

# Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis).

Von

Privatdozent Dr. B. Lipschütz.

(Aus der dermatologischen Abteilung des Krankenhauses Wieden in Wien  
[Vorstand: Primarius Dr. Paul Rusch].)

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juli 1921.)

## Inhalt.

Einleitung: A. Der jetzige Stand der Lehre von der Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis). B. Kurze Schilderung der Lehre von den „Einschlußkrankheiten“ der Haut. — Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes zoster. — Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes genitalis. — Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis. — Die Entstehung der „ballonierenden Degeneration“ der Stachelzellen. (Unna) — Die Entstehung der „Zoster-“ und „Herpeskörperchen“ und die Bedeutung des Zellkernparasitismus für die ätiologische Erforschung einer Reihe infektiöser Dermatosen. — Schlußfolgerungen. — Literatur.

## Einleitung.

### A.

Der jetzige Stand der Lehre von der Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis).

Die „Krankheiten der Herpesgruppe“ — Herpes zoster, Herpes genitales und Herpes febrilis — stellen zwar vollkommen voneinander zu trennende Affektionen dar, stehen aber in klinischer, histologischer und biologischer Hinsicht einander so nahe, daß eine gemeinsame Besprechung der über sie ausgeführten Untersuchungen angezeigt ist, zumal die Ergebnisse in vieler Hinsicht Ähnlichkeiten aufweisen. Es war daher auch vollkommen gerechtfertigt, die drei genannten Krankheiten zielbewußt zusammenzufassen — ein besonders von Unna auf Grund des Studiums des „histopathologischen Geschehens“ (Unna) klar ausgesprochener Gedanke — und sie als „infektiöse Dermatosen“ den „Krankheiten der Pockengruppe“ gegenüberzustellen.

Die genaue ätiologische Erforschung der Krankheiten der Herpesgruppe hat aber wie die so vieler anderer Dermatosen bisher das Ziel

nicht erreicht. In den letzten Jahren stark vernachlässigt, finden wir meist nur bei älteren Autoren Angaben über die Ursachen des Herpes, wie z. B. die Protozoenbefunde L. Pfeiffers, die aber einer genauen Kritik nicht standhalten und heute nur mehr historisches Interesse beanspruchen. Auch den in einzelnen Arbeiten sich vorfindenden Angaben über Befunde von Spaltpilzen können wir keinesfalls ätiologische Bedeutung beilegen, da einwandfreie bakteriologische Untersuchungen des Inhaltes frischer Herpesbläschen, ähnlich wie bei Variola- und Varicellaeflorescenzen, die Sterilität derselben demonstrieren, soweit nicht ausnahmsweise Sekundärinfektionen vorliegen.

Für den Herpes zoster wurde bekanntlich die Infektionstheorie 1885 von Erb in Deutschland und Landouzy in Frankreich aufgestellt und als Stützen derselben eine Reihe klinischer Beobachtungen herangezogen, wie epidemisches Auftreten (Kaposi, Trousseau, Erb, Besnier, Head und Campbell usw.), Beginn mit Fieber, stets nachweisbare Schwellung der regionären Lymphdrüsen usw., ferner das Erlangen von Immunität, so daß Rezidive seltener vorkommen soll als Rezidive nach Masern.

Mit der Annahme eines infektiösen Agens in der Ätiologie des Herpes zoster war es aber sehr mißlich bestellt, da es weder gelungen war, die Krankheit oder das hypothetische Virus auf ein zweites Individuum (Mensch oder Tier) zu übertragen, noch irgendwelche mikroskopische Befunde zu erheben, die mit einigem Recht im Sinne des Infektionserregers hätten gedeutet werden können. Untersuchungen des Blutes und der Lumbalflüssigkeit haben, soweit sie einwandfrei ausgeführt worden sind, ebenfalls zu negativen Resultaten geführt. Diese Ergebnisse ätiologischer Untersuchungen über Herpes zoster hatten daher Rist veranlaßt (1904), sich die Frage vorzulegen: „Peut-être s'agit-il d'un de ces microbes dits invisibles, dont on a démontré l'existence dans le molluscum contagiosum, dans la péripneumonie des bovidés, dans la peste bovine, la fièvre aphteuse et la clavelée?“ Das geringe Interesse für ätiologische Fragen einerseits sowie die Schwierigkeit derartiger Untersuchungen andererseits haben es aber mit sich gebracht, daß von keiner Seite bisher dieser Anregung nachgegangen worden ist, so daß sichere Beweise für die Infektionstheorie des Herpes zoster bisher fehlen.

Noch weniger als für Herpes zoster besitzen wir geklärte ätiologische Anschauungen über die Ätiologie des Herpes genitalis. Infolge der Unkenntnis der Ursache des Leidens werden die mannigfaltigsten Gelegenheitsmomente zur Erklärung herangezogen. Der „nervöse Habitus“ (Kaposi), psychische Aufregungen, sexuelle Neurasthenie, der physiologische Menstruationsprozeß usw. gelten als solche Gelegenheitsursachen; aber auch als Begleiterscheinung einer akuten Gonorrhöe

sowie bei Kranken mit chronischer Prostatitis wird Genitalherpes angeführt und als „nervöse Affektion“ (E. Finger) gedeutet. Unna und Kopytowski vermuten eine parasitäre Ätiologie des Genitalherpes und Diday und Doyon vertreten zwar die gleiche Ansicht, jedoch in der merkwürdigen Form, daß sie kein spezifisches Virus annehmen, sondern den Erreger einer vorausgegangenen venerischen Erkrankung für die Ausbildung des Genitalherpes verantwortlich machen. Die bisherigen ätiologischen Vorstellungen über den Genitalherpes müssen daher als ganz vager Natur bezeichnet werden, und der in den Lehr- und Handbüchern der Dermatologie immer wieder vorgenommene Versuch, den Genitalherpes als „nervöses“ Hautleiden hinzustellen, entspricht meines Erachtens nur einem Schlagwort, an das wir keine exakte Vorstellungen assoziieren können.

Ungleich schwieriger als beim Herpes zoster und als beim Herpes genitalis gestaltete sich, auf Grund der bisherigen Anschauungen, die Vorstellung über die Ätiologie des Herpes febrilis, und du Castel bemerkt daher ganz richtig, daß diesbezüglich jede Ärztegeneration eine den gerade herrschenden Anschauungen entsprechende Idee sich zurechtgelegt hat. Allerlei Schädigungen des Organismus (Infektionen und Intoxikationen) wurde die Möglichkeit zugesprochen, Herpes febrilis erzeugen zu können. Der fieberhafte Herpes wurde schon seit Jahrhunderten nicht als selbständige Affektion gedeutet, sondern als „manifestation extérieure d'une maladie générale“<sup>1)</sup>. Toxische, vasomotorische, trophoneurotische Faktoren, Neuritis der entsprechenden Nervenstämmchen usw. werden in der Regel herangezogen, um das Wesen des fieberhaften Herpes zu erklären; Schottmüller möchte die meisten Fälle von Febris herpetica auf Coliinfektionen zurückführen und Drigalsky berichtet über das Vorkommen von Meningokokken im Bläscheninhalt bei Meningitis epidemica.

Eine grundsätzliche Änderung in unseren Vorstellungen über die Ätiologie des fieberhaften Herpes ist erst in allerletzter Zeit eingetreten durch den von Grüter geführten Nachweis der Möglichkeit einer experimentellen Übertragung des Herpes corneae febrilis des Menschen auf die Kaninchencornea und durch den von Grüter angeregten Versuch Löwensteins, den Herpes febrilis der Haut des Menschen auf die Kaninchenhornhaut zu übertragen. Wie weit die Arbeiten dieser Autoren weitere Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis veranlaßt haben, soll im entsprechenden Abschnitt vorliegender Abhandlung ausgeführt werden. Zur Zeit, als ich meine Untersuchungen, die ich

<sup>1)</sup> Nach du Castel wurde diese Ansicht schon 1694 von Morton in seinem „Tractatus de fibribus inflammatoriis universalibus“ vertreten, und ältere französische Autoren betrachten die Febris herpetica als eine Art Eruptionsfieber mit Ausscheidung der Krankheitsprodukte auf Haut, Tonsillen und Lungen.

im folgenden mitteile, begonnen hatte, lagen erst die Arbeiten Grütters und Löwensteins über Herpes febrilis vor; betreffs der beiden anderen, den Dermatologen besonders interessierenden Krankheiten der Herpesgruppe — Herpes zoster und Herpes genitalis — waren aber noch von keiner Seite Mitteilungen über positive Befunde erschienen. Meine Untersuchungen bezweckten ein eingehendes mikroskopisches und experimentelles Studium der Krankheiten der Herpesgruppe; sie haben zu einer Reihe positiver Befunde geführt, die im Rahmen der Lehre von den Chlamydozoen und Strongyloplasmen sowie der von mir vor vielen Jahren aufgestellten Theorie des Dermotropismus in der Genese einer Reihe infektiöser Dermatosen geeignet sein dürften zur Aufklärung der Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe beizutragen. Soweit die bisherigen Untersuchungen zu einem vorläufigen Abschluß gebracht werden konnten, sind sie Gegenstand vorliegenden Berichtes; ich behalte mir die weitere Bearbeitung der angeschnittenen Fragen vor, da von ihrem Studium noch zahlreiche weitere Aufschlüsse zu erwarten sind. Ein Teil der Untersuchungsergebnisse wurde in zwei Vorträgen in der „Wiener dermatologischen Gesellschaft“ im Juni und November 1920 mitgeteilt; diese Veröffentlichungen (siehe Literaturverzeichnis) habe ich auch zur Abfassung vorliegender Arbeit herangezogen.

Die Frage der Pathogenese der Krankheiten der Herpesgruppe erscheint hier nicht berührt. Es wird daher auch die Frage des sog. „symptomatischen“ Herpes zoster und der bisher ähnlich gedeuteten klinischen Formen des Herpes febrilis einer neuerlichen kritischen Durcharbeitung unterzogen werden müssen.

## B.

### Kurze Schilderung der Lehre von den „Einschlußkrankheiten“ der Haut.

Bei dem geringen Interesse, das bisher ätiologischen Untersuchungen in der Dermatologie entgegengebracht wurde, haben die Ergebnisse der Erforschung der durch Chlamydozoen und Strongyloplasmen hervorgerufenen „Einschlußkrankheiten“ fast keine Beachtung gefunden. Da ich jedoch in vorliegender Arbeit zu wiederholten Malen gezwungen sein werde, auf Befunde bei „Einschlußkrankheiten“ zu verweisen oder sie als Vergleichsobjekte heranzuziehen, ist es notwendig, an dieser Stelle in größter Kürze die Lehre von den Chlamydozoen und Strongyloplasmen, wie sie namentlich von v. Prowazek und mir vertreten wird, soweit sie für die Dermatologie Geltung besitzt, zu skizzieren. Bezüglich näherer Einzelheiten sei auf die Originalarbeiten in Prowazeks Handbuch der pathogenen Protozoen, ferner auf meine zahlreichen in den letzten Jahren veröffentlichten Mitteilungen über Chlamy-

dozoa-Strongyloplasmen (siehe Literaturverzeichnis) und schließlich auch auf das kurze im „Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten“ gegebene Übersichtsreferat über diese Frage verwiesen.

Als „Einschlußkrankheiten“ der Haut fasse ich eine größere Reihe infektiöser Hautkrankheiten bzw. mit charakteristischen Hautveränderungen einhergehender Allgemeininfektionen des Organismus zusammen, bei denen es im Hautepithel, zum Teil auch im Corium, zur gesetzmäßigen Ausbildung intracellulär gelegener, morphologisch, färberisch und strukturell wohl charakterisierter und leicht nachweisbarer Gebilde, der sog. „Zelleinschlüsse“ kommt. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen rechne ich zu den „Einschlußkrankheiten“ der Haut: die Vaccine und Variola, die Geflügelpocke, Schafpocke, Varicellen, Scharlach, das *Molluscum contagiosum*, die Paravaccine, die *Verruga peruviana*, ferner Herpes zoster, Herpes genitalis und Herpes febrilis; wahrscheinlich dürften hierher noch eine Reihe infektiöser Dermatosen mit bisher unerforschter Ätiologie, wie z. B. die Warzen, das spitze Condylom und möglicherweise die Maul- und Klauenseuche gehören.

Während die Zelleinschlüsse von älteren Autoren mit Vorliebe als Parasiten, und zwar als Protozoen, Blastomyceten usw. gedeutet wurden, müssen wir heute auf Grund genauerer Untersuchungen diese Gebilde als autochthone Bestandteile der erkrankten Zellen ansprechen. Wir deuten sie daher nicht als Lebewesen (Parasiten), sondern als Abwehr- und Reaktionsprodukte der Zellen auf das in ihnen parasitierende Virus. Gegen die parasitäre Theorie der „Zelleinschlüsse“ spricht zunächst die gewichtige Tatsache, daß an ihnen keinerlei Lebensäußerung (Vermehrung, Wachstum, Beweglichkeit usw.) wahrzunehmen ist. Als daher durch die Ergebnisse der Filtrationsversuche durch bakteriendichte Filter (Negri, Juliusberg, Borrel usw.) das Virus des *Molluscum contagiosum*, der Vaccine, der Geflügelpocke usw. auch im zellfreien Filtrat nachgewiesen werden konnte, das Mikroskop jedoch jeden Aufschluß über die Morphologie dieser Erreger versagte, entschied man sich für die Annahme mikroskopisch unsichtbarer, filtrierbarer Infektionserreger. Durch die Untersuchungen von Borrel, v. Prowazek, Lipschütz, Volpino, Paschen u. a. ist aber später gezeigt worden, daß filtrierbare Infektionserreger sich nicht stets dem mikroskopischen Nachweis entziehen müssen, und durch eingehende Zellstudien, wie sie namentlich von v. Prowazek, Lipschütz, da Rocha-Lima u. a. ausgeführt worden sind, ist es gelungen, Einblick in den Bau der „Zelleinschlüsse“ zu nehmen und zu bestimmten Anschauungen über die Entstehung dieser früher vielfach rätselhaft erschienenen Gebilde zu gelangen.

1907 hatte v. Prowazek auf Grund seiner Trachomstudien den

Chlamydozoenbegriff aufgestellt. Nach dieser Lehre sind die „Zelleinschlüsse“ Reaktionsprodukte der vom Virus befallenen Zellen; diese neugebildeten Zellsubstanzen stellen zusammen mit dem Virus, das sie mantelartig umhüllen ( $\chi\lambda\alpha\mu\acute{\nu}\varsigma$  = die Hülle), die „Zelleinschlüsse“ dar. Letztere zeigen bei den einzelnen Infektionskrankheiten ein verschiedenartiges Verhalten in morphologischer, färbereischer, chemischer, struktureller und zelltopographischer Hinsicht und besitzen daher ein für die betreffende Krankheit charakteristisches und unter Umständen auch diagnostisch verwertbares Gepräge. Die „Zelleinschlüsse“ als solche dürfen daher, wie ich nochmals betonen möchte, weder als Lebewesen noch als Erreger der betreffenden Krankheiten angesprochen werden; als solche kommen vielmehr die von mir 1908 beschriebenen Strongyloplasmen ( $\sigma\tau\rho\omicron\gamma\gamma\upsilon\lambda\omicron\varsigma$  = rund) oder die „Elementarkörperchen“ in Betracht, die sich in größter Menge am Aufbau der „Zelleinschlüsse“ beteiligen. Nach den Anschauungen von v. Prowazek, Lipschütz, da Rocha-Lima, Volpino, Paschen u. a. stellen die Strongyloplasmen auf niedrigster Entwicklungsstufe befindliche Mikroben dar, die sich durch rundliche Form, schwere Färbbarkeit und außerordentlich geringe Durchmesser auszeichnen und in enormen Mengen das erkrankte Gewebe durchsetzen.

Je nach dem Sitz der „Zelleinschlüsse“ und nach ihrem Verhalten zu den Zellbestandteilen habe ich in einer früheren Arbeit eine Einteilung der Chlamydozoa-Strongyloplasmen vorgenommen und drei Gruppen unterschieden:

1. Die Zytotoikongruppe, die durch Ausbildung der „Zelleinschlüsse“ im Zellprotoplasma ausgezeichnet ist; sie umfaßt das Molluscum contagiosum, die Geflügelpocke, die Schafpocke, das Trachom usw.

2. Die Karyotoikongruppe, bei der die Ausbildung der „Zelleinschlüsse“ im Kern erfolgt. Hierher würden neben einigen tierischen Chlamydozoonosen die Erreger der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis) und möglicherweise das Virus der Warzen und des spitzen Condyloms gehören, und

3. die Zytokaryotoikongruppe, gekennzeichnet durch Auftreten der „Zelleinschlüsse“ im Plasma und im Kern: Variola und Paravaccine.

Alle bisher erwähnten Einschlußkörper habe ich als „Einschlüsse 1. Ordnung“ zusammengefaßt und ihnen eine Reihe von Gebilden gegenübergestellt, die sich von ihnen morphologisch, färbereisch und genetisch unterscheiden und Kernsubstanzen entsprechen, die höchstwahrscheinlich infolge einer Störung der Kernplasmarelation (Hertwig) oder der Relation Nucleus-Nucleolus ins Plasma ausgestoßen werden. Diese Gebilde bezeichne ich als „Einschlüsse 2. Ordnung“

und rechne hierher die plastinartigen Gebilde beim *Molluscum contagiosum* und die sog. „Bendaschen Körperchen“ bei der Geflügelpocke. v. Prowazek hat sie treffend als „cytologische Signale“ bezeichnet, da ihr Auftreten auf die durch die stattgefundene Zellinfektion ausgelöste Störung des Zellebens hinweist.

Diese kurze Übersicht über den jetzigen Stand der Frage der ätiologischen Erforschung der Chlamydozoen-Strongyloplasmen dürfte genügen, um auch der Materie ferner Stehenden die in vorliegender Arbeit über die Ätiologie der Herpesgruppe gemachten Auseinandersetzungen sowie die gebrauchten Hinweise auf benachbarte Arbeitsgebiete verständlich zu machen.

#### Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes zoster.

Bei meinen Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes zoster bin ich von der Anschauung ausgegangen, daß das hypothetische Zoster-virus zunächst weder im Blut noch in der Lumbalflüssigkeit, sondern wie dies schon von Unna angedeutet wird, in der spezifisch erkrankten Haut bzw. in den krankhaft veränderten Stachelzellen zu vermuten sei. Somit ergab sich die Notwendigkeit einer eingehenden Untersuchung der Hautefflorescenzen des Herpes zoster. Derlei Untersuchungen liegen in der Literatur von Unna und Kopytowski vor; sie haben aber keinerlei ätiologische Anhaltspunkte geliefert, wenn auch beide Autoren Zellveränderungen hervorheben. Der Grund für die bisherigen negativen Untersuchungsergebnisse mag zum Teil auch in der nicht nach cytologischen Grundsätzen durchgeführten Behandlung der Zosterefflorescenzen (native Untersuchung, Fixation und Färbung) gelegen sein.

In sämtlichen bisher untersuchten Fällen von idiopathischem Herpes zoster — sog. symptomatische Zosteren hatte ich keine Gelegenheit zu untersuchen — wurde übereinstimmend ein mikroskopischer Befund erhoben, der im wesentlichen auf der Ausbildung von vorzugsweise in den Kernen der Stachelzellen lokalisierten Gebilden beruht, die ich, aus später zu erwähnenden Gründen, als „Zosterkörperchen“ (abgekürzt „Zk.“) bezeichnet habe. Ich möchte daher zunächst diese bisher unbeachtet gebliebenen Gebilde näher schildern.

Was die Technik der Untersuchung der „Zk.“ betrifft, so bereitet — bei einiger Übung — ihr Nachweis im nativen Präparat keinerlei Schwierigkeit. Man kappt mit einer kleinen krummen Schere ein Stückchen der Blasendecke einer möglichst jungen Efflorescenz ab, breitet es auf dem Objektträger — mit der Hornschicht nach unten — der Fläche nach aus und schließt entweder im serösen Blaseninhalt selbst oder — nach P. Rusch — in 40 proz. Kalilauge ein. Oder man fertigt

mit feinen Präpariernadeln Zupfpräparate der excidierten Epitheldecke an und schließt in gleicher Weise ein. Mit schwachen Trockenlinsen werden zunächst Stachelzellen eingestellt und die weitere Untersuchung mit einer starken Trockenlinse oder mit Immersion vorgenommen. Man findet dann die in den Kernen gelegenen „Zk.“ als mattgrau-weiße, deutlich begrenzte Gebilde, die durch einen schmalen hellen Raum von der Kernmembran getrennt sind. Auch in den ballonierten Epithelien sind die „Kerneinschlüsse“ leicht nachzuweisen.

Für die intravitale Färbung der Gebilde setzt man dem Materiale einen Tropfen wässriger Methylenblau- oder Gentianaviolettlösung zu, bedeckt mit dem Deckgläschen und geht im übrigen ähnlich wie bei der nativen Untersuchung vor.

In einigen Fällen wurde auch der Blaseninhalt mit sterilen Capillarpipetten entnommen und sowohl nativ bei Dunkelfeldbeleuchtung als auch in gefärbten Ausstrichpräparaten untersucht. Irgendwelche einwandfreie Ergebnisse wurden dabei nicht gewonnen. Im Dunkelfeld beobachtete ich zahlreiche rein weiße, nicht glitzernde, rundliche Körperchen, denen eine spezifische Bedeutung zunächst nicht beigelegt werden kann, zumal es nicht gelungen ist, ihre Beziehungen zu den „Kerneinschlüssen“ nachzuweisen. Die in Eisessigformalin fixierten und nach Löfflers Geißelfärbungsmethode dargestellten Präparate ergaben kein einwandfreies Bild der kleinen, im Dunkelfeld beobachteten Körperchen, die weder die intensive Färbbarkeit noch die scharfe Konturierung zeigten, die wir als Merkmale der Strongyloplasmen des Molluscum, der Variola, der Paravaccine usw. seit Jahren kennen.

Für ein genaueres Studium der „Zk.“ empfiehlt es sich, um den Situs des Gewebes zu erhalten, die Untersuchung im histologischen Schnitt vorzunehmen, zu welchem Zweck kleine Gruppen junger Bläschen-efflorescenzen, von einem Stückchen normaler Haut begrenzt, unter Chloräthylanästhesie, excidiert wurden. Die Angaben dieser Arbeit beziehen sich, sofern nichts anderes bemerkt wird, auf Befunde im Schnitt.

Von den Hautefflorescenzen des Zoster abgesehen, hatte ich bisher keine Gelegenheit, weiteres Material vom Menschen zu untersuchen. In Betracht kommen in allererster Reihe die bekanntlich regelmäßig anschwellenden regionären Lymphdrüsen. Ihre Untersuchung wäre sowohl in cytologischer Hinsicht in der Richtung des Nachweises der „Zosterkörperchen“, als auch experimentell durch Hornhautimpfung des Kaninchens vorzunehmen.

Des weiteren wäre in zukünftigen Untersuchungen nach beiden oben ange deuteten Richtungen auch das Studium des Nervensystems, namentlich der Ganglien bei geeigneten, möglichst früh zur Obduktion gelangenden Fällen aufzunehmen.

Der Zeitpunkt der Untersuchung, daher das Stadium der Hautefflorescenzen, ist für den Nachweis der „Zk.“ von größter Wichtig-



keit. Während in jungen, wenige Tage bestehenden, einen serösen Inhalt aufweisenden Bläschefflorescenzen des Zoster die Zelleinschlüsse sehr zahlreich sind und ihr Nachweis keinerlei Schwierigkeiten unterliegt, sind sie in älteren Stadien, wegen der bereits stark ausgeprägten Zellnekrose und der mächtigen Leukocyteninfiltration der Stachelschicht, nur vereinzelt oder auch gar nicht zu finden. Ich habe schon in der vorläufigen Mitteilung darauf hingewiesen, daß hier die Verhältnisse ähnlich wie bei der Variola liegen, bei der in der zweiten Krankheitswoche wegen der starken Eiterung der Nachweis der Guarnierischen Körper ebenfalls mißlingt.

Bei der Untersuchung der Zosterefflorescenzen habe ich auf Methoden Gewicht gelegt, die einen genauen Einblick in das cytologische Verhalten der Stachelzellen erlauben. Diesbezüglich haben sich Fixation in Sublimatalkohol nach Schaudinn und exakt durchgeführte Giemsa-Färbung besonders bewährt. Gute Resultate liefert auch die Fixation im Carnoyschem Gemisch, während nach Alkoholfixation die Bilder weniger deutlich sind und Formalinfixation in der Regel unbrauchbar ist. Einwandfreie Darstellung der Zelleinschlüsse gelingt auch bei der Doppelfärbung mit Hämalaun-Eosin, ferner bei Färbung nach Pappenheim sowie nach Heidenhain; letztere Methode dient hauptsächlich dazu, feinere Einzelheiten im Bau der Einschlüsse nachzuweisen. Die Giemsa-Färbung wird in gleicher Weise, wie ich sie beim Studium der Molluscum-Strongyloplasmen (dieses Archiv 1911) angegeben habe, angewendet.

Die Zahl der von mir untersuchten Fälle beträgt 10, von denen 7 eingehend histologisch verarbeitet wurden. Der Lokalisation nach handelt es sich um 3 Fälle von Herpes zoster cervicalis, 1 Fall von Zoster brachialis et generalisatus (hier wurde eine „vésicule aberrante“ untersucht), 5 Fälle von Herpes zoster thoracalis und 1 isolierten Herd, in der Glutäalgegend.

In den zur Untersuchung herangezogenen jungen Zosterbläschen zeigen die Stachelzellen ausgesprochene degenerative Veränderungen. Infolge des starken Ödems sind die Zellen vergrößert, länglich oder elliptisch gestaltet oder nach Verlust des Stachelpanzers und Lösung aus dem Zellverband, kugelig abgerundet. Auch die Kerne zeigen morphologische Veränderungen und sind infolge der hydropischen Degeneration ganz hell. Wir unterscheiden am Kern: 1. Die gut gefärbte, in der Regel etwas hyperchromatische, meist auch etwas verdickte und hier und da deformierte, zerknittert aussehende Kernmembran; 2. die Nucleolen, die zwar erhalten, aber verkümmert und an die Peripherie verlagert, häufig sogar der Kernmembran angeschmiegt erscheinen; 3. das Chromatingerüst, das aber fast ganz verschwunden ist. In den derart veränderten Kernen finden wir mit

großer Regelmäßigkeit die „Zosterkörperchen“ in Form kompakter, rundlicher oder ovaler oder selbst leicht unregelmäßig konturierter; jedoch stets scharf begrenzter Gebilde, die sich durch ihre intensive Färbung sehr leicht in den Schnitten nachweisen lassen. Ihre Größe wechselt von ganz kleinen etwa  $2\ \mu$  großen, bis zu solchen, die mehr oder weniger oder nahezu ganz den Kern ausfüllen, also bis zur Kernmembran reichen, bzw. zwischen letzterer und der Peripherie des Einschlußgebildes noch eine schmale helle ungefärbte Zone erkennen lassen. Kleinere Exemplare liegen auf ganz hellem Grund und heben sich daher scharf ab. In der Regel beherbergt der Kern nur ein „Zk.“; manchmal

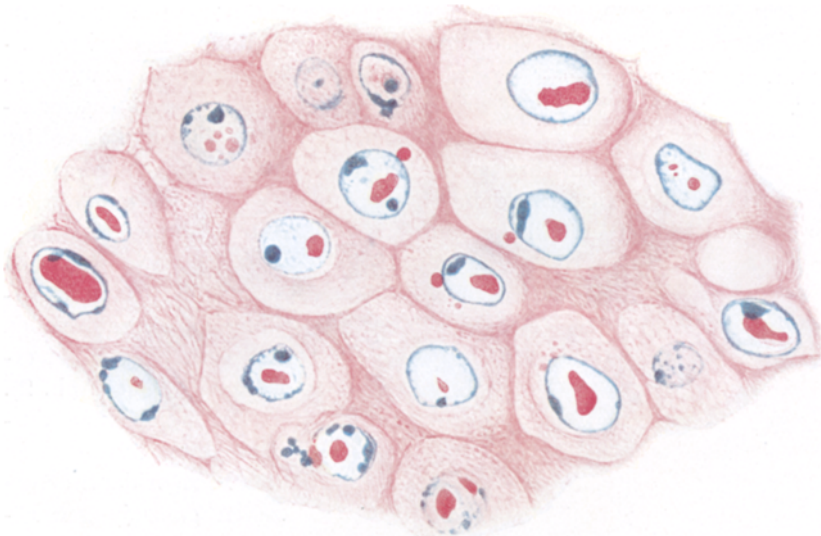


Abb. 1. Sublimatalkoholfixation, Giemsaefärbung. Zeiß' Immersion, Okular 4.

finden sich zwei bis drei kleinere nebeneinander und hier und da hatte ich den Eindruck, daß das „Zk.“ aus der Verschmelzung zahlreicher kleiner, locker aneinanderliegender Anteile hervorgegangen sei. Die wechselnde Form der „Zk.“ weist auf plastische Beschaffenheit namentlich in jungen Stadien der Bläschenefflorescenzen hin, da sie sich häufig weitgehend der Zell- bzw. Kernform anpassen und daher auch in seitlich zusammengedrückten Zellen bzw. Kernen Wurst- oder Zigarrenform zeigen (Abb. 1).

Die „Zk.“ findet man bereits in der Basalzellenschicht ausgebildet, nach oben zu können sie fast jeden Zellkern befallen. In tieferen Zelllagen nur einen Teil des Kernraumes ausfüllend, nehmen sie nach oben meist an Umfang zu und füllen z. B. in der schmalen Epitheldecke des Zosterbläschens den Kern nahezu vollständig aus. Infolge der Störung des gegenseitigen mechanischen Verhaltens zwischen der früher

prall gespannten Kernmembran und dem heranwachsenden „Zk.“ sowie der gleichzeitig einhergehenden hydropischen Kerndegeneration kommt es häufig zu einer unter verschiedenen Bildern sich darstellenden Zerknitterung der Kernmembran.

Die „Zk.“ sind in der Regel kleiner als die Einschlußgebilde bei Molluscum, Geflügelpocke und Paravaccine; dies hängt zweifellos auch mit ihrer Lage im Kern zusammen, wobei ihr Durchmesser den des Kernes nicht überschreiten kann.



Abb. 2. Sublimatalkoholfixation, Färbung nach Heidenhain. Zeiß' 1/12 Immersion. Okular 8.

In den beim Zoster regelmäßig sich vorfindenden mehrkernigen Epithelzellen (siehe den Abschnitt über „Ballonierende Degeneration“) sind „Zk.“ stets nachzuweisen.

Machen die „Zk.“ in ihrer überwiegenden Mehrheit den Eindruck kompakter

Körper, so ist es für ihre später zu gebende Deutung von großer Wichtigkeit und verdient daher besonders hervorgehoben zu werden, daß sie zuweilen in entsprechend differenzierten Heidenhain-Präparaten

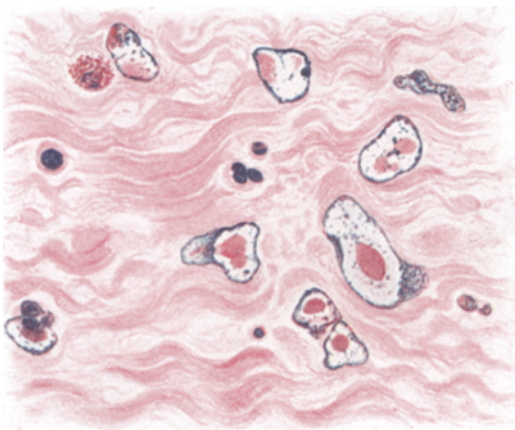


Abb. 3. Carnoyfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 Immersion. Okular 4.

zarter gebaut erschienen und eine Zusammensetzung aus zahlreichen kleinsten Körperchen erkennen ließen (Abb. 2).

Während bisher ausschließlich von den in den Kernen der Stachelzellen ganz junger Efflorescenzen nachgewiesenen „Zk.“ die Rede gewesen ist, möchte ich jetzt auf die spärlichen im Protoplasma der Zellen aufgefundenen kleineren, im übrigen den Kerneinschlußgebilde

den ganz ähnlich sehenden Gebilde hinweisen, die nur in ganz jungen Bläschen angetroffen werden. Sie liegen meist in geringer Entfernung von der Kernmembran. Für die Annahme eines etwaigen Übertrittes oder einer Ausstoßung von Kerneinschlüssen ins Protoplasma der Stachelzellen liefern meine Präparate keinerlei Anhaltspunkte (Abb. 1).

Bei den zahlreichen, von mir in den letzten Jahren studierten „Einschlußkrankheiten“ der Haut (Molluscum, Geflügelpocke, Vaccine-Variola, Paravaccine) wurden die Einschlußgebilde ausschließlich im

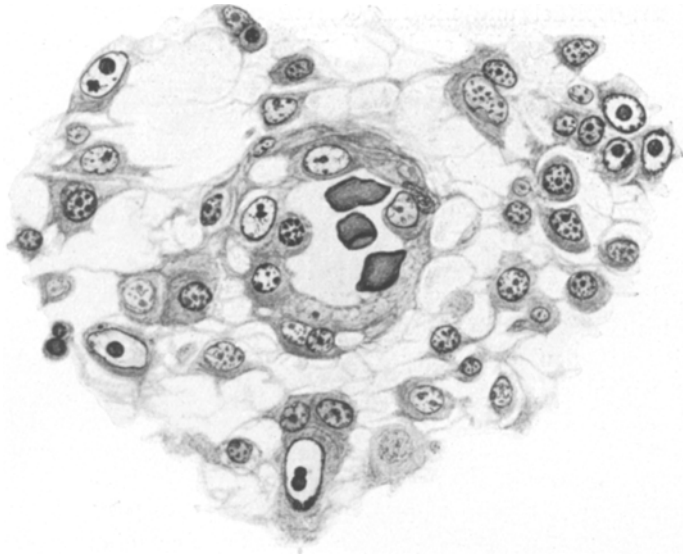


Abb. 4. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 Immersion. Okular 4.

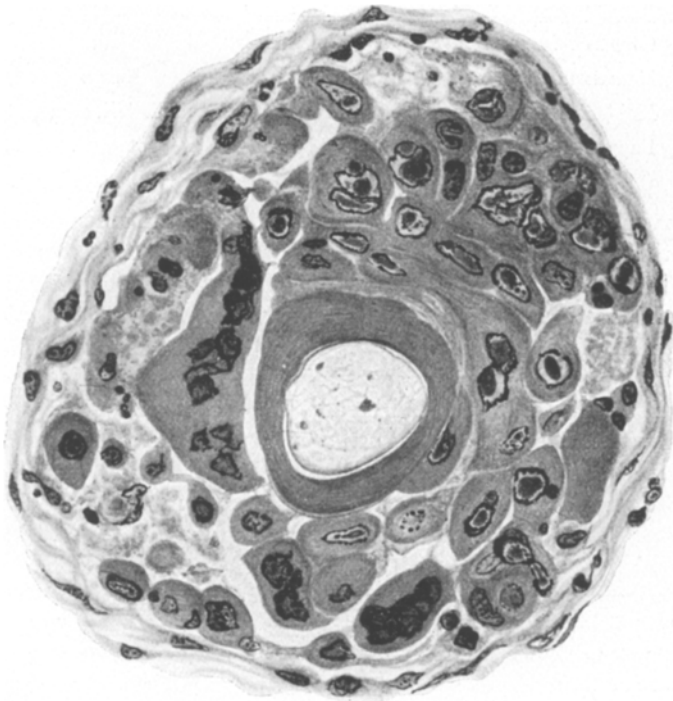


Abb. 5. Carnoyfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 homog. Immersion. Okular 4.

erkrankten Epithel und nie im Corium nachgewiesen. Beim Zoster finde ich Einschlußgebilde auch im Corium, wo sie, spärlicher und kleiner als im Epithel, in den geschwellten, hydropischen Kernen der Bindegewebszellen und der Perithelien, sowie in den Kernen der im perivaskulären Infiltrat sich vorfindenden mehrkernigen Bindegewebszellen liegen (Abb. 3 u. 4). Einmal habe ich ein derartiges Gebilde auch im Kern einer Mastzelle angetroffen und in einem Fall sehr reichlich im gewucherten Follikelepithel (Abb. 5).

In färberischer Hinsicht sei erwähnt, daß die „Zk.“ nach Giemsa hellrot, bei Häkalaun-Eosinfärbung tiefdunkelrot erscheinen; nach Pappenheim (Alkoholfixation) färben sie sich schwachblau bis grün und bei der Heidenhain-Färbung geben sie bei etwas stärkerer Differenzierung den schwarzen Farbenton ab und erscheinen hellgrau bis gelbgrau. Diese Färbemethoden reichen vollkommen aus, um mit Sicherheit die Trennung der Einschlüsse von den Nucleolen vorzunehmen, wovon noch weiter unten die Rede sein wird.

Um diese färberischen Unterschiede besser auszudrücken, führe ich sie nochmals tabellarisch an:

Färbung	Einschlüsse	Nucleolen
Giemsa . . . . .	rot	dunkelblau
Häkalaun-Eosin . .	dunkelrot	blauschwarz
Heidenhain . . . .	gelbgrau	tief dunkelschwarz
Pappenheim . . . .	grün bis blau	rot

Aus dieser kurzen Skizzierung des färberischen Verhaltens der „Zk.“ geht hervor, daß sie amphophil sind, d. h. sie besitzen sowohl Affinität zu sauren als auch zu basischen Farbstoffen und sie verhalten sich daher tinktoriell in ganz gleicher Weise wie zahlreiche andere Zelleinschlüsse, z. B. beim *Molluscum contagiosum*, bei der Variola, Geflügelpocke und Paravaccine.

Die bisher angeführten Momente: die große Zahl der „Zk.“ und ihre innigen Beziehungen zu den Zellkernen, ihr charakteristisches morphologisches und färberisches Verhalten sprechen zweifellos für die Gesetzmäßigkeit des Vorganges. Hier sei auch bemerkt, daß entsprechend der zuerst von Kopytowski, später von Hoffmann und Friboes gemachten Beobachtung keilförmiger Herde, die die „Zk.“ beherrschenden Stachelzellen sich in meinen Präparaten ziemlich scharf von der gesunden Stachelschicht abgrenzen; man gewinnt den Eindruck, daß sich der spezifische Prozeß auf scharf umschriebene Anteile des Epithels beschränkt.

Bevor ich zur Deutung der bisher geschilderten Befunde übergehe, erscheint es mir notwendig, infolge der regelmäßigen Lokalisation der

„Zk.“ in den Zellkernen, die Frage ihrer Beziehungen zu den Nucleolen zu erörtern. Meines Erachtens ist hier die Entscheidung unschwer zu treffen, da bei entsprechender Fixation und Färbung ungemein scharfe Bilder gewonnen werden, die dem histologisch Geschulten die Unterschiede zwischen „Zk.“ und Nucleolen gewissermaßen ad oculos demonstrieren (Abb. 1). Beide Gebilde liegen zwar innerhalb des Kernes nebeneinander, sie sind jedoch voneinander durch Form und Größe und durch ihr geradezu entgegengesetztes Verhalten zu Farbstoffen gekennzeichnet und schließlich auch durch den Umstand, daß, wie ich bereits hervorgehoben habe, es bei den „Zk.“ bei entsprechender Vorbehandlung oft gelingt, einen granulären Bau der Gebilde festzustellen (Abb. 2).

Was das tinktoriell verschiedene Verhalten der „Zk.“ und der Nucleolen betrifft, so verweise ich auf das oben Gesagte (siehe auch Tabelle). Die Annahme, es handle sich bei den „Zk.“ etwa um hypertrophische Nucleolen, muß daher abgelehnt werden. Die Frage der nucleolären Genese der Zelleinschlüsse ist schon zu wiederholten Malen in der Literatur diskutiert worden (bei der Vaccine usw.), von Autoren, die über umfassende Untersuchungsergebnisse verfügen, aber stets abgelehnt worden; ich muß es mir aber, um vom Thema nicht abzuweichen, versagen diese Frage in ihrer allgemeinen Bedeutung zu besprechen.

Beim Zoster habe ich bereits erwähnt, daß die Nucleolen in der Regel verkümmern und an die Kernperipherie verlagert werden, wo sie oft der Kernmembran anhaften oder selbst teilweise über die Kernmembran hinauszuragen scheinen. Eine Ausstoßung der Nucleolen ins Plasma findet aber nicht statt (Abb. 1); ob ein Übertreten von Nucleolen ins Plasma überhaupt ein häufiger Vorgang ist, wird von einem so scharfen Beobachter wie M. Heidenhain im allgemeinen bestritten. Das in der Literatur angeführte Beispiel der Ausstoßung von Nucleolarsubstanzen ins Protoplasma bei den Hautdrüsenzellen von *Piscicola* ist eben als Ausnahme zu deuten, die die allgemeine Regel geradezu bestätigt.

Wenn ich mich nun der Deutung der „Zk.“ zuwende und ihre Ableitung von Nucleolen nach den bisher gemachten Ausführungen wohl als erledigt betrachten kann, so kommen noch folgende Möglichkeiten in Betracht, die mir auch von verschiedener Seite nahegelegt wurden: 1. Kernveränderungen degenerativer Natur; 2. ihre Deutung im Sinne der Chromatolyse (Flemming, Heidenhain) und schließlich 3. die von mir von Anfang an vertretene Deutung der Gebilde im Sinne der Chlamydozoenlehre. Es sollen diese drei Möglichkeiten in aller Kürze erörtert werden. Die Ansicht, als wären die „Zk.“ auf Degeneration der Kerne schlechtweg zurückzuführen, stellt eigentlich eine Verlegenheitsäußerung dar, denn in welche Gruppe der uns bekannten

Degenerationen sollen wir sie einreihen? Gebilde, an denen wir des öfteren einen Bau nachweisen können und deren charakteristische Form und Lagerungsverhältnisse schon bei oberflächlicher Betrachtung der Präparate auffallen, gehören nicht in die Gruppe der banalen degenerativen Zellveränderungen.

Aber auch im Sinne der Chromatolyse, die nach Heidenhain, ohne Rücksicht auf das kernmorphologische Bild, eine spezifische konstante Farbenreaktion des Kernes darstellt, kann man die „Zk.“ unmöglich deuten. Hingegen erscheint es mir außerordentlich nahelegend, die „Zk.“ im Sinne der Chlamydozoenlehre zu deuten, das heißt sie als spezifische Reaktionsprodukte der Zellen (hauptsächlich der Kerne) auf das in ihnen parasitierende lebende Virus aufzufassen. Für diese Ansicht lassen sich zusammenfassend folgende Momente anführen, die nicht so sehr jedes für sich, als vielmehr in ihrer Zusammengehörigkeit, nach dem heutigen Stand des Wissens, mir am ehesten beweisend erscheinen:

1. Die bei vergleichenden Untersuchungen nachweisbaren morphologischen und färberischen Ähnlichkeiten der „Zk.“ mit bereits bekannten Zelleinschlüssen bei Variola und Paravaccine, bei denen die Gebilde zum Teil auch im Kern zu finden sind;

2. ihr gesetzmäßiges Auftreten in großer Zahl, in charakteristischer Form und in strenger Beschränkung auf das erkrankte Gebiet;

3. der bei bestimmter Vorbehandlung mögliche Nachweis des Aufbaues der „Zk.“ aus kleinsten in einer zarteren Grundsubstanz eingebetteten Körperchen;

4. als negatives Moment: die Unmöglichkeit, die „Zk.“ mit hypertrophischen Nucleolen oder mit aus der Pathologie bekannten degenerativen Zellveränderungen zu identifizieren und

5. als wichtiges positives Moment: die allerdings beschränkte Möglichkeit der experimentellen Erzeugung der „Zk.“ durch Überimpfung von Zostermaterial auf die Kaninchencornea, wobei wiederum die gleichen Zellbilder wie in der erkrankten menschlichen Haut auftreten.

Somit gelange ich zur Besprechung der experimentellen Übertragung des Zostervirus auf Versuchstiere. Systematische Untersuchungen über das Verhalten der Kaninchenhornhaut bei Impfung mit Material von Zostreffloreszenzen liegen bisher nicht vor; nur soweit als sich in der letzten Zeit das Interesse dem experimentellen Studium des Virus des fieberhaften Herpes zugewendet hat, wurden auch vereinzelte Impfungen mit Zosterbläscheninhalt ausgeführt (Baum, Kraupa, Salmann), die jedoch negativ ausgefallen sind.

Meine Untersuchungen betreffen 7 Fälle von Herpes zoster, über die ich die Protokolle im kurzen Auszug folgen lasse:

Fall I. Kl. 15. V. 1920. Drei Tage alter Herpes zoster thoracalis sinister. In den Schnitten einer excidierten Bläschengruppe wurde der typische Befund der „Zk.“ erhoben.

Mit in Capillarpipetten aufgefangenem Bläscheninhalt, sowie mit abgetragenen Bläschendecken werden die Hornhäute bei Kaninchen Nr. 5 nach vorausgegangener Anästhesierung mit 10proz. Cocainlösung durch Oberflächenritzung und Einreiben des Materiales geimpft.

Nach 4 Tagen sind an den Impfstellen sehr zarte lineäre Trübungen wahrzunehmen. Nach Entbluten des Tieres werden die Bulbi enucleiert und in Sublimatalkohol fixiert, wobei die Trübungen stärker hervortreten. Anfertigung einer Schnittserie. Entsprechend den Impfritzern zeigt das Hornhautepithel keine Wucherung, hingegen einzelne Riesenepithelzellen; unterhalb der Bowmanschen Membran finden sich daselbst gewucherte und geschwellte Bindegewebszellen (fixe Hornhautkörperchen), keine Leukocyten. Sowohl in den Kernen der Hornhautepithelien als auch der geschwellten Bindegewebszellen sind vereinzelte rundliche, scharf umschriebene und deutlich hervortretende „Einschlüsse“ nachzuweisen.

Fall II. Am. 5. VI. 1920. Herpes zoster cervicalis sinister; mehrere Tage alt. Mikroskopisch nicht untersucht. Impfung von 2 Kaninchen nach der im ersten Fall angewandten Technik.

Nach 4 Tagen sind die Hornhäute des einen Tieres ohne Reaktion geblieben, das zweite zeigt eine intensive, umschriebene Keratitis unter dem Bilde eines leicht vorgewölbten, eitrig getrübbten und daher weißlich erscheinenden Bläschens. Entbluten des Tieres und Enucleation des Bulbus. Histologisch starke Eiterzellenbildung, vorwiegend eosinophile Leukocyten. „Einschlüsse“ konnten nicht aufgefunden werden.

Fall III. Ch. 28. VI. 1920. Herpes zoster cervicalis dexter; wenige Tage alter Fall. Die mikroskopische Untersuchung ergibt den typischen Befund. Geimpft wurden 2 Kaninchencorneae, ferner wird ein mit Herpesmaterial getränkter Seidenfaden durch die Nictitans gezogen und geknüpft.

30. VI. Die Bulbi des einen Tieres reaktionslos; das zweite Tier zeigt auf einer Cornea eine umschriebene, grauweißliche Keratitis. Nictitans mäßig ödematös. Die Keratitis klingt im Laufe der nächsten Tage ab.

Fall IV. Pol. 4. X. 1920. Herpes zoster thoracalis sinister; ganz junger Fall. Es werden reichlich Bläschendecken abgetragen und in entleertem Blaseninhalt im sterilen Mörser fein verrieben. Geimpft wurden Kaninchen 73 und 13, ferner Meerschweinchen 12 und 9.

6. X. Beide Meerschweinchen und Kaninchen 13 negativ; Kaninchen 73 linkerseits ohne Befund, rechterseits Conjunctivitis und deutlich ausgeprägtes, umschriebenes Corneainfiltrat.

7. X. Kaninchen 73 deutlich positiv, die anderen Tiere ohne Befund.

8. X. Kaninchen 73 wird durch Entbluten getötet, der Bulbus enucleiert und in Sublimatalkohol fixiert. Paraffineinbettung, Zerlegung der Blöcke in Serien. Mikroskopischer Befund: Äußerst zahlreiche „Einschlüsse“ im Hornhautepithel.

Gleichzeitig mit der Impfung der Tiere werden 3 Versuchspersonen am rechten Oberarm mit dem Bläscheninhalt des Falles Pol. geimpft. Negatives Ergebnis.

Drei weitere Impfversuche mit Material von älteren Fällen von Herpes zoster (Herpes zoster thoracalis und Herpes zoster femoralis) auf sieben Kaninchen haben zu negativen Resultaten geführt.

Die Ergebnisse der bisher ausgeführten spärlichen Untersuchungen über das Verhalten der Kaninchencornea zur Impfung mit Material von Herpes zoster sind demnach folgende:





Abb. 6. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' Obj. A, Okular 4.

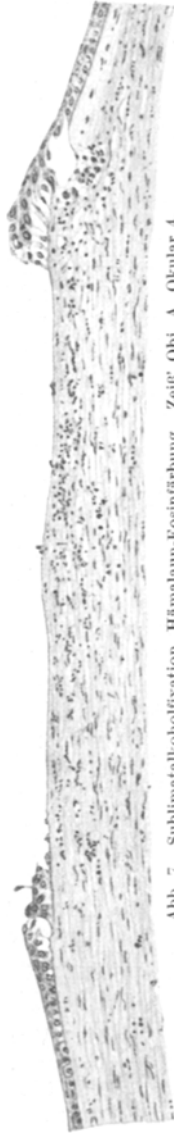


Abb. 7. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' Obj. A, Okular 4.

Die Zahl der untersuchten Fälle beträgt sieben; von den Impfversuchen zeigten drei ein negatives, einer ein in klinischer Hinsicht

schwach positives und drei klinisch einwandfrei positive Ergebnisse. 24 Stunden nach der Impfung war in den positiven Fällen der Bulbus reaktionslos; nach 48 Stunden bestand geringgradige Conjunctivitis und an einer umschriebenen Stelle der Impflinie entwickelte sich eine ziemlich scharf abgegrenzte grauweiße Keratitis, unter dem Bilde einer vorragenden rundlichen eitrig getrübbten Bläschenefflorescenz, die, sich selbst überlassen, in den nächsten Tagen kein weiteres Fortschreiten, auch nicht nach Platzen der Bläschendecke zeigte, vielmehr rasch in Heilung überging. Im Falle I war die makroskopische Hornhautreaktion sehr gering in Form zarter, strichförmiger Trübungen ausgeprägt, die nach dem Verfahren von Paul, in Sublimatalkohol eingelegt, stärker hervortraten.

„Kerneinschlüsse“ wurden im Falle II vermißt, im Falle I sehr spärlich, hingegen im Falle IV außerordentlich reichlich nachgewiesen.

Histologisch ist der Prozeß durch eine ödematöse Durchtränkung der Hornhautepithelien mit Lymphe gekennzeichnet, wobei es durch Abhebung des ganzen Epithellagers von der Bowmanschen Membran an umschriebenen Stellen zur Bildung miliarer Bläschen kommt (Abb. 6). In den Schnitten

findet sich die Bläschendecke erhalten oder es entstehen nach Platzen derselben Hornhauterosionen, die mäßige leukocytaire Infiltration aufweisen und an den Rändern von abgehobenen und oft überhängenden



Abb. 8. Gleiche Fixation und Färbung. Obj. C, Okular 4.

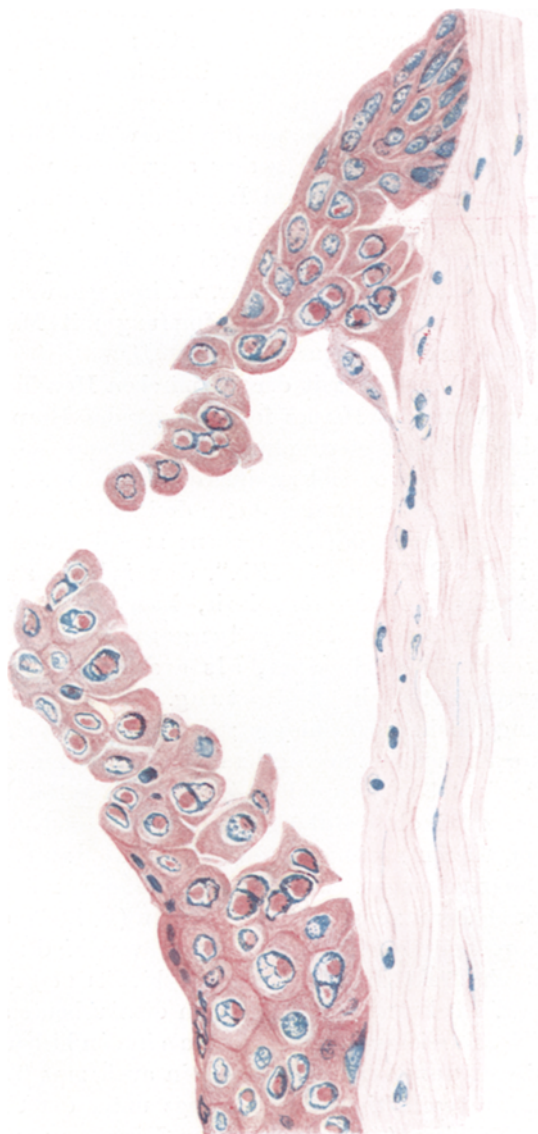


Abb. 9. Sublimatalkoholfixation, Giemsa-Färbung. 1/12 homog. Immersion, Okular 4.

Resten der Bläschendecken begrenzt werden (Abb. 7). Bemerkenswerterweise fanden sich in den zahlreich untersuchten Schnitten des Falles IV nebeneinander verschiedene Entwicklungsstadien der einschluß-

führenden Keratitis deutlichst ausgeprägt, die auf zeitliche Differenzen in der Reaktion des Gewebes auf das eingepfimte Zostermaterial schließen lassen könnten. Die „Einschlüsse“ fanden sich in enormen Mengen nur in den Kernen der Hornhautepithelien innerhalb der histologisch veränderten Anteile der Cornea vor und zeigten vollkommen morphologische und färberische Übereinstimmung mit den in menschlichen Hautefflorescenzen nachgewiesenen „Zosterkörperchen“ (Abb. 8 u. 9).

Im Falle I, in dem, wie bereits erwähnt, die klinische und histologische Gewebsreaktion sehr gering ausgebildet war, sind „Kerneinschlüsse“ in geringer Zahl, auf die Impfstellen beschränkt, beobachtet worden.

Die „ballonierende Degeneration“ der Epithelien kommt nach Impfung von Zostermaterial verhältnismäßig selten zur klassischen Ausbildung, während wir ihr, wie in einem weiteren Abschnitt der Arbeit gezeigt werden soll, nach Impfung mit Material von Genitalherpes ausnahmslos begegnen.

Im Vergleich mit der stürmischen Hornhautreaktion nach Impfung von Virus des Herpes febrilis oder des Herpes genitalis tritt die Reaktion bei Zosterimpfung makro- und mikroskopisch viel weniger deutlich hervor und zweifellos müssen diese Differenzen auf ungleiche Aviditäten der Erreger dieser drei Infektionskrankheiten zu den Hornhautepithelien des Kaninchens zurückgeführt werden. Der cytologische Befund der „Zk.“, den ich an zwei Fällen an der Kaninchenhornhaut erhob, kann jedoch, meines Erachtens, nur im Sinne einer gelungenen Virusübertragung gedeutet werden und besitzt, als erster dieser Art von Versuchen, grundsätzliche Bedeutung. Natürlich sind diese Versuche noch lange nicht abgeschlossen; die näheren Modalitäten für die Haftung des Virus wären noch genauer zu erforschen. Bisher hatte ich den Eindruck, daß es notwendig sei, um positive Resultate zu erzielen, Material ganz frischer Efflorescenzen zu verwenden und eine größere Anzahl von Tieren zu impfen, da nur ein Teil zu reagieren scheint. Weitere Untersuchungen werden auch lehren müssen, ob nicht vielleicht durch Benützung anderer Tierarten (an Stelle des, wie es scheint, wenig empfänglichen Kaninchens) und verschiedener Impfmethoden, z. B. durch direkte Impfung in den Ischiadicus oder ins Ganglion interspinale bzw. Rückenmark oder Gehirn die Ausbeute an positiven Ergebnissen sich zahlreicher gestalten wird als in den bisherigen, größtenteils orientierenden Versuchen. Ich bin auch zum Teil mit derlei Untersuchungen beschäftigt, die allerdings unter der Ungunst der jetzigen Zeitverhältnisse (Schwierigkeit der Erlangung zweckentsprechenden Tiermaterials) leiden und auch des Umstandes wegen, daß die in Frage stehende Affektion nur zeitweilig zur Beobachtung gelangt, nur langsam werden fortschreiten können.

## Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes genitalis.

Im Anschluß an die bei der Untersuchung einer Reihe typischer Zosterfälle gewonnenen positiven Befunde war es naheliegend, mit derselben Arbeitsmethode und Technik auch die ätiologische Erforschung des Genitalherpes in Angriff zu nehmen. Nicht allein die in der Literatur über diese Frage bestehende Unklarheit mußte derlei Studien anregen, sondern des weiteren die Erwartung, bei den in nosologischer Hinsicht bestehenden verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Herpes zoster und Herpes genitalis, auch bei letzterem durch eine genaue cytologische Untersuchung der erkrankten Retezellen Aufschlüsse über das Wesen des Genitalherpes zu erlangen.

Schon aus den Untersuchungen von Unna und nachher von Kopytowski geht hervor, daß die Stachelzellen in besonderer Weise erkranken, und beide Autoren vermuten eine parasitäre Ätiologie des Genitalherpes, ohne allerdings bei ihren histologischen Untersuchungen zu einem diesbezüglich verwertbaren Befund gelangt zu sein. Unna weist bei der Schilderung der ballonierenden Degeneration der Stachelzellen des Genitalherpes auf Kernveränderungen hin, deren scharf charakterisierte Form, die ich hier besprechen werde, er jedoch unerwähnt läßt. Kopytowski, der einzige Autor, der sich, nach Unna, eingehend mit der Histologie des Genitalherpes beschäftigt hat, deutet die Kernveränderungen ausdrücklich als Degeneration. Er schreibt: „Das Chromatin der Kerne wird desorganisiert“ und was er darunter versteht, geht aus einer weiteren Äußerung (Fußnote) hervor: „Das Resultat dieser regressiven Metamorphose in den Kernen der Epithelzellen ist analog den von Janowski in den Eiterzellen des alten Eiters beschriebenen“ (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**. 1895). Die Lektüre der Arbeit Janowskis ergibt aber nach gar keiner Richtung hin irgendwelche mit unseren Angaben vergleichbare Befunde. Auch die der Arbeit Kopytowskis beigegebenen Tafeln (namentlich Tafel 21) zeigen nichts, das mit meinen Befunden übereinstimmte. Die bisherigen Untersuchungen hatten demnach nicht vermocht, uns Aufschlüsse über die Geheimnisse der Zellvorgänge zu verschaffen; die Lehre von der Ätiologie des Genitalherpes blieb auch weiterhin mit einigen Schlagworten abgetan und aus den letzten Jahren fehlen überhaupt ätiologische Untersuchungen über Genitalherpes.

Bei meinen Untersuchungen bin ich zunächst von konstant nachweisbaren Veränderungen der Kerne der Stachelzellen ausgegangen, wobei die gleiche Technik der Fixation und Färbung wie im ersten Teil dieser Arbeit zur Anwendung gelangte. Die zur Untersuchung herangezogenen Efflorescenzen des Genitalherpes waren meist ein- bis zweimal stecknadelkopfgroß und möglichst jung (2—3 Tage alt); sie zeigten intakte

Blasendecke und serösen oder serös-eitrigen Inhalt. Ihr Sitz waren die großen Labien oder die Genitocruralfalte. Banale Keime (Staphylokokken und Stäbchen, wahrscheinlich Pseudodiphtheriebacillen), die in der Genitalgegend reichlich angetroffen werden, waren in einzelnen Fällen, oft in dichter Lagerung, von außen dem Stratum corneum aufgelagert und ließen sich färberisch leicht darstellen; wegen der intakten Blasendecke ist es jedoch in keinem der untersuchten Fälle zu ihrer Verschleppung ins Bläscheninnere gekommen, das sich vielmehr stets bakterienfrei erwies.

Bei eingehender Untersuchung ließen sich in sämtlichen Fällen von Genitalherpes unschwer folgende typische Veränderungen nachweisen (wobei von der Schilderung des histologischen Substrates des Genitalherpes Abstand genommen wird): die Stachelzellen hängen zum Teil noch zusammen, zum Teil sind sie infolge des starken Ödems aus dem Verband gelöst und erscheinen vergrößert, rundlich, länglich oder elliptisch; dazwischen begegnen wir sowohl einzelnen, als auch in Schwärmen angeordneten Leukocyten, die bekanntlich sehr frühzeitig die Stachelschicht überschwemmen. In den meisten der derart veränderten Stachelzellen — und zwar sowohl am Boden, als auch in den seitlichen Begrenzungen, nicht aber in der schmalen Decke der Bläschen-efflorescenz — sind folgende cytologische Einzelheiten wahrzunehmen: Die Kernmembran ist deutlich erhalten, zeigt oft mäßige Hyperchromatose und ist mehr oder weniger deformiert, wie zerknittert; die Nucleolen sind stets verkümmert, meist der Kernwand angeschmiegt, nirgends finden sich ausgestoßene, bzw. im Protoplasma liegende Nucleolen; das Chromatingerüst der Kerne ist in der Regel zugrunde gegangen oder nur mehr in Resten zu sehen und der Kernraum erscheint hell, hydropisch. Innerhalb dieses Raumes finden wir kompakte, scharf begrenzte Gebilde, entweder kleinere, die bloß einen Teil des Kernraumes einnehmen, oder häufig größere, die diesen Raum nahezu ganz ausfüllen, so daß ihre Trennung von der Kernmembran Schwierigkeiten machen kann, wobei es aber doch vielfach gelingt eine schmale, helle Zone zwischen peripherer Begrenzung des Gebildes und Kernmembran wahrzunehmen (Abb. 10). Sie zeigen große Ähnlichkeit mit den „Zosterkörperchen“ und weisen die gleichen tinktoriellen Merkmale auf, scheinen aber im Gegensatz zu den sehr plastischen „Zk.“ eine mehr starre Beschaffenheit zu besitzen. Diese in den Kernen der erkrankten Stachelzellen liegenden Gebilde, denen ich auf Grund der weiter unten folgenden Ausführungen die Bedeutung von „Kerneinschlüssen“ beilege und sie als „ $\beta$ -Herpeskörperchen“ oder kürzer als „ $\beta$ -Körperchen“ bezeichne, erscheinen nicht immer homogen; es läßt sich zuweilen, namentlich bei entsprechender Differenzierung nach Heidenhainfärbung ein körniger Aufbau der „ $\beta$ -Körperchen“ nachweisen, wobei man den Eindruck

gewinnt, daß die kleineren, das Gebilde zusammensetzenden Körperchen in einer Grundsubstanz von zarterem Bau eingebettet liegen.

Die Zahl der „ $\beta$ -Körperchen“ ist in jungen Efflorescenzen beträchtlich; sie liegen auch in den Kernen der ballonierten Epithelien (siehe weiter unten über „ballonierende Degeneration“) und ferner auch in den Kernen der isolierten Epithelzellen innerhalb des das Bläschenlumen erfüllenden serös-eitrigen Exsudates. Im Protoplasma der Stachelzellen gelangen diese Körper nicht zur Ausbildung. In den oberflächlichsten Schichten des Corium sind sie, meist in spärlicher Zahl, in den hellen ödematösen Kernen geschwelter Bindegewebszellen anzutreffen.

Ähnlich wie bei der Besprechung der „Zk.“ muß auch hier ganz besonders hervorgehoben werden, daß eine Verwechslung der „ $\beta$ -Körperchen“ etwa mit hypertrophischen Nucleolen oder gar ihre Ableitung von solchen vollkommen ausgeschlossen ist. Die zwischen „Kerneinschlüssen“ und Nucleolen leicht nachweis-

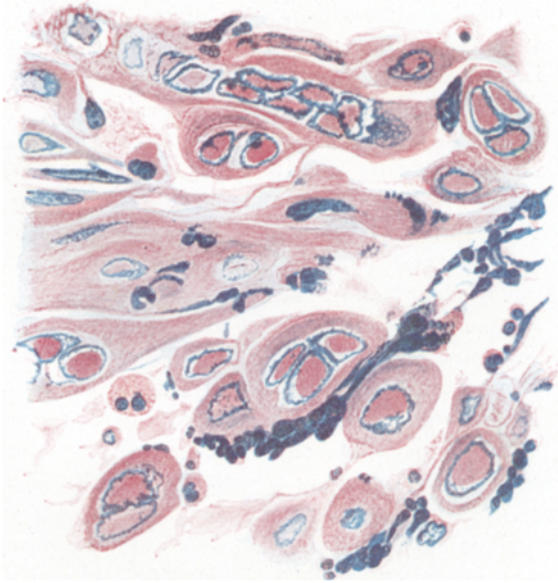


Abb. 10. Sublimatalkoholfixation, Giemsaefärbung.  
Zeiß 1/12 Immersion. Okular 4.

baren morphologischen, färberischen, zelltopographischen und strukturellen Differenzen wurden bereits sehr eingehend bei der Beschreibung der „Zk.“ besprochen und, um Wiederholungen zu vermeiden, sei nachdrücklich auf die dort gemachten Auseinandersetzungen verwiesen<sup>1)</sup>.

Ähnlich wie bei der Deutung der „Zk.“ entstand auch hier die Frage: „Haben wir in den „ $\beta$ -Körperchen“ zwar in cytologischer Hinsicht nicht uninteressante Befunde zu betrachten, denen jedoch im übrigen keine

<sup>1)</sup> In meinen sämtlichen Untersuchungen über die Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis) habe ich Kerneinschlüsse beim Menschen und beim Kaninchen nur in Epithelien und Bindegewebszellen, nie in Leukocyten nachgewiesen. Wenn daher O. Sachs in einer kurzen Diskussionsbemerkung zu meinem Vortrag (November 1920) glaubt, „Einschlüsse“ im Protoplasma von Leukocyten bei Herpes zoster beobachtet zu haben, so geht daraus hervor, daß er nicht das gesehen hat, was ich als charakteristisch für die Herpesgruppe beschrieben habe und ich lehne daher die Identifizierung der Befunde ab.

weitere ätiologische Bedeutung für den Genitalherpes zukommt, oder liegen hier Gebilde vor, die in ätiologischer Hinsicht besonderes Interesse verdienen, weil sie uns gestatten, Einblick in die Geheimnisse der Zellvorgänge zu nehmen und den Weg zu verfolgen, den das Virus des Genitalherpes einschlägt? Die „Zk.“ hatte ich im Sinne der Chlamydozoenlehre als „Kerneinschlüsse“ gedeutet und sie bereits genauer studierten Einschlußgebilden namentlich bei Variola (Bosc, Councilman, Magrath und Brinkerhoff) und Paravaccine (Lipschütz) an die Seite gestellt. Es war daher beim weiteren Studium der „ $\beta$ -Körperchen“ naheliegend, festzustellen ob es möglich ist, ihr Auftreten in gesetzmäßiger Weise in der mit Material von Genitalherpes zu impfenden Kaninchenhornhaut, die seit Gnarnieri das klassische Studienobjekt für Chlamydozoeneinschlüsse darstellt, zu verfolgen? Über die Impfbarkeit des Genitalherpes auf die Kaninchenhornhaut lag zur Zeit, als meine Untersuchungen schon im Gange waren, bloß eine kurze Mitteilung von Baum vor, der bei der Prüfung einer Reihe von Fällen von Herpes simplex auch zwei Fälle von Genitalherpes (Nr. 2 und Nr. 8 seiner Fälle) erwähnt, die er mit positivem Erfolg hatte übertragen können. In seiner kurzen Mitteilung legt Baum keinen Wert auf die experimentelle Trennung des Herpes genitalis vom Herpes febrilis, da er auch in seinen Schlußfolgerungen sämtliche untersuchten Fälle als „Herpes simplex“ zusammenfaßt und er trennt daher auch nicht die klinisch meist verschiedenartigen Bilder der in beiden Fällen (nach Impfung von Herpes febrilis oder genitalis) auftretenden Keratitiden. Histologische Untersuchungen fehlen beim genannten Autor gänzlich und daher auch jeder Hinweis auf etwaige cytologische Befunde. Es war aus allen diesen Gründen für meine Untersuchungen notwendig, von neuem die Frage der experimentellen Keratitis beim Kaninchen nach Impfung mit Material von Herpes genitalis aufzugreifen, wobei bezüglich der Technik der Impfung, Fixation, Einbettung und Färbung der Hornhaut in jeder Hinsicht auf das im ersten Abschnitt dieser Arbeit Gesagte verwiesen werden kann.

Im Gegensatz zu dem meist refraktären Verhalten der Kaninchenhornhaut bei Impfung mit Material von Herpes zoster habe ich keinen einzigen Mißerfolg bisher bei der Impfung mit Material von Genitalherpes — bis auf einen unsicheren Fall — gehabt; die Impfung geht demnach fast in 100% der Fälle an. Bisher habe ich in 9 Versuchen auf 15 Kaninchen geimpft. Die dabei wahrgenommenen klinischen Veränderungen müssen im ganzen als typisch bezeichnet werden, wobei gewisse Abweichungen vielleicht im verschiedenen Virulenzgrad des Impfstoffes ihre Erklärung finden könnten. 24 Stunden nach der Impfung erscheint die Cornea bei Betrachtung mit freiem Auge nahezu unverändert; das Auge ist nicht injiziert, Conjunctivitis ist in der Regel

nicht vorhanden und die Impfritzen machen bloß den Eindruck rein traumatischer Läsionen. Nach 48 Stunden zeigen sich die Impfstellen bereits verdickt und macht sich Conjunctivitis im geringen Grade bemerkbar. In der Mehrzahl der Fälle kommt es am 3. Tag nach der Impfung zur Acme des Prozesses: die Augenlider sind durch eitriges Sekret verklebt und beim Öffnen des Lidsackes fließt Eiter ab, es besteht eine sehr ausgesprochene Conjunctivitis. Die Impfstellen auf der Hornhaut bieten folgendes recht charakteristisches Bild: entsprechend den in unseren Impfversuchen parallel zueinander geführten Impfstrichen findet man grauweiß infiltrierte Stellen, die etwas eleviert sind und sich allmählich in das normale Hornhautgewebe verlieren. Es finden sich kleinste, mit klarem Inhalt gefüllte Bläschen, die entweder an diesem Tag (3. Tag) noch erhalten bleiben oder platzen, wodurch kleine Hornhauterosionen entstehen. Um alle diese Veränderungen genau wahrnehmen zu können, empfiehlt es sich, nach dem Verfahren von Paul, den Bulbus zu enucleieren (wobei, um jede Blutbeimengung zu vermeiden, die Tiere vorher nicht durch Nackenschlag, sondern durch Entbluten aus den Karotiden getötet werden müssen) und für ganz kurze Zeit ( $\frac{1}{2}$ —1 Minute) in Sublimatalkohol zu legen und auf einem dunklen Untergrund zu beobachten. Dabei treten die bisher geschilderten Einzelheiten sehr deutlich hervor und läßt sich ein weiteres Merkmal feststellen, das meines Erachtens ungemein typisch ist und daher oft schon makroskopisch die Diagnose des geimpften Materiales zu stellen gestattet. Durch rasche Konfluenz der Bläschen und Platzen ihrer Decken, treten nämlich sehr häufig mehr oder weniger zierliche, unregelmäßig polycyclisch begrenzte Hornhauterosionen auf, die entsprechend der Impflinie einen größeren Längendurchmesser besitzen oder nach allen Richtungen ungefähr gleichweit reichen; sie werden von grauweiß infiltrierte und leicht elevierten Rändern eingerahmt. Wie schon an dieser Stelle erwähnt werden muß, ist dieses Bild verschieden von der durch Impfung mit Material von Herpes zoster oder Herpes febrilis erzeugten Keratitis und ich werde in einem weiteren Abschnitt dieser Arbeit auf diese in klinischer und in histologischer Hinsicht bestehenden Differenzen noch ausführlich eingehen.

Am 4. Tage nach der Impfung ist meist die Acme überschritten und eine weitere Zunahme der Erosion findet nur selten statt. Die Abheilung erfolgt allmählich in den nächsten 8—10 Tagen, in einzelnen Fällen mit Hinterlassung von noch viele Wochen bestehenden Narben. Conjunctivitis mäßigen Grades ist in der zweiten Woche meist noch vorhanden. Durchbruch der Hornhaut und Irisprolaps habe ich bei Impfung von Material von Herpes genitalis nicht beobachtet.

In einigen Fällen gestaltete sich der Verlauf nur insofern abweichend, als am 3. Tage nach der Impfung an Stelle der Erosion ein ausgespro-



chenes grauweißes, leicht eleviertes und ziemlich breites Infiltrat zu sehen war, das bei Untersuchung in Sublimatalkohol (nach Paul) fast undurchsichtig war und sich allmählich in das normale Hornhautgewebe verlor. Es wird Aufgabe weiterer Beobachtungen sein müssen, diese klinischen Unterschiede aufzuklären.

Gleichzeitig mit den Versuchen der cornealen Übertragung des Genitalherpes habe ich in mehreren Fällen auf der Nictitans, nach vorsichtiger Skarifikation derselben, Infektionsversuche vorgenommen. Technisch geht man so vor, daß man mit einer Schieberpinzette den freien Rand der Nictitans festklemmt und letztere derart ganz nach außen umlegt, daß ihre innere Fläche frei zutage liegt und der Impfung vollkommen zugänglich wird.

Das Scarifizieren der Nickhaut muß sehr vorsichtig vorgenommen werden, um Blutung derselben zu vermeiden. Das Ergebnis gestaltete sich in der Mehrzahl der Fälle folgendermaßen: nach 24 Stunden ist eine mäßige Schwellung der Impfstelle zu sehen, die am nächsten Tage zunimmt und am 3. Tage eine sehr zart ausgeprägte, leicht geblich erscheinende, unregelmäßig landkartenförmig begrenzte Erosion aufweist. Im Schnitt war im Randepithel der Erosion der mikroskopische Befund wie in der geimpften Cornea (siehe weiter unten!), jedoch in geringerer Zahl nachzuweisen. Einen besonderen Vorteil gegenüber der Impfung auf die Cornea bietet aber die auf die Nictitans nicht, da bei letzterer infolge der starken Blutgefäßversorgung die histologischen Verhältnisse sich viel komplizierter gestalten. Ich habe diese Versuchsergebnisse hier nur der Vollständigkeit halber mitgeteilt und weil sie zeigen, daß neben der Cornea — wie bereits erwähnt, seit Guarnieri dem bevorzugten Studienobjekt für Einschlußkrankheiten — unter Umständen auch die Nictitans herangezogen werden könnte. Beachtung verdient dies auch aus dem Grund, weil beispielsweise von mir vorgenommene Impfversuche mit Material von Genitalherpes auf die rasierte Haut am Kaninchenohr ergebnislos verlaufen sind. Vielleicht bietet die Nictitansimpfung Vorteile bei experimentellen Arbeiten mit Spirochäten (Syphilis, Plaut-Vincentischer Angina, Balanitis usw.) oder Ducreyschen Bacillen, worüber ich demnächst Untersuchungen vorzunehmen gedenke.

Im histologischen Bild der Keratitis herpetica steht die Überflutung des erkrankten Gewebes mit Lymphe im Vordergrund der objektiv nachweisbaren Veränderungen; sie bedingt die umschriebene, bläschenförmige Abhebung des Epithels und führt zur ödematösen Durchtränkung der Epithelzellen (Abb. 11). Letztere werden aus dem Zellverband gelöst und nehmen nach Verlust ihrer Wabenform rundliche oder längliche Formen an. Dabei werden die Zellagen schichtweise abgetragen. Diese Vorgänge bringen es mit sich, daß wir im histologischen

Präparat der Keratitis herpetica nach Impfung mit Material von Genitalherpes einer Reihe von Merkmalen immer wieder begegnen, die dem Bild ein recht charakteristisches Gepräge verleihen. Auf der Acme der Entwicklung, am 3. Tage nach der Impfung, findet man im Schnitt verschiedengroße Erosionen der Hornhaut, die unvermittelt von noch fest der B o w m a n s c h e n Membran anhaftenden Epithelien begrenzt erscheinen. Verfolgt man das normale Epithel gegen die bereits ausgeprägte Erosion hin, so findet man, daß es allmählich schmaler wird, indem die



Abb. 11. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Reicherts Obj. III, Okular 4.

oberflächlichen Zellagen fehlen. Infolge der schichtweise erfolgenden Abtragung der Epithellagen ist dann meist nur ein ein- bis zweireihiges Epithel zu sehen; hier und da begegnet man innerhalb der Erosion vereinzelt, abgerundeten, kugelig erscheinenden Epithelzellen, die, vollkommen isoliert, noch auf der B o w m a n s c h e n Membran sitzen (Abb. 12).



Abb. 12. Gleiche Fixation und Färbung. Reicherts Obj. III, Okular 4.

Unterhalb letzterer findet sich im Bereich der Erosion eine mäßige leukocytaire Infiltration, Ödem des Bindegewebes, eosinophile Leukocyten und ausgesprochene Schwellung der „fixen Hornhautkörperchen“, auf die ich noch ausführlich eingehen werde.

Das wichtigste, für die Deutung der „ $\beta$ -Körperchen“ uns hier interessierende Moment erblicke ich jedoch in dem Nachweis der „Kerneinschlüsse“ (Abb. 13), die in sämtlichen Fällen von Keratitis herpetica nach Impfung mit Material von Genitalherpes in großer Zahl und in vollkommen gleicher Ausbildung wie im Ausgangsmaterial der menschlichen Haut-efflorescenzen zu finden waren, und zwar mit einer Regelmäßigkeit und Sicherheit, die ganz an das Auftreten der Guarnierischen Körper nach Impfung der Kaninchenhornhaut mit Vaccinevirus erinnert. Nach meinen bisherigen Untersuchungen stellen die „ $\beta$ -Körperchen“ im Epithel der Kaninchenhornhaut auch das vorzüglichste Material

für das Studium der „Kerneinschlüsse“ überhaupt dar und jeder, der sich mit der Frage der Entstehung und Bedeutung dieser Gebilde wird beschäftigen wollen, wird immer wieder mit Vorteil auf dieses ausgezeichnete experimentelle Untersuchungsobjekt zurückgreifen.

Auch in rein histologischer Hinsicht liefern die Befunde bei der Keratitis herpetica des Kaninchens sehr beachtenswertes Material und sind weiterhin maßgebend für das Verständnis der Biologie des Virus des Genitalherpes. So sei zunächst angeführt, daß mir hier zum erstenmal

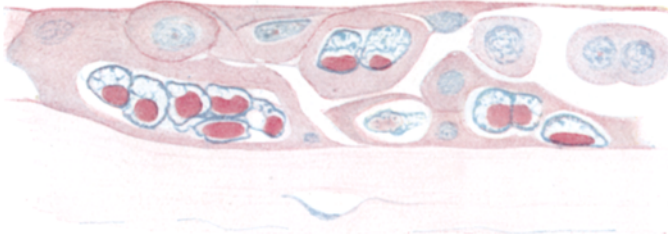


Abb. 13. Sublimatalkoholfixation, Giemsaefärbung. Zeiß' 1/12 Immersion, Okular 4.

einwandfrei der Nachweis der „ballonierenden Degeneration“ der Epithelzellen in der Kaninchencornea gelungen ist (Abb. 13), auf die weiter unten in einem eigenen Kapitel eingegangen werden soll.

Ferner stoßen wir hier auf ein mikroskopisches Detail, das auf die spezifischen Beziehungen des Herpes virus zu den Kernen des erkrankten Gewebes hinweist, denn wir finden die „Kerneinschlüsse“ nicht nur im Epithel der Kaninchenhornhaut, sondern auch in den Kernen der Bindegewebszellen im Hornhautstroma, in den sog. „fixen Hornhautkörperchen“.

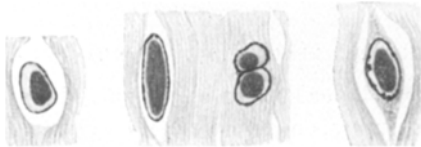


Abb. 14. Gleiche Fixation und Färbung. Zeiß' 1/12 Immersion, Okular 4.

Diese unter normalen Verhältnissen ganz unscheinbar aussehenden Zellen schwellen ganz bedeutend an und zeigen einen stark vakuolisierten großen Kern mit mäßiger Kernwandhyperchromatose und innerhalb der Kernvakuole einen wohlausgebildeten mächtigen „Kerneinschluß“. Je nach der Schnittrichtung erscheint letzterer rundlich, länglich, zigarren- oder wurstförmig. In einer der Figuren ist ein „fixes Hornhautkörperchen“ im Querschnitt im Stadium der Amitose getroffen; man erkennt die Kernmembranscheidewand und innerhalb der zwei Kerne in den Vakuolen liegende „Kerneinschlüsse“ („ $\beta$ -Körperchen“) (Abb. 14). Alle diese bei entsprechender Technik unschwer nachzuweisenden Einzelheiten sprechen für den nucleotropen Charakter des Virus des Genitalherpes.

Die „ $\beta$ -Körperchen“ ließen sich in der Kaninchencornea nicht nur nach Impfung mit menschlichem Material, sondern auch nach

Impfung von Tier zu Tier, also in Passagen nachweisen (bisher in 4 Passagen).

Auf Grund sämtlicher bisher mitgeteilter mikroskopischer und tier-experimenteller Ergebnisse der Untersuchungen über Genitalherpes glaube ich daher die in den Zellkernen gesetzmäßig zur Ausbildung gelangenden „ $\beta$ -Körperchen“ als Zelleinschlüsse im Sinne der Chlamydozoenlehre deuten zu dürfen, das heißt, sie als Reaktionsprodukte der Zelle, oder in diesem Falle genauer ausgedrückt, des Kernes auf das Virus des Genitalherpes aufzufassen. Das Virus selbst ist in seiner Morphe nur schwer und höchstwahrscheinlich nur mit Hilfe besonderer technischer Kunstgriffe darzustellen; es dürfte sich um in die Klasse der Strongyloplasmen gehörende Erreger handeln, aus deren Masse der „Einschluß“ aufgebaut wäre, worüber jedoch noch weitere eingehende Untersuchungen notwendig sind. —

Die bisherigen Untersuchungen sprechen meines Erachtens für die infektiöse Ätiologie des Genitalherpes, da wir mikroskopische und tier-experimentelle Ergebnisse, wie sie hier beschrieben worden sind, eben nur bei Infektionskrankheiten für möglich erachten. Um aber diese Annahme über die Ätiologie des Genitalherpes mit Sicherheit zu begründen, erschien es mir notwendig, den Kreis der Untersuchungen nicht allein auf mikroskopische und tierexperimentelle Befunde zu beschränken, sondern einen Schritt weiter zu gehen und experimentell durch Impfung am Menschen die Richtigkeit der gemachten Annahme zu erhärten.

In der Literatur liegen spärliche Mitteilungen über derartige Impfversuche von älteren französischen Autoren vor, die mir leider nicht im Original zugänglich waren und die ich daher nach dem Artikel von du Castel in der „Pratique dermatologique“ anführe. Die Versuche rühren von Vidal, Douard de Bordeaux und Bureau her, sie werden jedoch von Fournier stark angezweifelt und haben späterhin keine Beachtung gefunden. In der deutschen Literatur werden derartige experimentelle Untersuchungen über Genitalherpes nirgends erwähnt.

Meine Untersuchungen wurden an 31 Personen in 7 Versuchen ausgeführt. Das Impfmateriel rührte von syphilitischen oder nicht-syphilitischen Personen her, zur Impfung wurden jedoch begreiflicher-weise nur an (meist latenter) Syphilis leidende Kranke herangezogen.

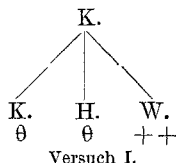
Ich lasse nun die Protokolle der vorgenommenen Versuche folgen und werde anschließend eine Reihe ergänzender Bemerkungen hinzufügen.

Erster Versuch. 26. VIII. 1920. Von Pat. K., die an Herpes der Vaginalportion leidet und eine reichliche Aussaat meist eitrig getrübler Bläschen am äußeren Genitale aufweist, wird mit der Lanzette eine geringe Menge des Bläscheninhaltes entnommen und durch schräges (fast tangentiales) Einstechen derselben in die Haut der Versuchspersonen die Impfung an 2 Stellen an der Innenfläche

des oberen Drittels des rechten Oberschenkels ausgeführt. Dabei wird die Lanzette, nach erfolgtem Einstechen um die Längsachse gedreht und das Impfmateriale in der kleinen Hauttasche abgestreift. Die geringe Hautverletzung erhält keinerlei Deckmittel oder Verband. Geimpft wurden 3 Personen und zwar K., von der das Material stammte, ferner H. und W.

Nach 24 Stunden, 27. VIII., wurde notiert:

- bei K. traumatischer Reiz,
- bei H. traumatischer Reiz,
- bei W. fraglich positives Ergebnis.



Nach weiteren 24 Stunden, am 28. VIII.:

K. und H. zeigen abheilende traumatische Hautverletzungen; bei W.: an einer der Impfstellen ist ein über stecknadelkopfgroßes Bläschen aufgetreten, an der zweiten Impfstelle sind zwei dicht aneinanderstoßende, von deutlich geröteten Höfen umgebene Bläschen zu sehen. Die Blasendecke ist nicht prall gespannt, der geringe Inhalt der Effloreszenzen scheint grauweißlich durch. Pat. klagt über geringes Jucken an den Impfstellen. Die Inguinal- und Subinguinaldrüsen sind auf Druck nicht schmerzhaft.

Am 29. VIII. zeigt W. folgenden Befund: Die Bläschen sind heute doppelt so groß als gestern, springen halbkugelförmig vor und zeigen eine stark gerötete Area. Die Bläschendecke etwas gespannter als gestern. Es besteht geringes Juckgefühl; keine Drüsenanschwellung.

Am 30. VIII. waren die Effloreszenzen zum Teil eingetrocknet und am nächsten Tage deutlich in Abheilung begriffen.

Ergebnis: Bei der experimentellen Impfung mit Material von Genitalherpes wurden bei einer von drei zum Versuch herangezogenen Personen nach einer Inkubation von 48 Stunden Bläschen von mehr als Stecknadelkopfgroße auftreten gesehen, die, von geröteten Höfen umgeben, prall gespannte Blasendecken und einen serös-eitrig getrübbten Inhalt zeigten. An einer der zwei Impfstellen konnten zwei dicht nebeneinander stehende Bläschen wahrgenommen werden. Die Abheilung der vesiculösen Effloreszenzen erfolgte innerhalb weniger Tage.

Zweiter Versuch. 28. VIII. 1920. Von einer weiteren Herpeseruption der Pat. K., die für den ersten Versuch gedient hatte, wird mit der Pravazspritze (mit dünner Kanüle) der Inhalt einiger Bläschen entleert und die kleine Flüssigkeitsmenge mit einigen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung gemischt. Mit je einem Tropfen der Flüssigkeit werden 6 Personen durch schräges Einstechen der Kanüle in die Haut an der Innenfläche des rechten Oberschenkels geimpft.

Ergebnis: Auch nach mehrtägiger Beobachtung ist an den Impfstellen nichts besonderes wahrzunehmen. Das negative Ergebnis könnte mit der allzu geringen Laesio continui zusammenhängen; es wurde daher in den weiteren Versuchen von der Impfung mit der Pravazspritze Abstand genommen.

Dritter Versuch. 16. X. 1920. Der seröse, kaum getrübbte Inhalt eines mäßig ausgebildeten Genitalherpes am Präputium clitoridis von Pat. Ba. wird mit steriler Capillarpipette aufgefangen und zur Impfung an derselben Pat. sowie an 3 weiteren Frauen (Li., Bi. und Le.) nach der im ersten Versuch geschilderten Technik und an gleicher Hautstelle verwendet.

Nach 24 Stunden, am 17. IX., wurde notiert: Bei Ba. kleines, etwa stecknadelkopfgroßes Bläschen, bei Bi. in Ausbildung begriffene kleinste Bläschen von roten, unscharf abklingenden Höfen umgeben; bei Li. und Le. erscheinen die Impfstellen leicht gerötet, jedoch ohne Bläschenbildung.

18. IX. (nach 48 Stunden): Bei Ba. deutliches Bläschen, bei Bi. das Bläschen nach Art eines abortiven Herpes eingetrocknet; bei Li. und Le. negativer Befund.

19. IX. Bei Ba. nehmen die eitrig getrübbten Efflorescenzen deutlich zu, so daß Pusteln vorzuliegen scheinen.

20. IX. Lichtbildaufnahme der Efflorescenzen (Abb. 15). 4 Tage nach der Impfung sind die eitrig getrübbten, von geröteten Höfen umgebenen Bläschen zum Teil im Eintrocknen begriffen. Nach Entfernung der Bläschendecken liegen seichte, kleine Substanzverluste vor, mit spärlichem, eitrigem Sekret bedeckt. Mit diesem Material werden, nach gleicher Technik wie oben, 3 Personen geimpft: Zi., Ha. und Ch.

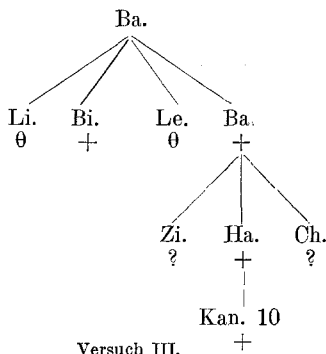


Abb. 15.

21. IX. Zi. und Ch. zeigen fragliches Ergebnis, bei Ha. erscheinen die Impfstellen von einem scharf umschriebenen, stark ausgeprägten, hellroten Hof umgeben.

22. IX. Bei Zi. und Ch. negativer Befund. Bei Ha. kleines, im Eintrocknen begriffenes Bläschen. Mit Material von Ha. wird Kaninchen 10 auf beiden Corneae geimpft.

25. IX. Drei Tage nach der Impfung zeigt Kaninchen 10 folgenden Befund: Linkerseits mäßige Conjunctivitis; die Impfstellen der Hornhaut grauweiß infiltriert. Rechterseits: Fast fehlende Conjunctivitis, Cornealaffekt deutlich ausgebildet. An diesem Tag Enucleation der Bulbi und Einlegen in Sublimatalkohol, wobei grauweiße lineare, etwas vorspringende Infiltrate deutlich hervortreten; Bläschen- oder Herpesbildung ist nicht wahrzunehmen.

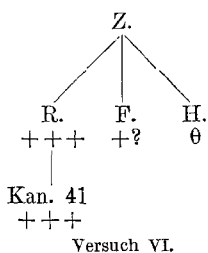
Mikroskopischer Befund: Typisch, geringe Anzahl von „Kerneinschlüssen“.

Ergebnis: Die Übertragung des Genitalherpes von Ba. auf Bi. ist in anscheinend abortiver Form gelungen; auf die Patientin selbst (Ba.) geimpft, traten Bläschen auf, die sich rasch zu Pusteln umwandelten. Mit eitrigem Sekret letzterer gelingt die Übertragung in zweiter Generation auf Ha. und von dieser Patientin auf die Kaninchenhornhaut (Kaninchen 10).

Vierter Versuch. 20. IX. 1920. Impfung von 3 Personen an der Innenfläche des oberen Drittels des rechten Oberschenkels mit getrübttem Blaseninhalt von mehrere Tage alten Efflorescenzen eines am rechten großen Labium sitzenden Genitalherpes. Das Ergebnis ist negativ.

Fünfter Versuch. 25. IX. 1920. Mit Material eines sehr ausgebreiteten, jedoch bereits geplatzten und sekundär infizierten Genitalherpes von Pat. Z. werden 6 Personen, mit gleicher Technik wie in den früheren Versuchen, geimpft. Das Ergebnis ist negativ, nur bei einer Person entsteht eine minimale, von einem Krüstchen bedeckte Hämorrhagie.

Sechster Versuch. 26. IX. 1920. Mit Krustenmaterial von Pat. Z., von der im vorhergehenden Versuch bereits Impfmateriel entnommen worden war, werden 3 Personen nach der in den früheren Versuchen geschilderten Technik geimpft (R., F. und H.).



Am 27. IX. wurde folgendes notiert: Bei R. kleine, mit Krüstchen bedeckte Hämorrhagien, von einem starken Erythem umgeben; F. zeigt kleine Hämorrhagie mit eitrig getrühten Bläschen; H. kleinste mit Krüstchen bedeckte Papel. In den nächsten Tagen heilen die Impfstellen bei H. völlig ab; bei F. platzt das Bläschen und entsteht eine erodierte, von einem geröteten Hof umgebene Stelle. Besonders bemerkenswerte Aufschlüsse ergibt die weitere Beobachtung der Pat. R. Am 29. IX. entsteht ein Bläschen, das sich

rasch eitrig trübt, nächsten Tag platzt die Blasendecke, worauf eine mit leicht abgehobenem Randepithel ausgestattete Erosion zu sehen ist. 5 Tage später, in der Nacht vom 5. X. auf 6. X. treten in unmittelbarer Umgebung der Erosion, unter Jucken und Brennen, bläschenförmige, in Gruppen angeordnete, durch normale Haut voneinander getrennte, von geröteten Höfen umgebene Efflorescenzen auf, die prall gespannte Blasendecken und einen serösen Inhalt zeigen; das am 7. X. aufgenommene Lichtbild (Abb. 16) gibt sehr deutlich die geschilderten Verhältnisse wieder. An diesem Tage tritt noch eine weitere kleinere Bläschenefflorescenz an der unteren Begrenzung des Herdes auf. Klinisch handelt es sich hier zweifellos um das typische Bild des Herpes.

Zur Erhärtung der Diagnose wird am 7. X. 1. eine Bläschenefflorescenz zur histologischen Untersuchung excidiert. Diese ergibt den typischen Aufbau des Genitalherpes, mit dem Nachweis ballonierter Epithelien und dem reichlichen Befund von „Kerneinschlüssen“ („ $\beta$ -Körperchen“) im Epithel, spärlicher auch in den oberflächlichen Lagen des Coriums (Abb. 17).

2. wird Kaninchen 41 beiderseits corneal mit dem Blaseninhalt der Efflorescenzen geimpft. Am 11. X. Vier Tage nach der Impfung zeigt das Tier folgenden Befund: Augenlider verklebt, starke Conjunctivitis, die cornealen Impfstriche deutlich infiltriert. Bei dem nach erfolgter Enucleation vorgenommenen Einlegen der Bulbi in Sublimatalkohol treten, den Impfstriechen entsprechend, längliche, zierliche Herpeserosionen der Cornea, mit grauweißlichen, etwas verdickten peripheren Anteilen hervor, somit das typische klinische Bild der Keratitis herpetica



Abb. 16.

des Kaninchens nach Impfung mit Material von Herpes genitalis. Die mikroskopische Untersuchung der Corneae ergibt den typischen Befund mit besonders zahlreichen „Einschlüssen“ in den fixen Hornhautkörperchen.†]

Ergebnis: Die Übertragung des Genitalherpes von Mensch auf Mensch ist einwandfrei gelungen; vom experimentellen Impfherpes geht die Impfung der Kaninchencornea glatt an.

Siebenter Versuch. 6. XI. 1920. Vom typischen Genitalherpes am linken großen Labium der Pat. H. werden Pat. P., S. und Z. mit der üblichen Technik, ferner gleichzeitig Kaninchen 1 und 42 corneal geimpft.



Am 10. XI. zeigen beide Kaninchen, namentlich Kaninchen 42 positiven Impffekt. Von diesem Tier wird eine Passageimpfung auf Kaninchen X vorgenommen. 3 Tage später (17. XI.) wird Kaninchen X entblutet, die Bulbi enucleiert; von diesen zeigt der eine einen schwachen, der zweite einen deutlichen Impffekt. Die mikroskopische Untersuchung dieser Bulbi ergibt den typischen, für Genitalherpes charakteristischen Gewebsbefund.

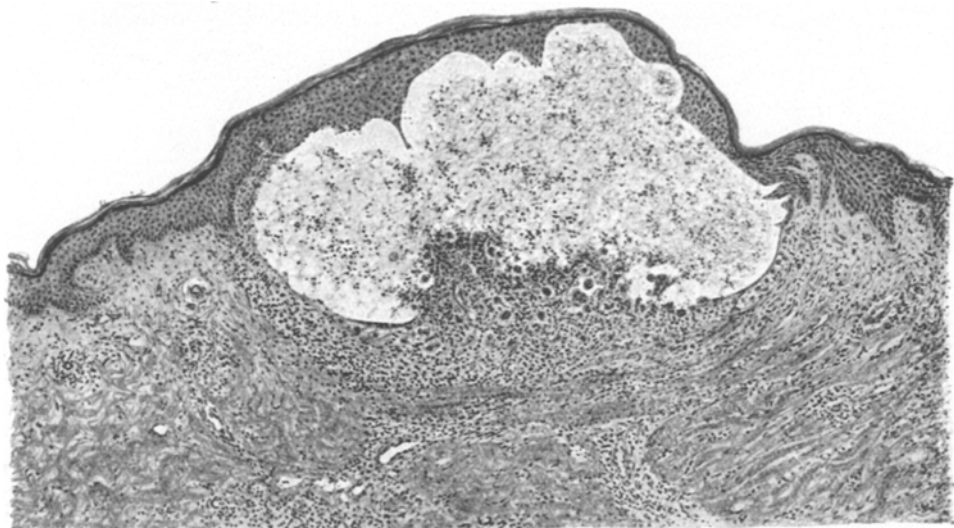
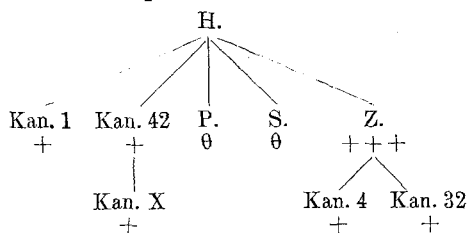


Abb. 17. Sublimataalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Reicherts Obj. 2, Okular 3.

Von den geimpften Frauen zeigt am 7. XI. P. keine Hautveränderung, S. einen fraglichen und späterhin einen negativen Befund; Z. ein kleines mit einem Krüstchen bedecktes Knötchen. Das Ergebnis bei Z. wurde auch in den folgenden Tagen beobachtet und als negativ eingetragen. 24 Tage nach der Impfung ließ sich bei Pat. Z. folgender bemerkenswerter Befund feststellen: Unter Jucken und Brennen ist, vollkommen entsprechend der experimentell gewählten



Versuch VII.

Impfstelle, an der Vorderfläche des oberen Drittels des rechten Oberschenkels rings um die seinerzeit gesetzte geringfügige und innerhalb weniger Tage vollkommen abgeheilte Hautverletzung ein vollkommen typischer, stark entwickelter Herpes aufgetreten, von dessen Lichtbildaufnahme schon deswegen abgesehen werden konnte, weil er nahezu ganz dem Bilde des Impfherpes der Pat. R. im Versuch VI entsprach.

Mit leicht getrübttem Blaseninhalt des Impfherpes von Pat. Z. werden 2 Kaninchen (Nr. 4 und Nr. 32) corneal geimpft und typische Impffakte erzielt.

Ergebnis: An der experimentell gewählten Impfstelle gelingt, nach einer mehr als dreiwöchentlichen Inkubation, die Erzeugung eines typischen Herpes auf der Haut der Versuchsperson; die vom Impfherpes vorgenommene Übertragung auf die Kaninchencornea geht glatt an. —

Was lehren nun die hier in kurzem Protokollauszug mitgeteilten experimentellen Übertragungsversuche des Genitalherpes am Menschen?

Gehen wir zunächst der Art der erzielten Hautveränderungen nach, so wurde folgendes beobachtet:

1. kleinste, mit Krüstchen bedeckte Papeln;
2. kleine Hämorrhagien, oft von Krüstchen bedeckt;
3. trockene Nekrose der Epidermis; nach Abstoßung des kleinen Schorfes Ausbildung einer mäßig eiternden Erosion oder einer ganz oberflächlichen ekthymaähnlichen Efflorescenz;
4. Ausbildung über stecknadelkopfgroßer Bläschen, die sich rasch eitrig trüben und als Pustel präsentieren und
5. Auftreten von klinisch nach jeder Richtung hin vollkommen typischem Herpes. Diese Fälle — zwei an Zahl (Versuch VI und VII) — bedürfen wegen ihres einwandfreien klinischen Bildes, sowie der Ergebnisse der histologischen und tierexperimentellen Untersuchung keiner weiteren Erörterung, und es kann, meines Erachtens, auch keinem Zweifel unterliegen, daß in diesen Fällen eine einwandfreie Übertragung des Genitalherpes von Mensch auf Mensch gelungen ist.

Hingegen müssen die sub 1—4 angeführten Hautveränderungen genauer besprochen werden. Das in dem Versuch I und Versuch III beobachtete Auftreten von einzeln stehenden Bläschen muß als positiver Impfversuch gedeutet werden, wofür sowohl die gelungene Impfung auf eine zweite Person, als auch das Ergebnis der tierexperimentellen Untersuchung angeführt werden können. Nähere Erwähnung verdient hier des weiteren auch die Beobachtung, daß hier und da die rasch zu Pusteln umgewandelten Bläschen, nach Platzen ihrer Decke, das Bild einer allerdings ganz oberflächlichen ekthymaähnlichen Efflorescenz erweckten, und ich gestehe, daß ich anfangs gar nicht geneigt war, diese Hautveränderung im Sinne einer gelungenen Herpesübertragung zu deuten; erst der positive Ausfall des Tierversuches belehrte uns von der spezifischen Eigenart der gesetzten Hautveränderung. Derartige Fälle wären in weiteren Untersuchungen auch histologisch des Genaueren zu bearbeiten. Schließlich verdient Beachtung auch das in einzelnen Fällen notierte Auftreten eines mächtig ausgebildeten Erythemhofes rings um die Impfstelle.

Bei den sub 1—3 beobachteten Hautveränderungen hatte man oft den Eindruck, als würde die Läsion an der Impfstelle unter dem Bilde eines abortiven Herpes verlaufen, indem durch die Impfung eine, wenn

auch sehr geringe, nekrotisierende Wirkung auf die Haut bzw. auf die Epidermis ausgeübt worden sei, die dann zum Auftreten einer von einem festhaftenden Krüstchen bedeckten papulösen Efflorescenz führe. Alle diese Hautveränderungen ziehe ich aber für die Beurteilung der Versuchsergebnisse nicht heran und wollte sie hier nur der Vollständigkeit halber mitteilen. —

Bezüglich der Technik der Impfung scheint ein schräges, fast tangential zur Hautoberfläche erfolgtes Einstechen einer mit dem Impfmateriel beschickten, nicht allzu schmalen Lanzette notwendig zu sein, um eine intensivere Hautläsion zu setzen; eine allzu geringe Hautverletzung, wie sie zum Beispiel durch Einstechen der dünnen Kanüle einer Pravazspritze bedingt wird, hat sich als ungenügend erwiesen. Es scheint daher das Hineinbringen des Impfstoffes in tiefere Schichten des Corium notwendig zu sein, um möglicherweise durch seine Deponierung in den perineuralen Lymphscheiden ein besonders günstiges Angehen des Impffaktes herbeizuführen.

Bei Übertragungsversuchen des Herpes wird man natürlich im allgemeinen den möglichst sterilen Inhalt kaum oder wenig getrübter Herpesbläschen, dem in einzelnen Fällen bakteriell verunreinigten Material geplatzter Herpesefflorescenzen vorziehen; indessen lehrt Versuch VI, daß auch mit letzterem Material unter Umständen die Übertragung gelingen kann, wobei dann die Impfung leichter auf der Kaninchencornea als auf der menschlichen Haut angeht. Die größere Empfänglichkeit der Kaninchenhornhaut für die Haftung des Herpesvirus dürfte vielleicht mit dem großen Nervenreichtum des Hornhautepithels zusammenhängen, da letzterer, wie ich hypothetisch annehmen möchte, der Wanderung des Virus besonders geeignete Bedingungen bietet (neurodermotropes Virus!).

Die Inkubation für das Auftreten des Impfherpes beträgt 24 bis 48 Stunden. Im Falle R. (Versuch VI) trat 3 Tage nach der Impfung ein Bläschen auf und 6 Tage später rings um dieses der wohlausgebildete, im Lichtbild wiedergegebene Herpes. Im Falle Z. (Versuch VII) entwickelte sich, vollkommen entsprechend der an der Vorderfläche des oberen Drittels des rechten Oberschenkels gesetzten Läsion, erst 24 Tage nach der Impfung ein klinisch nach jeder Richtung hin vollkommen ausgebildeter, typischer Herpes. In diesen beiden Fällen erachte ich die Annahme einer Vermehrung und Wanderung des Virus (in den perineuralen Lymphscheiden?) für gestattet, da nur hierdurch für die Entstehung dieser Fälle eine plausible Erklärung zu geben ist. Daß Lymphgefäße in der Umgebung des Genitalherpes zu erkranken pflegen (Lymphangioitis dorsalis penis und selbst mäßig schmerzhaftes Drüsenschwellung in inguine), gehört übrigens zum längst bekannten Symptomenkomplex des Leidens.

Die Zahl der positiven Befunde ist verhältnismäßig gering: bei 31 Versuchspersonen zwei mächtig ausgebildete Fälle von Impfherpes und fünf mäßig ausgebildete Fälle mit kleinen vesiculösen Efflorescenzen. Woran es liegt, daß die Impfung häufig nicht gelingt, bin ich nicht imstande anzugeben. Man wird derlei Versuche an einer größeren Anzahl von Personen ausführen müssen, um vielleicht hierdurch auch einzelne mitunterlaufende Versuchsfehler (bei der Materialentnahme oder bei der Impfung) möglichst auszuschalten.

Aus den hier angeführten Erläuterungen zu den Versuchsprotokollen geht somit hervor, daß es möglich ist, den Genitalherpes experimentell auf eine zweite Person zu übertragen und von dieser auch auf eine dritte; desgleichen kann die für den Genitalherpes sehr empfängliche Kaninchencornea mit Erfolg auch mit Material des Impfherpes geimpft werden. Die histologischen Untersuchungen des menschlichen Impfherpes und der geimpften Kaninchencornea und der bei beiden Objekten erbrachte Nachweis von „Kerneinschlüssen“ stellen weitere wissenschaftliche Beweise für die gelungene Übertragung des Genitalherpes dar.

Meine experimentellen Impfungen am Menschen sprechen meines Erachtens für die infektiöse Natur des Genitalherpes, da nur durch diese Annahme das Gelingen der Impfungen von Mensch auf Mensch und vom Menschen aufs Tier erklärt werden kann. Ausständig ist bisher die Rückimpfung vom Tier auf den Menschen, da mir in der letzten Zeit kein geeignetes Versuchsmaterial zur Verfügung stand. Ein negatives Versuchsergebnis würde dabei nicht ausschlaggebend sein, da die menschliche Haut sich für die Impfung des Genitalherpes geringer empfänglich erwiesen hat, als die Kaninchenhornhaut und des weiteren auch mit der Möglichkeit einer Virusabschwächung bei der Passage durch den Tierkörper zu rechnen wäre.

Würde man etwa eine im Blaseninhalt des Genitalherpes befindliche toxische Noxe für das Auftreten der Hautveränderung verantwortlich machen wollen, so hätte man Schwierigkeiten in der Erklärung der menschen- und tierexperimentellen Befunde; es würde diese Annahme auch allen unseren bisherigen Vorstellungen vom Wesen der Infektionskrankheiten widersprechen und könnte auch nicht die passagenweise Impfbarkeit der Keratitis herpetica des Kaninchens erklären.

Nach Abheilung des Herpes genitalis scheint, worauf schon klinische Beobachtungen hinweisen, eine Immunität nicht aufzutreten. Auch im Experiment ist es mir mehrere Male gelungen (Versuch III), den Herpes auf den Träger und von der erzeugten Hautveränderung mit positivem Erfolg auf die Kaninchencornea weiterzuimpfen. Die Tatsache des rezidivierenden Herpes, nach kürzeren und selbst längeren Intervallen, spricht wohl dafür, daß derartige Patienten Parasiten-

träger sein dürften, wobei das Virus in geringen Mengen vielleicht in den perineuralen Lymphscheiden durch längere Zeit latent erhalten bleiben könnte. Durch Hinzutreten verschiedener Gelegenheitsursachen (siehe weiter unten) erfolgt ein Aufflackern des Virus (vielleicht infolge einer Mutation des Erregers), worauf ein neuerliches Auftreten des Genitalherpes, sei es am früheren Sitz oder in nicht allzu großer Entfernung von diesem, sich einstellt. Derartige Fälle wären daher als Autoinfektion zu deuten.

Die besondere Empfänglichkeit der Kaninchencornea für das Virus des Genitalherpes und, wie weiter unten ausgeführt wird, in gleicher Weise des fieberhaften Herpes, ermöglichen ein leichtes Experimentieren abwechselnd mit diesen beiden Infektionsstoffen; hierdurch fühlte ich mich veranlaßt, auch die diesbezüglichen Immunitätsverhältnisse der Kaninchenhornhaut zu prüfen. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen werde ich, des besseren Verständnisses halber, im Abschnitt über Herpes febrilis berichten, auf den ich hiermit verweise.

Alle bisher mitgeteilten mikroskopischen, menschen- und tierexperimentellen Untersuchungen weisen also auf die infektiöse Natur des Genitalherpes hin. Wenn ich für diese Ansicht hier eintrete, so scheint es mir nicht überflüssig zu sein, eine Reihe klinischer Beobachtungen, die sich mit dem Auftreten des Genitalherpes befassen, in Kürze zu erörtern. Zunächst scheint der Geschlechtsverkehr mit gewissen Frauen besonders leicht zum Auftreten eines Genitalherpes beim Mann zu führen, wofür schon Beobachtungen älterer französischer Autoren sprechen; möglicherweise sind diese Frauen Parasitenträger und ihre Scheidensekrete sollten in zukünftigen Untersuchungen den Gegenstand eingehender experimenteller Untersuchung abgeben.

Ähnliche Überlegungen kommen auch für den Mann in Betracht; indem bei manchen Männern, durch leichte Traumen der Haut, wie sie der Geschlechtsverkehr mit sich bringt, immer wieder Rezidiven eines einmal bestandenen Herpes ausgelöst werden könnten. Es würde keinesfalls heißen, den Verhältnissen Zwang antun, wenn wir die Annahme machen, daß Virus in der Haut zurückgeblieben sei und auf gewisse Reize hin von neuem Auftreten des Herpes herbeiführe. Wissen wir doch aus Untersuchungen z. B. von Marie Kaufmann-Wolff, welch zähes Dasein einmal in der Haut angesiedelte Mikroben führen, die durch ihre Anwesenheit, trotz inzwischen eingetretener klinischer Heilung, von neuem Krankheit auszulösen imstande sind.

Was die Beziehungen des Genitalherpes zum „nervösen Habitus“ (Kaposi) der Kranken betrifft, so möchte ich dieser zwar zweifellos richtigen Beobachtung aber die Tatsache gegenüberstellen, daß ich bei vielen Kranken, die durch Wochen und Monate in Spitalsbehandlung standen und keine Spur von neurasthenischer Veranlagung erkennen

ließen, ebenfalls und manchmal sogar sehr häufig das Auftreten von Genitalherpes notieren konnte; irgendwelche innige und im ätiologischen Konnex zu deutende Beziehungen zwischen Genitalherpes und nervöser Konstitution bestehen daher meines Erachtens nicht.

Die Menstruation spielt zweifellos bei manchen Frauen eine begünstigende Rolle für die Ausbildung des Herpes; der Vorgang findet aber eine einfache Erklärung darin, daß während dieses physiologischen Vorganges das Genitale für das Aufflackern bereits bestehender, also älterer infektiöser Prozesse besonders prädisponiert ist (z. B. auch von Gonorrhöe).

Viel wichtiger als die Beziehungen des Genitalherpes zur neurasthenischen Veranlagung oder zur Menstruation usw. scheinen mir die Beziehungen der Affektion zu den einzelnen Lebensabschnitten zu sein, ein Punkt, auf den meines Wissens von keiner Seite besonders hingewiesen worden ist. Meine Erfahrungen sind diesbezüglich noch sehr lückenhaft. Im Kindesalter soll, nach Aussage erfahrener Kinderärzte, Herpes genitalis so gut wie nie zur Beobachtung gelangen; aber auch im Senium bzw. in einer Lebensperiode, in der in der Regel der Geschlechtsverkehr nicht mehr ausgeübt wird, kann ich mich während meiner vieljährigen Spitalstätigkeit an keinen Fall von Genitalherpes erinnern. Meine eigenen diesbezüglichen Erfahrungen und Beobachtungen sind jedoch nicht ausschlaggebend, und es wäre daher wichtig, wenn ältere Fachmänner, die sich viele Jahrzehnte praktisch und wissenschaftlich mit Dermatologie befassen, zu dieser Frage Stellung nähmen. Im allgemeinen stellt der Herpes genitalis ein häufiges Leiden vornehmlich von Personen im geschlechtsreifen Lebensalter dar und die Tatsache, daß wir dieser Affektion gerade bei Männern begegnen, die häufigen Geschlechtsverkehr „avec une femme nouvelle“ pflegen, dürfte wohl allgemein zugegeben werden. Gar nicht selten hat man auch in der privaten Sprechstunde Gelegenheit, bei Patienten mit Genitalherpes anamnestisch einen vor wenigen Tagen ausgeübten Coitus nachzuweisen. In einem Falle konnte ein befreundeter Arzt durch Konfrontation die Diagnose Genitalherpes auch bei der Partnerin feststellen. Daß die Scheidensekrete von an Herpes genitalis leidenden Frauen möglicherweise das spezifische Virus enthalten könnten, wurde schon oben angeführt und daraufhin gerichtete Untersuchungen angeregt. Nach allen diesen Ausführungen scheint es mir sehr wahrscheinlich zu sein, daß in der Mehrzahl der Fälle Genitalherpes durch den Coitus übertragen wird. — Weitere Untersuchungen über eine größere Anzahl von am Genitale lokalisierten Herpesfällen werden mit Hilfe des Cornealversuches beim Kaninchen und der in dieser Arbeit mitgeteilten immunisatorischen Verhältnisse die Frage entscheiden lassen, ob neben dem „Herpès vénérien“ der Franzosen auch der gewöhnliche, an den Ge-

schlechtsteilen lokalisierte Herpes febrilis zur Ausbildung gelangt und wie sich das Zahlenverhältnis beider Herpesarten zueinander im Durchschnitt gestaltet.

### Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis.

Während ätiologische Untersuchungen über Herpes zoster und Herpes genitalis bisher fehlten, waren zur Zeit, als ich meine Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis begonnen hatte, bereits einige wichtige Arbeiten in dieser Frage erschienen, die von mir genau berücksichtigt wurden. Bereits 1912 hatte Grüter die experimentelle Übertragbarkeit des Herpes corneae febrilis des Menschen auf die Kaninchenhornhaut nachgewiesen. Die Versuche Grüters wurden von Kraupa, Löwenstein und Stocker bestätigt. Angeregt durch die Versuchsergebnisse Grüters hat dann Löwenstein zeigen können, daß auch der fieberhafte Herpes der Haut des Menschen auf die Kaninchencornea impfbar ist. Baum, Doerr und Vöchting, Stocker, Kooy, Lipschütz, Luger und Lauda, Salmann konnten diese Angabe bestätigen, und es war somit eine experimentelle Grundlage für weitere Untersuchungen über die Ätiologie des Herpes febrilis gewonnen worden. Löwenstein hatte dabei auch die bemerkenswerte Tatsache festgestellt, daß die Impfversuche ganz unabhängig von der Art des den fieberhaften Herpes auslösenden krankhaften Zustandes des Organismus zu völlig gleichen Ergebnissen führen. Löwenstein möchte, trotz negativ ausgefallener Filtrationsversuche, das Virus des fieberhaften Herpes zu den filtrierbaren Infektionserregern rechnen und es den Chlamydozoen an die Seite stellen, obwohl es ihm auch nicht gelungen war, bei der parasitologischen Untersuchung der infizierten Zellen etwa den Guarnierischen Körperchen ähnliche Gebilde aufzufinden. Zweifellose Anhaltspunkte für die Chlamydozoennatur des Virus sind daher in der Arbeit des genannten Autors nicht enthalten, und auch die von ihm beschriebenen und abgebildeten Doppelkörnerchen kann ich mit den Strongyloplasmenbefunden bei Molluscum contagiosum und Vaccine nicht vergleichen, nehme vielmehr an, daß sie den von mir 1910 beschriebenen Cystokonien (Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 13) entsprechen.

Zu den gleichen negativen mikroskopischen Ergebnissen war schon früher Kraupa gelangt, und zwar bei der Untersuchung von Präparaten der Kaninchencornea, die er durch Übertragung des Herpes corneae febrilis des Menschen gewonnen hatte.

Gestützt auf die positiven Ergebnisse meiner mikroskopischen Untersuchungen über Herpes zoster und Herpes genitalis, bin ich auch der Frage der mikroskopischen Erforschung des fieberhaften Herpes näher getreten. Über die Befunde bei Herpes febrilis habe ich im November

1920 in einem in der „Wiener dermatologischen Gesellschaft“ gehaltenen Vortrag in Kürze berichtet und hervorgehoben, daß auch Luger und Lauda der gleiche Befund geglückt sei, nachdem sie durch Einsichtnahme in meine Präparate von Herpes zoster und Herpes genitalis von der von mir eingeschlagenen Arbeitsrichtung und -methodik Kenntnis erlangt hatten. Die von den genannten Autoren erhobenen mikroskopischen Befunde stellen daher eine vollkommene Bestätigung meiner hier des Näheren mitzuteilenden Angaben dar.

Unabhängig von der Art des den fieberhaften Herpes auslösenden Faktors (z. B. allgemeines influenzaartiges Unwohlsein, mäßiges

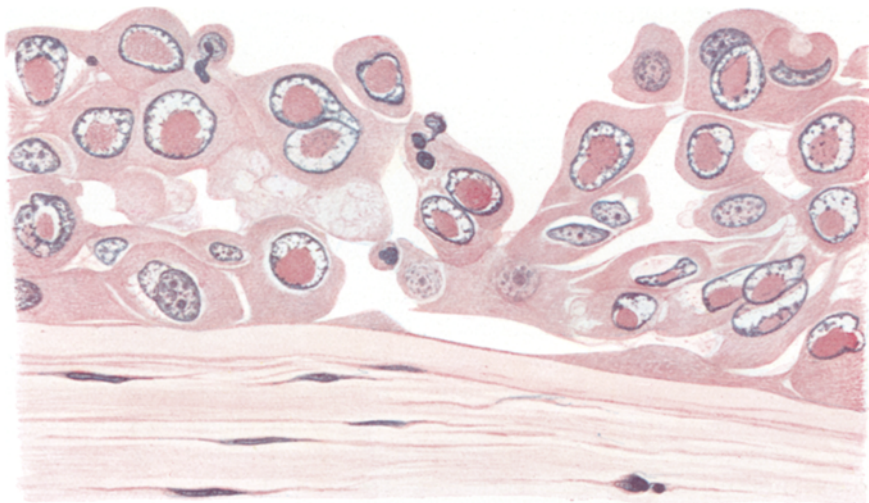


Abb. 18. Sublimatalkoholfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Zeiß' 1/12 Immersion, Okular 4.

Fieber im Prorptionsstadium des syphilitischen Exanthems, Milch- oder Gonokokkenvaccineinjektion, beginnende Phlegmone usw.) hat die mikroskopische Untersuchung der regelmäßig erzielten Impfkeratitis des Kaninchens immer zu gleichen Ergebnissen geführt. In den Kernen der Hornhautepithelien treten, auf die Impfstellen und ihre unmittelbar angrenzenden Epithelbezirke beschränkt, zahlreiche wohlausgebildete, kugelige „Einschlüsse“ auf, die den Kern zum großen Teil ausfüllen, sich färberisch leicht darstellen lassen und auch in Passagen nachzuweisen sind. Infolge der frühzeitig einsetzenden, sehr mächtigen hydropischen Kerndegeneration (siehe auch weiter unten: das histologische Bild der Impfkeratitis) empfiehlt es sich, die Untersuchung innerhalb der ersten 24 Stunden, am besten nach 7—8 Stunden vorzunehmen. Die „Kerneinschlüsse“ sind plastisch und schmiegen sich daher oft der Kernform an, sie sind scharf begrenzt und homogen (Abb. 18). Färberisch verhalten sie sich wesentlich anders als Nucleolen, die sich übrigens so-



wohl im Kern der gesunden, als auch in dem der krankhaft veränderten Epithelzelle der Kaninchenhornhaut sehr selten zur Darstellung bringen lassen; nach meinen sehr ausgedehnten und vergleichend durchgeführten Untersuchungen zeigen die „Kerneinschlüsse“ genetisch keine Beziehungen zu den Nucleolen.

Besonders bemerkenswert erscheint mir die Tatsache, daß — in allerdings spärlicher Zahl — derartige Einschlußgebilde auch in den Kernen der fixen Hornhautkörperchen, meist knapp unterhalb der Bowmanschen Membran gelegen, nachgewiesen werden konnten. Desgleichen waren sie in den Kernen der „ballonierten“ Epithelien (siehe weiter unten: „ballonierende“ Degeneration) aufzufinden.

In cytologischer Hinsicht verdienen auch die mit großer Regelmäßigkeit auftretenden Veränderungen der präformierten Kernbestandteile erwähnt zu werden. Der Kernraum ist mehr oder weniger hydrophisch und die meist hyperchromatische Kernmembran deformiert. Das normale Kerngerüst verschwindet fast gänzlich und wird durch den mächtigen Kerneinschluß ersetzt; damit erlischt auch die Möglichkeit der mitotischen Kernteilung, während die Fähigkeit der Kernteilung durch Amitose erhalten bleibt (siehe den Abschnitt über „ballonierende“ Degeneration).

Die hier beschriebenen Kerneinschlußgebilde habe ich als „ $\alpha$ -Herpeskörperchen“ oder kürzer als „ $\alpha$ -Körperchen“ bezeichnet und glaube sie den „Zosterkörperchen“ und den „ $\beta$ -Körperchen“ des Herpes genitalis an die Seite stellen zu können, sie demnach, im Sinne der Chlamydozoenlehre, als Reaktionsprodukte der Kernsubstanzen auf das im Zellkern parasitierende lebende Virus deuten zu dürfen. Ähnlich wie man mit erhitztem Vaccinevirus keine Guarnieri-sche Körperchen erzeugen kann, ebensowenig gelingt es, durch erhitztes Herpesimpfmateriel „ $\alpha$ -Körperchen“ auftreten zu lassen.

Durch den konstant zu erbringenden Nachweis der „Zelleinschlüsse“ dürfte die schon von Löwenstein vorausgesetzte Zugehörigkeit des Virus des fieberhaften Herpes zu den Chlamydozoen erwiesen worden sein; ich glaube daher, dieses Virus, gleich dem des Herpes zoster und des Herpes genitalis in die Karyoöikongruppe der Chlamydozoen-Strongyloplasmen einreihen zu dürfen<sup>1)</sup>. Die Unabhängigkeit des Auftretens der „ $\alpha$ -Körperchen“ von der Natur des den Organismus schädigenden Faktors bei der Ausbildung des fieberhaften Herpes spricht für die Anschauung Löwensteins, der ich mich auch anschließe, von der einheitlichen Ätiologie aller untersuchten Fälle von Herpes

<sup>1)</sup> Die mikroskopischen Befunde bei der herpetischen Impfkeratitis des Kaninchens entsprechen ganz der in meinem Vortrag über Herpes zoster (Juni 1920) aufgestellten Hypothese über die Rolle der Zellkernparasiten in der ätiologischen Erforschung einer Reihe infektiöser Dermatosen.

febrilis. Sollten weitere Untersuchungen gewisse Abweichungen von dieser hier als Regel aufgestellten Beobachtung ergeben, so wäre zumindest eine Sonderung gewisser Fälle von Herpes febrilis erreicht.

In genetischer Hinsicht wird es die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, den hier vorliegenden biologischen Vorgängen eigener Art nachzugehen, die zur Verankerung des Virus in der Haut und namentlich im Epithel führen. Eine sehr große Anzahl toxischer und infektiöser, den Organismus schädigender Momente scheint gewissermaßen die Rolle von „Sensibilisatoren“ der Haut und der Schleimhautdecke bzw. umschriebener Anteile derselben zu übernehmen, um bei vorhandener latenter Infektion mit dem Virus des fieberhaften Herpes, makroskopisch wahrnehmbare Krankheitserscheinungen auszulösen. Es dürfte sich dabei, wie schon Löwenstein vermutet, um ein dermatotropes Virus, in dem von mir geschaffenen Sinne handeln. Das Studium der Ätiologie des Herpes febrilis scheint, meines Erachtens, auch berufen zu sein, eine Reihe theoretisch interessanter Fragen auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten zur Diskussion zu stellen und ich gedenke an anderer Stelle auf die hier nur angedeuteten Fragen zurückzukommen.

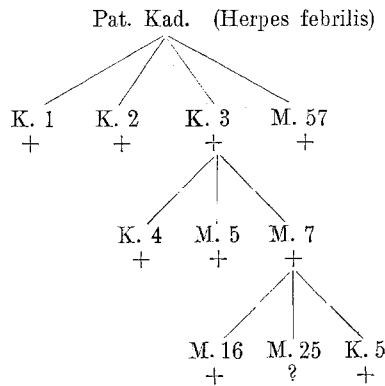
Im Anschluß an die hier mitgeteilten mikroskopisch-cytologischen Befunde bei Herpes febrilis, sei in Kürze über die im Laufe der Untersuchungen gemachten Beobachtungen über die Impfkeratitis des Kaninchens berichtet, die mit den Angaben Löwensteins und den inzwischen erschienen Bestätigungen (Doerr und Vöchting, Stocker, Luger und Lauda usw.) im allgemeinen übereinstimmen.

Die Zahl meiner Fälle beträgt neun, darunter meist Fälle von Lippenherpes, ein Fall war am Kinn und ein zweiter an der Wange lokalisiert. Meist war Fieber (bis 38,5°) vorausgegangen. Das klinische Bild der Impfkeratitis schwankte in einzelnen Fällen ungemein stark; so machte der Bulbus in einem Falle auf der Acme des Prozesses den Eindruck einer Verbrühung; auf weite Strecken war das Epithel blasig abgehoben und der Conjunctivalsack mit Eiter gefüllt. In den meisten Fällen gestaltete sich der Verlauf weniger stürmisch, und um die innerhalb der ersten 24 Stunden sich ausbildenden Stadien, die sich für die hier angeführten mikroskopischen Untersuchungen besonders geeignet erwiesen, genauer beobachten zu können, habe ich mich auch hier (siehe auch den vorhergehenden Abschnitt über „Herpes genitalis“) der Methode von Paul bedient (Einlegen der enucleierten Bulbi für 1–2 Minuten in Sublimatalkohol und Betrachtung derselben auf dunklem Untergrund).

Menge und Virulenz des Materiales scheinen für die Intensität der Ausbildung des Impfeffektes eine Rolle zu spielen. In einigen Fällen wurde Krustenmaterial eines teilweise eingetrockneten Herpes febrilis mit der Pinzette abgelöst, im sterilen Mörser unter Zusatz einiger

Tropfen steriler physiologischer Kochsalzlösung verrieben und zur Impfung mit positivem, wenn auch nicht sehr starkem Affekt verwendet. In einem dieser Fälle habe ich auch am Oberarm des Trägers des Herpes, nach vorsichtiger Scarification der Haut, kleine Fragmente der abgelösten Krüsten in Hauttaschen eingebracht; die Impfung verlief vollkommen reaktionslos.

Die Impfung in Passagen, die Übertragung der Keratitis vom Kaninchen aufs Meerschweinchen und die Rückimpfung vom Meerschweinchen auf die Kaninchenhornhaut ist mir zu wiederholten Malen gelungen. Im allgemeinen war beim Meerschweinchen die Impfkeratitis viel weniger als beim Kaninchen ausgeprägt und der Bulbus weniger in Mitleidenschaft gezogen. In einzelnen Fällen schien mir der Ausfall des Impfversuches auf der Meerschweinchenhornhaut fraglich zu sein.



Einen derartigen gekreuzten Impfversuch gibt obenstehende Abbildung wieder, aus der zu entnehmen ist, daß vom Herpes febrilis des Patienten Kad. mit Erfolg auf 3 Kaninchen und auf 1 Meerschweinchen geimpft wurde; von einem der Kaninchen wurde dann mit gleichem Erfolg auf 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen geimpft; bei der nun durchgeführten Impfung vom Meerschweinchen fiel der Versuch beim Kaninchen und einem der Meerschweinchen positiv aus, beim zweiten Meerschweinchen war das Ergebnis fraglich.

Passagen habe ich zu wiederholten Malen vorgenommen, wobei des öfteren ein etwas verspätetes Einsetzen der Impfkeratitis, offenbar infolge allzu geringer Materialübertragung, notiert werden konnte.

Von den zahlreichen negativ ausgefallenen Kontrollversuchen seien auch die einmal mit Gonokokkenreinkulturen und ein zweites Mal mit Blaseninhalt eines bulbösen toxischen Erythems vorgenommenen Impfungen angeführt. In histologischer Hinsicht möchte ich als bemerkenswertes Merkmal bei Frühstadien der Impfkeratitis (schon nach 12 Stunden deutlich nachweisbar) die ödematöse Durchtränkung

der Epithelzellen mit Lymphe anführen, wobei die hydropische Degeneration der Kerne besonders ins Auge fällt. Diese Kernveränderung ist an den Impfstellen am stärksten ausgeprägt und klingt allmählich in die Umgebung, gegen die gesunden Anteile des Hornhautepithels ab; sie bedingt auch eine schwächere Färbbarkeit der Impfstellen im Vergleich zum normalen Epithel der Nachbarschaft (Abb. 19). Diese meist äußerst rasch einsetzende und schnell fortschreitende hydropische Kerndegeneration läßt den Nachweis der „ $\alpha$ -Körperchen“ in der Regel nur in Frühstadien gelingen; nach zweimal 24 Stunden und später ist die Zelle bereits nekrotisch. Die fortschreitende ödematöse Durchtränkung des Epithels führt zur Loslösung der Epithelien aus dem Zellverband und zur Abstoßung der Zellen. Diese wichtigen initialen Gewebsveränderungen sind Löwenstein entgangen, der an einer Stelle seiner Arbeit schreibt: „Unter den beginnenden Bläschen erscheinen die Kerne der Epithelzellen gewöhnlich vollständig intakt, auch das Hornhautparenchym ist unverändert.“

Die „ballonierende Degeneration“ der Epithelien ist hier viel seltener als nach Impfung mit Material von Herpes genitalis anzutreffen; dies hängt offenbar mit dem viel stürmischeren Verlauf des Gesamtprozesses der Impfkeratitis bei Herpes febrilis zusammen, da „in der Eile“ die amitotischen Kernteilungen nicht zur vollen Ausbildung gelangen können.

Die übrigen histologischen Veränderungen der Kaninchencornea stimmen mit der von Löwenstein gegebenen Beschreibung im wesentlichen überein; an vereinzelt Stellen gelingt es aber, neben der leukocytären Infiltration auch geschwellte fixe Hornhautzellen anzutreffen, die in ihren stark vakuolisierten Kernen wohl ausgebildete „Kerneinschlüsse“ enthalten.

Über das immunisatorische Verhalten der Kaninchencornea stimmen meine Untersuchungen über den fieberhaften Herpes im wesentlichen mit denen der anderen Autoren überein.

Von besonderem Interesse erschien es mir, das gegenseitige immuni-

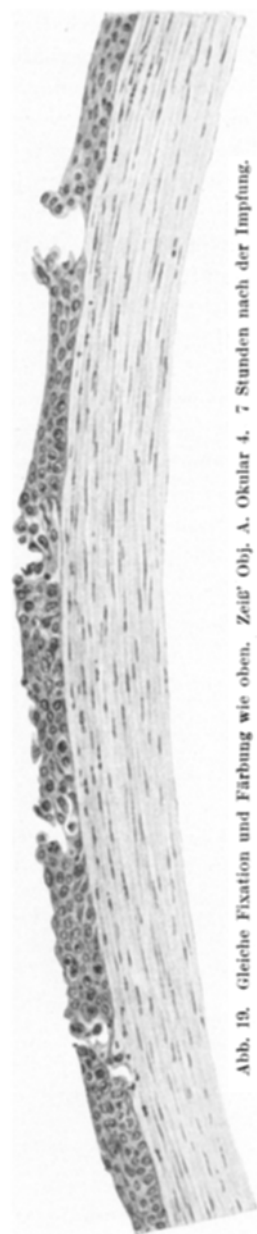


Abb. 19. Gleiche Fixation und Färbung wie oben. Zeit' Obj. A. Okular 4. 7 Stunden nach der Impfung.

satorische Verhalten der Kaninchenhornhaut bei Impfung mit dem Virus des fieberhaften Herpes und dem des Genitalherpes zu prüfen. Wenn auch nach allgemein klinischen Grundsätzen der Dermatologie eine Trennung zwischen Herpes febrilis und Herpes genitalis auf Grund der bevorzugten Lokalisationen und der begleitenden Nebenumstände (Fieber usw.) von jeher vorgenommen zu werden pflegte, so hatten wir dennoch bisher über kein einziges sicheres Kriterium verfügt, um das Auseinanderhalten dieser zwei Formen des Herpes simplex wissenschaftlich exakt beweisen zu können. Die französische Schule (Besnier) hatte allerdings schon vor längerer Zeit vermutet, daß neben dem „*Herpès vénérien*“ auch ein Herpes febrilis an den Geschlechtsteilen auftreten könne. Wenn nun fieberhafter Herpes und Genitalherpes zwei ihrem Wesen nach grundverschiedene, wenn auch in ihrem klinischen Aspekt einander sehr ähnlich sehende Affektionen darstellen, so mußte ihre Trennung mit Hilfe des Cornealversuches gelingen.

Bereits die eingehende Analyse der beim Kaninchen zu beobachtenden Hornhautveränderungen machte die Verschiedenheit der zwei Affektionen wahrscheinlich, da sich deutliche Unterschiede im klinischen und im histologischen Bild ergeben haben und auch zeitliche Differenzen im Ablauf des krankhaften Vorganges auf der Kaninchenhornhaut nachweisbar waren. Diese Wahrscheinlichkeitsannahme gewinnt eine feste Stütze durch folgenden Immunitätsversuch:

Am 1. XII. 1920 wurde Kaninchen 63 mit Material von Herpes febrilis geimpft, wobei sich eine sehr ausgesprochene Impfkeratitis entwickelte; am 14. I. 1921 wurde Kaninchen 5 mit Material von Herpes febrilis mit gleichem positivem Erfolg geimpft. 4 Wochen später, nachdem bei Kaninchen 5 der Hornhautaffekt vollkommen, bei Kaninchen 63 mit Hinterlassung einer zarten Narbe abgeheilt war, wurden die Tiere am 15. II. 1921 neuerlich mit Material von fieberhaftem Herpes geimpft. Dabei wurde bei Kaninchen 5 vollständige Immunität der Hornhaut festgestellt, während bei Kaninchen 63 einen Tag nach der Impfung ein fragliches Ergebnis zu verzeichnen war. In den nächsten Tagen blieb die Cornea des Kaninchens 63 unverändert; es trat keinerlei Reizerscheinung von seiten des Bulbus auf und die Ausbildung der Impfkeratitis unterblieb. Am 13. IV. 1921 wurden die Hornhäute (die Versuche wurden stets auf beiden Corneae ausgeführt) von Kaninchen 63 und Kaninchen 5 und ferner als Kontrolle die des gesunden Tieres Kaninchen 69, mit Material von Herpes genitalis geimpft. 3 Tage später, am 16. IV. 1921, war bei sämtlichen Tieren der gleiche charakteristische, polycyclisch begrenzte, für die Impfung mit Virus des Genitalherpes, nach meinen Erfahrungen, typische Cornealaffekt zu sehen.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß die mit Virus des fieberhaften Herpes geimpfte Kaninchenhornhaut zwar gegen eine nachträgliche Impfung mit diesem Infektionsstoff immun wird, daß sie aber volle Empfänglichkeit gegenüber der Impfung mit Material von Herpes genitalis bewahrt. Wir dürfen daher schließen, daß Herpes febrilis

und Herpes genitalis, die klinisch und biologisch einander nahe stehen, als zwei ihrem Wesen nach vollkommen verschiedene Infektionskrankheiten gedeutet werden müssen.

### Die Entstehung der „ballonierenden Degeneration“ der Stachelzellen (Unna).

Anläßlich meiner Untersuchungen über die Herpesgruppe konnte ich die morphologischen Kriterien, wie sie Unna für die „ballonierende Degeneration“ aufgestellt hat, bestätigen, glaubte aber dieser bemerkenswerten Epithelveränderung, der auch vom biologischen Gesichtspunkt spezielles Interesse zukommt, in genetischer und struktureller Hinsicht eine andere Deutung geben zu müssen.

Von den vier Veränderungen, die, nach Unna, die Stachelzelle bei der „ballonierenden Degeneration“ erleidet — die Abrundung und der Verlust des Stachelpanzers, die chemische Veränderung des Protoplasmas, die plastisch-teigige Konsistenz und der an den Kernen sich abspielende Prozeß — interessiert uns hier vorwiegend letzterer Punkt. Nach den Angaben Unnas schwellen die Kerne an und verlieren ihr normales Chromatinnetz, worauf sie anfangen sich amitotisch zu teilen. Es entstehen dann Zellen mit 2, 4, 8, 16 und 32 Kernen, die sich zum Teil noch gut mit basischen Farbstoffen färben, zum Teil sind sie jedoch acidophil geworden. Die Kerne weichen nicht auseinander, sondern bleiben auf einem Haufen beisammen liegen, oft aufeinander gepreßt und daher fazettiert. Unna trennt färberisch die Kernmembran von der „fibrinoid“ entarteten Kernsubstanz, wobei er das acidophile Verhalten des Kernes als Degenerationserscheinung deutet. Die wichtige Frage: Wodurch entsteht die „ballonierende“ Degeneration, welchem Impuls verdankt die amitotische Teilung der Stachelzelle ihre Genese? beantwortet Unna dahin, daß er den Antrieb zur amitotischen Kernteilung in die Kerne verlegt und eine Qualitätsänderung des entzündlichen Eiweißexsudates annimmt, wodurch es zu der oben erwähnten „fibrinoiden“ Degeneration des Kernes kommt.

Besonderes Interesse habe ich den Bildern der „ballonierenden Degeneration“ entgegengebracht, nachdem es mir gelungen war, sie experimentell bei der Keratitis herpetica (hauptsächlich mit Virus des Genitalherpes, zum Teil auch mit dem des Herpes febrilis und des Herpes zoster) zu erzeugen, und ich habe daher diese Frage in einer kurzen Mitteilung in der „Dermatologischen Wochenschrift“ 1921 erörtert. Im Rahmen der vorliegenden ausführlichen Arbeit erscheint es mir notwendig, die Frage der „ballonierenden“ Degeneration nochmals zu behandeln, wobei ich mich größtenteils der zitierten Mitteilung bediene.

Die Bezeichnung „ballonierende“ Degeneration hat Unna von der

eigentümlichen Form abgeleitet (Blasen, Hohlkugeln oder Ballons), die die Zellen in einem gewissen Stadium durch Aufnahme gerinnungsfähiger Eiweißsubstanzen annehmen. Auf Grund dieses „histologischen Geschehens“ hat Unna eine größere Anzahl von Hautaffektionen zusammengefaßt und sie in seinem klassischen Atlas durch Anführung einer großen Reihe lehrreicher Bilder unserem Verständnis nähergerückt. Auch konnte er dabei zur Förderung des Verständnisses des Wesens dieser Hautveränderungen beitragen, indem er zwar einerseits die Herpes- von der Pockengruppe unterschied, andererseits aber durch den Nachweis der „ballonierenden“ Degeneration eine Verbindungsbrücke zwischen beiden Gruppen feststellte.

Dieser wichtige histologische Befund ist in der Folge allgemein bestätigt worden und hat auch in alle Lehr- und Handbücher der Dermatologie Eingang gefunden; indessen sind, meines Wissens, bisher keinerlei weitere Untersuchungen über die „ballonierende“ Degeneration erschienen. Kopytowski, der sich eingehend mit der Histologie des Herpes zoster und des Herpes genitalis befaßt hat, bezeichnet die im Zustand der „ballonierenden“ Degeneration befindlichen Stachelzellen schlechtweg als „polynucleäre Zellen“, ohne das Besondere des Zellvorganges zu erkennen.

Die aus meinen Untersuchungen hervorgehende Möglichkeit der experimentellen Erzeugung der „ballonierenden“ Degeneration im Epithel der Kaninchenhornhaut nach Herpesimpfung hat mich beim Studium dieses Zellvorganges zu einer besonderen Deutung der Genese des Prozesses geführt. Von vorne herein erschien es mir wenig wahrscheinlich, daß ein degenerativer Prozeß, wie ihn Unna schildert, eine Vitalitätssteigerung der Kerne auslösen sollte und als solche muß doch auch die Amitose gedeutet werden. Eher müßte man aus einer „fibrinoiden“ Erstarrung der Kernsubstanzen auf ein Erlöschen der Kernfunktionen schließen.

Meine Anschauungen von der Genese der „ballonierenden“ Degeneration gehen vom Nachweis der „Kerneinschlüsse“ bei der Herpesgruppe aus, wobei ich diese Gebilde im Sinne der Chlamydozoenlehre deuten zu müssen glaube. Diese Deutung stützt sich, wie in den früheren Abschnitten dieser Arbeit ausgeführt worden ist, nicht allein auf den Nachweis der „Kerneinschlüsse“ und auf die Gesetzmäßigkeit ihres Auftretens in den menschlichen Hautefflorescenzen, sondern vielmehr auch auf den experimentell geführten Nachweis der Gebilde in den Kernen der Epithelzellen der Kaninchenhornhaut nach Impfung mit Material von Herpes. Die biologische Gleichstellung der „Zoster“- und „Herpeskörperchen“ mit den Guarnierischen Körpern bei der Vaccine-Variola, mit den Einschlüssen beim Molluscum usw. hatten mich daher veranlaßt, auch die Krankheiten der Herpesgruppe als Infektionskrank-

heiten zu deuten, und zwar sie als „Einschlußkrankheiten“ oder „Chlamydozoonosen“ anzusprechen.

Das nähere Studium der Zellveränderungen bei der Keratitis herpetica hat nun ergeben, daß man regelmäßig alle möglichen Übergangsformen von der geblähten, abgerundeten oder elliptisch gestalteten, ganz oder teilweise aus dem Zellverband losgelösten Epithelzelle, die einen wohlausgebildeten, rundlichen oder länglichen Einschluß enthält, zu Zellen mit 2, 4, 6, 8 und 16 Kernen nachweisen kann (Abb. 20). Diese Zellen haben ihre polygonale Gestalt aufgegeben und erscheinen wie Kugeln oder Ballons, wobei sie zweifellos im Gegensatz zu ihrem früheren, durch den innigen Zellverband bedingten, mehr starren Zustand eine große Plastizität erlangt haben. Die Kerne liegen zentral auf einem Haufen, erscheinen oft fazettiert und jeder enthält einen wohlausgebildeten „Einschluß“. Diese „Ballons“ zeigen in morphologisch-tinktorieller Hinsicht vollkommene Übereinstimmung mit den Bildern der „ballonierenden Degeneration“, wie sie bei der Untersuchung von Herpeseffloreszenzen des Menschen zu finden sind. Das weitere Schicksal der „ballonierten“ Epithelien der Kaninchenhornhaut ist ebenfalls gleich dem ihrer Schwestergebilde in den Krankheitsprodukten der menschlichen

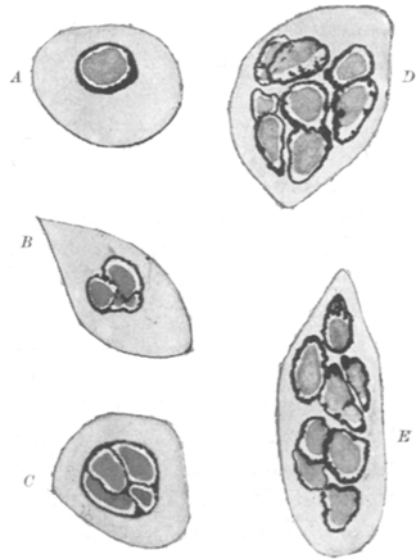


Abb. 20.

Haut; sie werden nach der durch das interepitheliale Ödem herbeigeführten Sprengung aus dem Zellverband losgelöst und später mechanisch abgestoßen.

In technischer Hinsicht sei erwähnt, daß für den Nachweis der „ballonierenden Degeneration“ namentlich die Keratitis herpetica des Kaninchens, erzeugt durch Verimpfung des Virus des Genitalherpes, ein besonders günstiges Studienobjekt darbietet und daß der dritte Tag post inoculationem hier das zeitliche Optimum für den Nachweis der Gebilde darstellt. Impft man das Virus des fieberhaften Herpes, so sind die ballonierten Epithelien spärlicher anzutreffen; hier muß die Untersuchung viel früher, und zwar innerhalb der ersten 24 Stunden vorgenommen werden.

Vergleichen wir die „Zoster“- und „Herpeskörperchen“ mit den bereits genauer studierten „Einschlüssen“ bei Vaccine, Molluscum contagiosum,



Paravaccine usw. und setzen wir für ihre Ausbildung die gleiche Annahme voraus, so gelangen wir zu folgenden Anschauungen: die Ansiedlung des nucleotropen Virus in den Kernen der Epithelzellen löst daselbst die Bildung der kompakten, mit dem Namen „Zoster“- und „Herpeskörperchen“ belegten „Einschlüsse“ aus, und zwar erfolgt dies durch Reaktionsprodukte präexistenter Kernsubstanzen. Diese Kerneinschlußbildung gibt den Impuls für die Kernteilung ab. Nach meinen Anschauungen liegt daher der „ballonierenden“ Degeneration ursächlich letzten Endes kein physikalisch-chemischer, zur Gerinnung führender „fibrinoider“ Degenerationsprozeß zugrunde, sondern ein biologischer, auf nucleäre Virusansiedlung zurückzuführender Vorgang. Weitgehende Störungen im normalen Ablauf des Zellebens begleiten diesen Vorgang. Die wichtigsten und am leichtesten nachweisbaren äußeren Merkmale des erkrankten Kernes sind: fast völliger Schwund des Chromatins, Kernwandhyperchromatose und Deformierung der Kernmembran als Ausdruck sowohl der hydropischen Kerndegeneration, als auch des heranwachsenden, an Größe immer zunehmenden „Kerneinschlusses“. Es ist daher völlig klar, daß bei der weitgehenden Zerstörung des Chromatingerüsts die Kernteilung nur auf dem Wege der Amitose erfolgen kann. Die Schädigung des Kernes durch das in ihm schmarotzende Virus bedingt aber auch eine Schädigung der ganzen Zelle; auch das Protoplasma degeneriert sehr frühzeitig und folgt nicht mehr der Kernteilung, wodurch Zellen mit 2, 4, 8 usw. Kernen entstehen. Ich verlege daher, gleich Unna, den Antrieb zur Ausbildung der Ballons in die Kerne, mache aber dafür, auf Grund meiner ätiologischen Untersuchungen über die Herpesgruppe, die Ansiedlung des nucleotropen Virus verantwortlich (Karyoöikongruppe der Chlamydozoa und Strongyloplasmen). Die unter dem Bilde der „ballonierenden Degeneration“ sich abspielenden Zellvorgänge würden dann besonderes biologisches Interesse beanspruchen infolge der Möglichkeit einer Beeinflussung der (allerdings beschränkten) Kernteilung durch ein von außen in den Kern gelangtes und sich hier fortpflanzendes Virus.

Während die Beschreibung Unnas sich nur auf die Veränderungen der Stachelzellen bezieht, bin ich einige Male auch einer ähnlichen Zellveränderung mit Bildung von „Kerneinschlüssen“ an den Bindegewebszellen im Corium begegnet. Die Erklärung des Vorganges fällt hier mit der der eigenartigen Veränderung an den Stachelzellen zusammen.

Die Entstehung der „Zoster“- und „Herpeskörperchen“ und die Bedeutung des Zellkernparasitismus für die ätiologische Erforschung einer Reihe infektiöser Dermatosen.

Die Entstehung der „Zoster“- und „Herpeskörperchen“ glaube ich auf Grund der Befunde und Annahmen der Chlamydozoenlehre folgender-

maßen erklären zu können: das nucleotrope Virus löst ungemein rasch — wie die Tierversuche zeigen, schon nach wenigen Tagen, ja selbst Stunden — eine Revolutionierung der präformierten Kernbestandteile und eine chemische Zerlegung der präsisistenten Kernsubstanzen aus. Soweit wir mit färberischen Verfahren und auf cytologischer Beobachtung fußenden Arbeitsmethoden in den Ablauf des Vorganges Einblick nehmen können, handelt es sich um zwei parallel miteinander verlaufende Prozesse. Der eine ist ein kernmorphologischer, der zweite ein kerntinktorieller Vorgang. Das Virus löst zunächst eine Überflutung des Gewebes mit Lymphe aus, der wir nicht nur in Schnitten der menschlichen Haut, sondern auch im Tierversuch schon wenige Stunden nach der Impfung begegnen. Infolge des Kernhydrops sowie auch infolge des allmählich wachsenden „Kerneinschlusses“ kommt es zur Störung des Verhältnisses des Innendruckes (im Kernraum), zum Außendruck (die unter normalen Verhältnissen gleich sind) und der daraus sich ergebende Folgezustand ist eine Deformierung der Kernmembran.

Durch den Einfluß des sich rasch vermehrenden Kernvirus werden Reaktionsprodukte in Gestalt einer Hypertrophie vorzugsweise oxyphiler Kernsubstanzen ausgelöst, die, an Masse immer zunehmend und das Virus mantelartig umgebend, schließlich das kompakte, scharf umschriebene „Zoster“- bzw. „Herpeskörperchen“ darstellen. Das Chromatingerüst des Kernes ist dabei schon in früheren Stadien größtenteils zugrunde gegangen und daher nur noch in geringen Spuren, meist in den peripheren Anteilen des Kernraumes, nachzuweisen. Auch die Nucleolen verkümmern und werden gegen die Peripherie verschoben, wo sie meist der Kernmembran anhaften, ohne aber ausgestoßen zu werden. Schließlich wird bei der Zerlegung der zwei das Kernchromatin zusammensetzenden Substanzen basichromatische Kernsubstanz an die Kernmembran verschoben. In geringsten Graden führt dies zu einer Kernmembranhyperchromasie, in etwas stärkeren zu einer mäßigen Verdickung der Kernmembran. In excessiven Fällen findet man jedoch basichromatische Substanz in verschiedener Dicke und Anordnung mit der Kernmembran verschmolzen oder ihr angelagert. Erfolgt dies in regelmäßigen Abständen, so gewährt der optische Durchschnitt einer derartigen Kernmembran einen zierlichen Anblick, indem er in nahezu gleichen Entfernungen angeordnete knopf- oder knötchenförmige Anschwellungen aufweist.

Der hier durch das Eindringen des Zoster- oder Herpesvirus innerhalb des Kernes ausgelöste (und auch im Tierversuch reproduzierbare) Vorgang beruht demnach auf chemischen Alterationen präexistenter Kernsubstanzen und auf Hypertrophie solcher und führt, als konstruktiver Prozeß, zur Entstehung bestimmter kernmorphologischer Bilder. Mit

der Chromatolyse, die eine spezifische konstante Farbenreaktion der Kerne darstellt, darf der hier beschriebene pathologische Kernvorgang, schon wegen seiner morphologischen Endprodukte, nicht identifiziert werden.

Die Bedeutung des in dieser Arbeit betonten Zellkernparasitismus ist bisher in der Pathologie fast gar nicht gewürdigt worden. Sehen wir von den Angaben von Bosc sowie von Councilman, Magrath und Brinckerhoff über das Auftreten Guarnierischer Körper in den Kernen der erkrankten Epithelzellen bei Variola ab, so ist meines Wissens, was die menschliche Pathologie betrifft, bei Infektionskrankheiten noch von keiner Seite die Aufmerksamkeit auf die Ansiedelung des Virus im Zellkern besonders gelenkt worden. Die gewöhnlichen Spaltpilze sind in der Regel Lymph- und Blutgefäßbewohner; Protisten siedeln sich auch im Zellprotoplasma an (von den Malariaplasmodien ist es heute noch unentschieden, ob sie in oder auf den Erythrocyten leben), nur ausnahmsweise begegnet man ihnen im Kern (z. B. Coccidie des Maulwurfes im Kern der Darmepithelien). Chlamydozoen und Strongyloplasmen sind aber echte Zellparasiten, das heißt, sie vollführen den wichtigsten Teil ihres Lebenszyklus in der Zelle, jedoch meist im Protoplasma (Molluscum, Geflügelpocke). Für die Paravaccine habe ich neben dem Auftreten protoplasmatischer Einschlüsse der Zelle auch die Ausbildung solcher in den Kernen der Stachelzellen beschrieben. In der tierischen Pathologie ist die Lokalisation der Einschlußgebilde im Kern bei der Bornaschen Krankheit (Meningoencephalitis der Pferde) von Joest, beim Virus myxomatosum der Kaninchen von de Beaurepaire-Aragão und von Bolle und v. Prowazek bei der Gelbsucht (Polyederkrankheit) der Raupen beschrieben worden.

In der Pathologie der Hautkrankheiten des Menschen habe ich zuerst auf das Vorkommen nucleotroper Vira hingewiesen durch das Auffinden und die Beschreibung von Kerneinschlüssen bei den Krankheiten der Herpesgruppe (Herpeszoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis). Ich habe dabei im Sommer 1920 anlässlich eines in der Wiener dermatologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrages über die Ätiologie des Herpes zoster die Hypothese aufgestellt, daß noch bei einer weiteren Reihe infektiöser Dermatosen mit bisher unerforscht gebliebener Ätiologie möglicherweise der Kern den Träger des Virus abgeben dürfte. So wäre hier zunächst an das spitze Kondylom und an die Warzen zu denken.

Es ist aber kaum anzunehmen, daß mit den hier angeführten Krankheiten der Zellkernparasitismus in der Biologie der Infektionskrankheiten bereits völlig erschöpft ist. Weitere Untersuchungen könnten vielleicht in der tierischen Pathologie zu Kerneinschlußbefunden führen, z. B. bei

der Maul- und Klauenseuche<sup>1)</sup>. Aber auch in der ätiologischen Erforschung mancher durch filtrierbare Infektionserreger bedingten Pflanzenkrankheiten dürften Zell- und vielleicht Kerneinschlüsse eine Rolle spielen. Es wird daher Aufgabe weiterer Forschungen sein müssen, diesen Abschnitt der Biologie durch Sammeln neuer Tatsachen auszubauen und zu vertiefen. Dem wissenschaftlich arbeitenden Dermatologen bietet sich hier Gelegenheit, einem nicht unwichtigen Abschnitt der Zellpathologie näher zu treten und die hier in aller Kürze gemachten Andeutungen sollten nur dazu dienen, den Weg zu zeigen und auf die bisher vorliegenden Forschungsquellen aufmerksam zu machen.

### Schlußfolgerungen.

Wenn ich die Ergebnisse der Untersuchungen zusammenfasse, so ist es gelungen:

1. in drei von sieben Fällen mit Material von Herpes zoster eine Keratitis auf der Kaninchencornea zu erzeugen;

2. sowohl in menschlichen Hauteffloreszenzen des Herpes zoster als auch in der Impfkeratitis des Kaninchens (in zwei Fällen) morphologisch und färberisch charakteristische „Kerneinschlüsse“ aufzufinden, die ich als „Zosterkörperchen“ bezeichnet habe;

3. den Herpes genitalis durch Impfung am Menschen zu übertragen, und zwar in einem der Fälle in zwei Generationen mit gelungener Weiterimpfung auf die Kaninchencornea. Herpes genitalis ist daher als Infektionskrankheit zu deuten;

4. sowohl beim Herpes genitalis des Menschen als auch in der mit Material von Genitalherpes erzeugten Impfkeratitis die als „ $\beta$ -Körperchen“ bezeichneten Kerneinschlüsse in großer Zahl nachzuweisen;

5. bei Herpes febrilis des Menschen und der entsprechenden Impfkeratitis des Kaninchens intranucleäre Einschlüsse in großer Zahl festzustellen, die mit der Bezeichnung „ $\alpha$ -Körperchen“ belegt wurden.

Alle diese Einschlüßkörper („Zoster“- und „Herpeskörperchen“) sind von autochthonen Kernsubstanzen abzuleiten und entsprechen einem krankhaften, kernmorphologischen Vorgang als Ausdruck der spezifischen Zell- bzw. Kernreaktion auf das Virus des Herpes zoster bzw. des Herpes genitalis und des Herpes febrilis. Diese Gebilde glaube ich als „Zelleinschlüsse I. Ordnung“ deuten zu dürfen, da bei entsprechender Färbung an einzelnen Gebilden der Aufbau des Einschlüßkörpers aus zahllosen kleinsten „Elementarkörperchen“ demonstriert werden kann.

6. Trotz der weitgehenden Ähnlichkeit, die „Zoster“- „ $\alpha$ “- und „ $\beta$ -Körperchen“ aufweisen, läßt sich die biologische Verschieden-

<sup>1)</sup> Eigene spärliche Untersuchungen über Maul- und Klauenseuche betreffen leider ein unzweckmäßig excidiertes Material und gestatten keine Schlußfolgerungen.

heit der drei Krankheiten der Herpesgruppe einwandfrei durch eine genaue Analyse des Cornealversuches feststellen:

A. Alle drei Herpesarten ließen sich in den bisherigen Versuchen auf die Kaninchencornea impfen, hingegen nur das Virus des fieberhaften Herpes auch auf die Hornhaut des Meerschweinchens;

B. Herpes genitalis und Herpes febrilis konnten bisher in fast 100% der Fälle auf die Kaninchenhornhaut geimpft werden, während Herpes zoster nur vereinzelte Male anging. Um die Haftung des Zostervirus zu erzielen, muß von möglichst jungen Stadien der Zosterefflorescenzen ausgegangen und eine größere Anzahl von Versuchstieren verwendet werden. Die Aviditäten der Erreger der drei Herpesarten zu den Hornhautepithelien des Kaninchens sind demnach ungleicher Art;

C. Die klinischen und histologischen Bilder der Hornhautveränderungen sind nach Impfung mit Herpesmaterial, je nach dem geimpften Virus, in den feineren Einzelheiten verschieden. Dementsprechend zeigen auch die zeitlichen Faktoren in der Ausbildung der Impfkeratitis Differenzen. Nach Impfung mit Herpes febrilis ist der Verlauf viel stürmischer als nach Impfung mit Herpes genitalis oder Herpes zoster. Wegen dieses ungleich raschen Ablaufes der Hornhautveränderungen muß die Untersuchung auf „Einschlüsse“ bei Herpes febrilis innerhalb der ersten 24 Stunden, am besten nach 7 Stunden, erfolgen; bei Herpes genitalis ist das zeitliche Optimum für den Nachweis der „ $\beta$ -Körperchen“ der 3. Tag, während für das Auffinden der „Zosterkörperchen“ sich in den bisherigen Untersuchungen der 4. Tag am geeignetsten erwiesen hat;

D. Je nach dem Impfmateriäl scheinen auch Unterschiede im gegenseitigen immunisatorischen Verhalten der Kaninchencornea zu bestehen. Diesen Teil der Untersuchungen konnte ich aus äußeren Gründen noch nicht abschließen; aus den bisherigen Versuchen geht jedoch hervor, daß Impfung der Cornea mit dem Virus des fieberhaften Herpes keine Immunität gegenüber einer Impfung mit Material von Genitalherpes erzeugt.

7. Die „ballonierende Degeneration“ (Unna) läßt sich experimentell in der Kaninchencornea durch Verimpfung von Herpesmaterial erzeugen; diese bemerkenswerte Zellveränderung wurde genetisch auf die Einwirkung des nucleotropen Herpesvirus auf die amitotische Kernteilung zurückgeführt.

8. Die Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis und Herpes febrilis) wurden als „Einschlußkrankheiten“ (Chlamydozoonosen) gedeutet und die Existenz „dermotroper“ oder richtiger gesagt „neurodermotroper“ Infektionserreger angenommen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Knapp vor Abschluß der Arbeit sind die Mitteilungen von Blanc und Caminopetros und von Luger und Lauda über die gelungene Filtration des Virus des Herpes febrilis erschienen, die als Stütze für die hier gemachten Auseinandersetzungen gelten können.

9. Die theoretische Bedeutung des „Zellkernparasitismus“ in der ätiologischen Erforschung infektiöser Dermatosen wurde als Arbeitshypothese für weitere Untersuchungen aufgestellt. Wie schon in einer Reihe früherer Arbeiten hervorgehoben wurde, haben wir allen Grund anzunehmen, daß der zellbiologische Vorgang, der in der Ausbildung der „Zoster“- und Herpeskörperchen“ Ausdruck findet, keinesfalls vereinzelt vorkommt, vielmehr dürfte hier ein weitverbreitetes cytobiologisches Gesetz vorliegen, dem ich durch Aufstellung der Karyooidkongruppe der Chlamydozoa und Strongyloplasmen Rechnung getragen habe.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen stellen die ersten Versuche einer mit Hilfe genauer Arbeitsmethoden vorgenommenen ätiologischen Klärung des Herpes zoster und des Herpes genitalis dar; die Frage des fieberhaften Herpes, die im letzten Jahr mehrfach von anderer Seite eingehend studiert worden ist, hat hier meist nur in vergleichender Hinsicht mit den anderen zwei den Dermatologen besonders interessierenden Krankheiten der Herpesgruppe Bearbeitung gefunden. Weitere Untersuchungen werden sich mit diesem Kapitel der Pathologie der Haut zu beschäftigen haben, das, gerade wegen seiner Beziehungen zu anderen Gewebssystemen des Organismus, in vielfacher Hinsicht Beachtung beansprucht. Handelt es sich doch bei den Krankheiten der Herpesgruppe (vielleicht mit Ausnahme des Herpes genitalis) nicht um primäre Dermatosen, sondern um Allgemeininfektionen des Organismus mit allerdings ganz bevorzugter Beteiligung der Haut im Sinne der von mir vor vielen Jahren aufgestellten Theorie des Dermotropismus. Welche Rolle hier dem Nervensystem, als Lokalisationsstätte des Virus oder auch als „Leitschiene“ für seine Verankerung in der Haut zukommt, wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

### Literatur.

Baum, Über die Übertragbarkeit des Herpes simplex auf die Kaninchenhornhaut. *Dermatol. Wochenschr.* **70**. 1920. — de Beaurepaire-Aragão, Sobre o microbio do Myxoma dos coelhos. *Brazil med.* 1912, Nr. 47. — Blanc und Caminopetros, C. R., *Acad. Sc.* 1921 und C. R. *Soc. Biol.* **84**, 629. — Borrel, *Ann. de l'inst. Pasteur* 1905. — Bosc, Les épithéliomes parasitaires et les maladies Bryozytiques. *Zentralbl. f. Bakteriell., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig.*, **34**. — Bureau, zit. nach du Castel. — du Castel, *Pratique dermatologique*. Paris 1901. — Councilman, W. T., *Int. dermat. Kongress*. New York 1907. — Doerr und Vöchting, *Revue gén. d'ophtalm.* 1920. — Douard de Bordeaux, zit. nach du Castel. — Grüter, *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* **65**, 398. 1920. — Heidenhain, M., Plasma und Zelle, in *Bardens Anatomie des Menschen* 1907. — Hoffmann und Friboes, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig.*, **113**. 1912. — Joest, *Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere* **10**. 1911. — Kooy, *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* **66**, 75. 1921. — Kopytowski, *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis*,

Orig., 68; 1903 und 54; 1900. — Kraupa, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1236. — Lipschütz, B., 1. Zusammenfassende Artikel im Handb. von Kolle-Wassermann und im Handb. v. Prowazek. 2. Über Chlamydozoa-Strongyloplasmen. Wien. klin. Wochenschr. 1919 u. 1920; Wien. med. Wochenschr. 1920 u. 1921; Dermatol. Wochenschr. 1921 (sieben Mitteilungen). — Löwenstein, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 64, 15. 1920 und 65, 399; 1920. — Luger und Lauda, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 12, S. 132 und Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 251 u. 259. — Paschen, Handb. von Kraus-Levaditi 1910. — Paul, Brauers Beiträge zur Klinik d. Infekt. usw. Bd. VII. — Pfeiffer, L., Monatsbl. f. prakt. Derm. Bd. VI, 1887 und Handb. Penzold und Stintzing. 3. Aufl. 1902. Bd. I. — v. Prowazek, Handb. d. path. Protozoen. Barth, Leipzig 1911. — Rist, zit. nach du Castel. — da Rocha - Lima, H., Chlamydozoen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913, S. 198. — Salmann, Ophthalm. Ges. Wien. 1921. — Schottmüller, Brauers Beiträge zur Klinik d. Infekt. usw. 1912. — Stocker, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1920. — Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. — Volpino, Rif. med. 1908 und Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., 49. 1909. — Bezüglich der älteren dermatologischen Literatur siehe die Lehrbücher von Kaposi, Finger, das Handbuch von Mraček, die Pratique dermatologique usw.

---