungen), da die morphologische Reaktionsweise jedes Gewebes verhältnismäßig begrenzt ist und aus gleichartigen feingeweblichen Läsionen keineswegs a priori gleichartige ätiologische Ursachen gefolgert werden können. Die *Koincidenz* einer Para-Poliomyelitisvirusinfektion mit der Erkrankungsform einer Myokarditis konnte KOCH bei einem menschlichen Fall durch den Nachweis des Virus (F-Stamm), den positiven Neutralisationstest und den pathologisch-anatomischen Befund der Myokarditis unter Beweis stellen. Die notwendige Vorsicht

ätiologischer Folgerungen muß aber gerade nach den Beobachtungen von BETKE und HARMS weiterhin gewahrt bleiben; es hat sich in diesen Untersuchungen gezeigt, daß das Krankheitsbild einer Encephalomyokarditis ein klinisches Syndrom darstellt, welches a priori keine sicheren Rückschlüsse auf die Ursache zuläßt.

Unter dem Eindruck der zahlreichen neuen Ergebnisse der Virusforschung sind in den letzten Monaten in dem deutschsprachigen Schrifttum Stimmen laut geworden, welche diese vorerst orientierenden und noch keineswegs zu einem geschlossenen Gesamtbild geordneten Befunde ohne hinreichende Beweisführung vorwegnehmen, um damit mannigfache Phänomene zu deuten, deren Klärung noch aussteht. Einem solchen Vorgehen wohnen zumindest zwei Gefahren inne: Die Übernahme oder Weitergabe von Fehlinterpretationen und die Bildung von Schlagworten (z. B. „*Pantropismus*“). In Wirklichkeit bedeutet aber die Erörterung derartiger Fragen zur Zeit noch nicht mehr als ein Vortasten in ein weitgehend unbekanntes Dunkel. Es liegen jedoch beweiskräftige Unterlagen dafür vor, daß immerhin einige, völlig von der Symptomatik der Poliomyelitis abweichende Krankheitsbilder ursächlich auf Coxsackie-Virusinfektionen beruhen. Neben der *Bornholmer Krankheit*, „epidemischen“ Pleuritisformen und Pleurodynie sind dies die Herpangina und, wie sich aus einigen Beispielen zu ergeben scheint, offenbar auch noch klinische Fälle von Dermatomyositis (VIVELL, ZWEYMÜLLER); im Zusammenhang mit dem letztgenannten Krankheitsbild ist bemerkenswert, daß PEERS, RANSON und HUEBNER bei Coxsackie A-Virusinfizierten Hühnerembryonen entzündliche Reaktionen an der Epidermis besonders im Bereich der Federfollikel beobachten konnten. FREUDENBERG, ROULET und NICOLE wiesen die Coxsackie-Virusätiologie auch bei einem Fall von kongenitaler Hüftgelenkluxation und Femurfraktur nach, wobei die Skeletveränderungen vermutlich Folgeerscheinungen der primären virusbedingten Muskelschädigungen darstellten. Weiterhin wurde durch zahlreiche Isolierungen von Poliomyelitisviren bei gehäuften „Sommergrippe“-Fällen und „Rachenkatarrhen“ in Poliomyelitisepidemiegebieten (SABIN und STEIGMAN u. a.) die Ätiologie dieser Erkrankungsformen geklärt.

Alle die aufgeführten Beispiele und Befunde lassen erkennen, daß sich das ursprünglich geschlossene System der Poliomyelitis sowohl von der klinischen Betrachtung aus in eine ganze Skala verschiedener ätiologischer und pathogenetischer Ursachen aufgelöst hat, als auch die dieses Krankheitsbild produzierenden Erreger über ein beträchtliches Pathogenitätsspektrum verfügen, in welchem die HEINE-MEDINSche Krankheit lediglich einen nosologischen Teilbereich darstellt. Daraus ergibt sich mehr denn je zuvor die Notwendigkeit, die speziellen Ursachen jedes

Einzelfalles und jedes Epidemiezuges zu klären. Die pathologisch-anatomische Diagnostik kann hierzu wertvolle Dienste leisten.

### Literatur.

- ARMSTRONG, C.: Publ. Health Rep. **54**, 1719 (1939). — ARMSTRONG, N. P., F. H. WILSON, W. J. McLEAN, N. SILVERTHORNE, E. M. CLARK, A. J. RHODES, D. S. KNOWLES, R. C. RITCHIE and W. L. DONOHUE: Canad. J. Publ. Health **41**, 51 (1950). — ASCHOFF, L.: Med. Klin. **1926**, Beih. Nr 1. — ATKINSON, N., J. DINEEN and J. S. ROBERTSON: Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **29**, 463 (1951). — BASKIN, J. L., E. H. SOULE and S. D. MILLS: Amer. J. Dis. Childr. **80**, 10 (1950). — BATTRO, A., R. CIBILS AGUIRRE J. C. MENDY: An. Inst. Invest. fis. apl. a la pat. humana **5**, 7 (1943). — BEEMAN, E. A., R. J. HUEBNER and R. M. COLE: Amer. J. Hyg. **55**, 83 (1952). — BELLER, K., u. W. KELLER: Klin. Wschr. **1949**, 422. — BETKE, K., u. R. GÄDEKE: 3. Kongr. Internat. Europ. Hämatol.-Ges., Rom Okt. 1951. — BETKE, K., u. I. HARMS: Arch. Kinderheilk. **145**. — BIELING, R.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 516 (1952). — Wien. klin. Wschr. (1952) **1**, 481. — BIELING, R., u. F. KOCH: Marburger Med. Ges. **14**. Dez. 1949. — BODIAN, D.: Amer. J. Hyg. **54**, 174 (1951); **55**, 414 (1952). — Federat. Proc. **11**, 462 (1952). — BODIAN, D., J. M. MORGAN and H. A. HOWE: Amer. J. Hyg. **49**, 234 (1949). — BORUCEK, R. J., A. A. BAILEY, H. B. BURCHELL and J. E. EDWARDS: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. (CXXX) **24**, 495 (1949). — BREIG, A.: Zum Infektionsverlauf der Kinderlähmung. München: Urban & Schwarzenberg 1949. — BURNET, F. M.: Virus as organism. Cambridge, Mass.: Harvard Univers. Press 1946. — BURROWS, M. T.: Arch. Int. Med. **48**, 33 (1931). — CAREY, E. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **53**, 3 (1943). — Amer. J. Path. **20**, 961 (1944). — CAREY, E. J., L. C. MASSOPUST, W. ZEIT and E. HAUSHALTER: J. of Neuropath. **3**, 121 (1944). — CASALS, J., P. K. OLITZKY and A. B. SABIN: J. of Exper. Med. **96**, 35, 55 (1952). — CASEY, A. E., W. J. FISHBEIN, F. B. GORDON and F. M. SCHABEL: J. Amer. Med. Assoc. **138**, 865 (1948). — CHEEVER, S., J. B. DANIELS and H. E. FREEMAN: J. of Exper. Med. **92**, 153 (1950). — CHORUNSCHENKO, T.: Z. exper. Med. **64**, 185 (1929). — *Committee on typing of the National Foundation for Infantile Paralysis*: Am. J. Hyg. **54**, 191 (1951). — DALLDORF, G.: Science (Lancaster, Pa.) **110**, 594 (1949). — Bull. New York Acad. Med. **26**, 329 (1950). — Federat. Proc. **9**, 569 (1950). — Amer. Publ. Health **40**, 1508 (1950). — 2. Internat. Poliomyelitis-Konf., Kopenhagen Sept. 1951. — J. Mount Sinai Hosp. **19**, 396 (1952). — Münch. med. Wschr. **1952**, 2114. — DALLDORF, G., and G. M. SICKLES: Science (Lancaster, Pa.) **108**, 61 (1948). — DALLDORF, G., G. M. SICKLES, H. PLAGER and R. GIFFORD: J. of Exper. Med. **89**, 567 (1949). — DEAN, D. J., and G. DALLDORF: J. of Exper. Med. **88**, 645 (1948). — DENST, J., and K. T. NEUBURGER: Amer. J. Path. **26**, 863 (1950). — DICK, G. W., A. M. BEST, A. J. HADDOW and K. C. SMITHBURN: Lancet **1948**, 286. — DICK, G. W., K. C. SMITHBURN and A. J. HADDOW: Brit. J. Exper. Path. **29**, 547 (1948). — DOLGOPOL, V. B., and M. D. CRAGAN: Arch. of Path. **46**, 202 (1948). — DOUGHERTY, T. F., and A. WHITE: Amer. J. Anat. **77**, 81 (1945). — J. Labor. a. Clin. Med. **32**, 584 (1947). — DUBLIN, W. B., B. A., BEDE, and B. A.: BROWN, Amer. J. Clin. Path. **14**, 266 (1944). — ENDERS, J. F.: 2. Internat. Poliomyelitis-Konf., Kopenhagen Sept. 1951. — EVANS, C. A., and V. C. CHAMBERS: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **68**, 436 (1948). — FABER, H. K., R. J. SILVERBERG and L. D. DONG: J. of Exper. Med. **91**, 417, 549 (1950); **92**, 571 (1951); **94**, 455 (1951). — FINDLAY, G. M., and E. M. HOWARD: Arch. Virusforsch. (Wien) **4**, 411 (1951). — Brit. J.

- Exper. Path. **32**, 569 (1951). — FINDLAY, G. M., and F. O. MACCALLUM: Off. Internat. Hyg. Publ. **29**, 1145 (1937). — FIRPI, M. A., F. J. MURPHY, V. J. WALSH and W. S. ANDERSON: Clin. Proc. Child. Hosp. (Washington, D. C.) **5**, 239 (1949). — FLEXNER, S., and P. A. LEWIS: J. Amer. Med. Assoc. **53**, 1639, 1913, 2095 (1909); **54**, 45 (1910). — J. of Exper. Med. **12**, 227 (1910). — FREUDENBERG, E.: Med. Ges. Basel, 25. Okt. 1951. — FREUDENBERG, E., F. ROULET u. R. NICOLE: Ann. paediatr. (Basel) **178**, 150 (1952). — GÄDEKE, R.: Klin. Wschr. **1952**, 1040. — Naturwiss. **39**, 71 (1952). — Mschr. Kinderheilk. **100**, 175 (1952). — Arch. of Path. **54**, 276 (1952). — GÄDEKE, R., u. K. BETKE: Z. Naturforsch. **7b**, 401 (1952). — GÄDEKE, R., u. H. WALTENBERGER: Z. Naturforsch. **7b**, 524 (1952). — GARD, Sv.: Arch. Virusforsch. (Wien) **4**, 249 (1951). — GEFTER, W. I., W. G. LEAMAN, jr., P. F. LUCCHESI, I. E. MAHR and M. DAVORIN: Amer. Heart J. **33**, 228 (1947). — GIFFORD, R., and G. DALLDORF: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **71**, 589 (1949). — Amer. J. Path. **27**, 1047 (1951). — GODMAN, G. C., H. BUNTING and J. L. MELNICK: Amer. J. Path. **28**, 223 (1952). — GOTTI, D.: Clin. pediatr. **33**, 126 (1951). — GRAY, F. G.: Amer. J. Path. **25**, 1215 (1949). — HELLMANN, T.: Beitr. path. Anat. **68**, 333 (1921). — HELWIG, F. C., and E. C. H. SCHMIDT: Science (Lancaster, Pa.) **102**, 31 (1945). — HOFMAN jr., B., u. C. W. JUNGBLUT: Klin. Wschr. **1952**, 1013. — HOLZ, K.: Virchows Arch. **310**, 257 (1943). — HORSTMANN, D. M.: J. of Immun. **69**, 379 (1952). — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **79**, 417 (1952). — HORSTMANN, D. M., E. E. MANUELIDIS and H. SPRINZ: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **77**, 8 (1951). — HORSTMANN, D. M., J. L. MELNICK, R. WARD and M. J. SÁ FLEITAS: J. of Exper. Med. **86**, 309 (1947). — HOWE, H. A.: Amer. J. Med. **6**, 537 (1949). — Amer. J. Hyg. **54**, 113 (1951). — Federat. Proc. **11**, 471 (1952). — HOWE, H. A., and D. BODIAN: Bull. Hopkins Hosp. **69**, 149, 183 (1941). — Amer. J. Hyg. **48**, 99 (1948). — JOOS, H. A., and P. N. G. YU: Amer. J. Dis. Childr. **80**, 22 (1950). — JUNGBLUT, C. W.: J. Pediatrics **37**, 109 (1950). — Helvet. med. Acta **17**, 167 (1950). — Bull. New York Acad. Med. **26**, 571 (1950). — 3. Europ. Internat. Poliomyelitis-Kongr., Amsterdam 1950. — Arch. of Path. **52**, 18 (1951). — Arch. Virusforsch. (Wien) **4**, 568 (1952). — JUNGBLUT, C. W., and G. DALLDORF: Amer. J. Publ. Health **33**, 169 (1943). — Amer. J. Hyg. **43**, 49 (1946). — JUNGBLUT, C. W., and J. E. EDWARDS: Amer. J. Clin. Path. **21**, 601 (1951). — JUNGBLUT, C. W., and M. SANDERS: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **44**, 375 (1940). — JUNGBLUT, C. W., and E. STEENBERG: Arch. of Path. **49**, 574 (1950). — JUNGBLUT, C. W., and M. A. STEVENS: Amer. J. Clin. Path. **20**, 701 (1950). — KAUSCHE, G. A., C. LANDSCHÜTZ u. R. SAUTHOFF: Z. Naturforsch. **6b**, 445 (1951). — KELLER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1935**, 1922; **1939**, 1637. — Z. ärztl. Fortbildg **34**, 223 (1937). — Kinderärztl. Prax. **10**, 279 (1942). — Mschr. Kinderheilk. **98**, 81 (1950); **100**, 164 (1952). — KELLER, W., u. O. VIVELL: Klin. Wschr. **1951**, 744; **1952**, 289, 1015. — KERR, J. A.: J. of Immun. **68**, 461 (1952). — KILBOURNE, E. D., and F. L. HORSFALL: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **77**, 135 (1951). — KLOOS, K. F.: In Symposium über Probleme d. Hypophysen-Nebennierenrindensysteme Freiburg i. Br. 7.—10. 6. 52. — KOCH, F.: Z. Kinderheilk. **68**, 328 (1950). — LAAKE, H.: Acta med. scand. (Stockh.) **140**, 159 (1951). — KOPROWSKI, H., T. W. NORTON and W. McDERMOTT: Publ. Health Rep. **1947**, 1457. — KUNZ, L. J., SH. RICHARDSON and A. M. PAPPENHEIMER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **79**, 488 (1952). — LANDSTEINER, K.: Z. Immun.forsch. **2**, 377 (1909). — LANDSTEINER, K., et C. LEVADITI: Ann. Inst. Pasteur **24**, 833 (1910). — LANDSTEINER, K., u. E. POPPER: Wien. klin. Wschr. **1908**, 1830. — LENKE, S. E., and L. LOEWE: Amer. J. Path. **17**, 857 (1941). — LÉPINE, P., L. CHAUMONT et J. BLUSSON: Ann. Inst. Pasteur **82**, 648 (1952). — LÉPINE, P., G. DESSE et V.

- SAUTTER: Bull. Acad. Méd. Paris **136**, 66 (1952). — LÉPINE, P., V. SAUTTER et L. REINIÉ: Ann. Inst. Pasteur **82**, 251 (1952). — LÉPINE, P., S. TIEFFERY, L. REINIÉ, V. SAUTTER et MARTIN: Ann. Inst. Pasteur **80**, 200 (1951). — LI, C. P., and K. HABEL: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **78**, 233 (1951). — LORENZ, W.: Strahlenther. **77**, 375 (1948); **79**, 435 (1949). — LOUROS, N., u. H. E. SCHEYER: Z. exper. Med. **52**, 291 (1926). — LUDDEN, T. E., and J. E. EDWARDS: Amer. J. Path. **25**, 357 (1949). — MANNING, M. P., and P. N. G. YU: Amer. J. Med. Sci. **222**, 658 (1951). — MELNICK, J. L.: Bacter. Rev. **14**, 233 (1950). — Bull. New York Acad. Med. **26**, 342 (1950). — MELNICK, J. L., and G. C. GODMAN: J. of Exper. Med. **93**, 247 (1951). — MELNICK, J. L., and N. LEDINKO: J. of Immun. **64**, 101 (1950). — MELNICK, J. L., N. LEDINKO, A. S. KAPLAN and M. L. KRAFT: J. of Exper. Med. **91**, 185 (1950). — MELNICK, J. L., E. W. SHAW and E. C. CURNEN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **71**, 344 (1949). — MOLLARET, P.: Presse méd. **58**, 1096, 1205, 1223, 1255 (1950). — MORRIS, J. A.: Federat. Proc. **10**, 416 (1951). — ØRSKOW, J., and E. KRAG ANDERSEN: Acta path. scand. (Københ.) **25**, 746 (1948). — OLITZKY, P. K.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **41**, 434 (1939). — OLITZKY, P. K., and R. W. SCHLESINGER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **47**, 79, 101 (1941). — Amer. J. Path. **17**, 584 (1941). — PAIT, CH. F.: California Med. **73**, 391 (1950). — PALLASKE, G.: Tierärztl. Rdsch. **46**, 165, 177, 189, 202 (1940). — PAPPENHEIMER, A. M., J. B. DANIELS, F. S. CHEEVER and T. H. WELLER: J. of Exper. Med. **92**, 169 (1950). — PAPPENHEIMER, A. M., L. J. KUNZ and S. RICHARDSON: J. of Exper. Med. **94**, 45 (1951). — PEALE, A. R., and R. T. LUCCHESI: Amer. J. Dis. Childr. **65**, 733 (1943). — PEARCE, J. M.: Arch. of Path. **28**, 827 (1939); **34**, 319 (1942). — PEARCE, J. M., and G. LANGE: Arch. of Path. **44**, 103 (1947). — PEERS, J. H., S. E. RANSON and R. J. HUEBNER: J. of Exper. Med. **96**, 17 (1952). — PETTE, H.: Mschr. Kinderheilk. **100**, 155 (1952). — Mündliche Mitteilung durch JUNGBLUT. — RHIAN, M., S. G. LENSEN and R. C. WILLIAMS: J. of Immun. **62**, 48 (1949). — RHODAN, J. T., and M. J. SÁ FLEITAS: J. of Immun. **56**, 263 (1947). — RHODE, W.: Z. inn. Med. **7**, 642 (1952). — RHODE, W.: Wiss. Z. Univ. Jena **1951**, 11. — ROOYEN, C. E. VAN, and A. J. RHODES: Virus diseases of man. New York: Th. Nelson a. Sons 1948. — ROULET, F.: Med. Ges. Basel, 25. Okt. 1951. — RUSTIGIAN, R., and A. M. PAPPENHEIMER: J. of Exper. Med. **89**, 69 (1949). — SABIN, A. B.: J. of Exper. Med. **96**, 99 (1952). — SABIN, A. B., and A. J. STEIGMAN: Amer. J. Hyg. **49**, 176 (1949). — SALMI, L., e MALOSSI: Clin. pediatr. **34**, 17 (1952). — SANZ-IBANEZ, J.: Trab. Inst. Cajal Invest. biol. **36**, 137 (1944). — SAPHIR, O.: Amer. J. Path. **21**, 99 (1945). — SAPHIR, O., and S. A. WILE: Amer. J. Med. Sci. **203**, 781 (1942). — SCHMIDT, E. C. H.: Amer. J. Path. **24**, 97 (1949). — SCHMIDT-KESSEN, W.: Z. inn. Med. **7**, 177 (1952). — SCHMINCKE, A.: Z. Inf.krkh. Haustiere **4**, 184 (1921). — SCHULTZ, E. W., and C. WHITE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **67**, 266 (1948). — SHEAN, D. B., and E. W. SCHULTZ: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 629 (1950). — SHWARTZMAN, G.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **79**, 573 (1952). — SHWARTZMAN, G., and A. FISHER: J. of Exper. Med. **95**, 347 (1952). — SMITHBURN, K. C.: Brit. J. Exper. Path. **30**, 1 (1949). — J. of Immun. **68**, 441 (1952). — SOMMERS, S. C., J. C. WILSON and F. W. HARTMAN: J. of Exper. Med. **93**, 505 (1951). — SPAIN, D. M., V. BRADISS and V. PARSONNET: Amer. Heart J. **40**, 336 (1950). — STOEBER, E.: Z. Kinderheilk. **65**, 115 (1948); **71**, 319, 592 (1952). — SULKIN, S. E., M. SCHWAB and H. C. WALLIS: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **77**, 354 (1951). — TAYLOR, R. M.: J. of Immun. **68**, 473 (1952). — THEILER, M.: Science (Lancaster, Pa.) **80**, 122 (1934). — J. of Exper. Med. **65**, 705 (1937). — TREFNY: Zver. obzor. **1930**, 235; **1931**, 5. — VERLINDE, J. D.: Arch. Virusforsch. (Wien) **4**, 546, 561 (1952). — VERLINDE, J. D., P. DE BAAN

and J. A. VERCRUYSE: *Antonie v. Leeuwenhoek* **16**, 9 (1950). — VERLINDE, J. D., and B. BEEM: *Antonie v. Leeuwenhoek* **18**, 1 (1952). — VERLINDE, J. D. u. Mitarb.: *Persönl. Mitteilung.* — VIVELL, O.: *Z. Kinderheilk.* **70**, 113 (1951). — *Erg. inn. Med.*, N. F. **2**, 680 (1951). — *Ärztl. Wschr.* **1952**, 502. — VIVELL, O., u. R. GÄDEKE: *Erg. Hyg.* **27**, 512 (1952). — VIVELL, O., R. GÄDEKE, D. ROLAND u. K. SIEVERS: *Dtsch. med. Wschr.* **1952**, 983. — WARD, R., D. M. HORSTMANN and J. L. MELNICK: *J. Clin. Invest.* **25**, 284 (1946). — WEIDLICH, N.: *Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr.* **1939**, 549. — WELLER, T. H., J. F. ENDERS, M. BUCKINGHAM and J. J. FINN: *J. of Immun.* **65**, 337 (1950). — WENNER, H. A., and J. PAUL: *Amer. J. Med. Sci.* **213**, 9 (1947). — WENNER, H. A., and F. E. RABE: *Amer. J. Med. Sci.* **222**, 292 (1951). — ZWEYMÜLLER, E.: *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 479.

Dr. med. ROLAND GÄDEKE, Freiburg i. Br., Virus-Laboratorium  
der Universitäts-Kinderklinik, Mathildenstraße 1.