

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

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 82 (1940)

Heft: 4

Artikel: Über das Maul- und Klauenseuche-Virus und die Virus-Vakzinen

Autor: Schmid, G.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-589592>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 01.04.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

SCHWEIZER ARCHIV FÜR TIERHEILKUNDE

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte

LXXXII. Bd.

April 1940

4. Heft

Über das Maul- und Klauenseuche-Virus und die Virus-Vakzinen.

Von Dr. G. Schmid, Leiter des Bakt. serolog. Laboratoriums
der Veterinaria A.-G., Zürich.

Überblickt man die Maul- und Klauenseucheforschung während der verflossenen 40 Jahre, so findet man eine Reihe von Daten, die verdienen, festgehalten zu werden.

Im folgenden sollen diejenigen Marksteine der Forschung hervorgehoben werden, die mit der aktiven Immunisierung gegen die MKS¹⁾ in Beziehung stehen.

Löffler und Frosch filtrierten in den Jahren 1897/98 MKS-Blasenlymphe durch bakterienundurchlässige Pasteurkerzen. Sie gelangten zur Überzeugung, daß diese Ansteckungstoffe bedeutend kleiner dimensioniert sein müssen als die Bakterien. Versuche zur aktiven Immunisierung setzten alsbald ein.

Die MKS-Vakzinen lassen sich in 4 Gruppen einteilen:

1. Vakzinen mit aktivem Virus,
2. Vakzinen mit abgeschwächtem Virus,
3. Vakzinen mit inaktiviertem Virus,
4. Adsorbatvakzinen.

Die beiden Forscher empfahlen bereits 1905 das Seraphtin zur Schutzimpfung. Es handelte sich um die gleichzeitige Injektion von Viruslymphe und Rinderimmunserum, unter nachfolgender Impfung mit Viruslymphe allein.

Das Verfahren erwies sich indessen als gefährlich. Allen auf dieser Basis entwickelten Methoden mit Virusblut oder Lymph, sei es durch Applikation unter die Haut, in das Euter, in die Trachea, intraperitoneal usw., blieb der Erfolg versagt. Nicht

¹⁾ Maul- und Klauenseuche.

selten entstand Impfseuche, häufig blieb die Immunität aus. Die Hämovakzination nach Vallé und Rinjard — vor ca. 20 Jahren empfohlen — ist eine Art Simultanimpfung, bei der 200 bis 400 ccm Rekonvaleszentenserum sowie gleichzeitig oder 24 Stunden später an einer andern Körperstelle 2 bis 5 ccm virulentes Serum subkutan eingespritzt werden.

Sie kürzt den Seuchengang ab, schützt aber nicht vor den Durchseuchungsrisiken.

In den Jahren 1930 bis 1932 erschienen sodann einige Publikationen von Galea. Durch Zusatz von Saponin zur Virus-Suspension schuf er einen lokalen Entzündungsherd an der Injektionsstelle. Damit sollte das Eindringen des Virus in den Kreislauf verhindert werden, ein Prinzip, das seit einigen Jahren mit Erfolg bei der Milzbrand-Schutzimpfung angewendet wird. Es entstand aber keine MKS-Immunität. Darauf stellte er eine Emulsion von Virus mit Paraffinöl her und spritzte diese subkutan ein. Es trat Impfseuche auf nach verlängertem Inkubationsstadium.

Nachdem Frenkel und van Waveren 1935 die Züchtung des MKS-Virus in Gegenwart von Rinderfötenhaut gelungen war, hofften sie das Virus durch Kulturpassagen dahin zu bringen, daß es sich zur Erzeugung einer Immunität ohne Krankheitserscheinungen eignen würde. Sie berichteten 1938 über eine größere Zahl von Versuchen an Rindern mit Kulturvirus allein sowie Virus und Rekonvaleszentenserum. Das Resultat bestand regelmäßig in der Bildung einer Primäraphte und nachfolgender Generalisation mit durchschnittlich harmlosem Verlauf. In der Folge konnte eine solide Immunität festgestellt werden. Das Virus hatte durch die zahlreichen Kulturpassagen nicht die erwünschte Veränderung erfahren.

Die zweite Gruppe umfaßt die Impfstoffe, in denen das Virus auf physikalischem, chemischem oder biologischem Wege verändert worden war, ohne seine Infektionskraft völlig aufzuheben. Man versuchte durch Erhitzen von virushaltigem Blut und Lymphe auf verschiedene Temperaturen während bestimmter Zeit den Zweck zu erreichen. Roux, Vallé und Carré stellten durch einmonatige Lagerung des Virusblutes bei -1° bis -2° C einen Impfstoff her, der in Dosen von 100 bis 300 ccm nach subkutaner Applikation bei Rindern eine kurzdauernde Immunität entstehen ließ, während mit Dosen von 10 ccm kein Impfschutz eintrat. Schon hier zeigte sich wie bei anderen Experimenten, daß die Menge des Ausgangsvirus ausschlaggebend ist für die Bildung einer Immunität.

Von chemischen Agentien kamen namentlich Lugol'sche Lösung, Karbolsäure, Alaunlösung beschränkte Zeit zur Einwirkung. Die Resultate waren ungleich. In Anlehnung an Löffler und Frosch propagierte Lignières 1910 eine Schutzimpfung mit abgeschwächtem Virus und Rekonvaleszenten-Serum. Beides mußte intravenös verabreicht werden. Nach der Theorie hätte dabei eine „innere Seuche“ ohne Blaseneruptionen die Immunität bewirken sollen. Im Seuchengang 1913/14 gelangte im Kanton Zürich der Impfstoff von Dr. Krafft, bestehend aus einem nach besonderem Verfahren abgeschwächten Virus, zur Anwendung, ohne die erhofften Erfolge zu zeitigen. Das gleiche Schicksal wurde den Versuchen mit Kuhpockenvirus zuteil, wo man vergeblich hoffte, daß die gemeinsamen Eigenschaften des Dermotropismus eine Gruppenimmunität zur Folge haben könnten, die sich auch auf das MKS-Virus erstrecken würde.

Von Wissinger, Budapest, liegen aus dem Jahre 1924 eine Anzahl Versuche an Schweinen und Rindern vor. Er erhitzte defibriniertes Rinderblut z. T. eine Stunde auf 48° und 56° und impfte damit ca. 900 Rinder und 600 Schweine. Der Autor behauptet, gute Erfolge gesehen zu haben. Die Versuche sind aber nicht wiederholt worden.

Die biologische Beeinflussung des Virus wurde zu erstreben versucht mittels zahlreichen Passagen durch das Schwein, durch Meerschweinchen und Kälber. Neuerdings gelang es im Riemser Institut (Nagel) durch intrazerebrale Injektion das Virus über zahlreiche Mäusepassagen fortzuzüchten. Weitere Berichte hierüber liegen noch nicht vor.

Die Passagen über die drei vorerwähnten Tierarten mußten als ergebnislos abgebrochen werden; ja man stellte sogar fest, daß durch 1800 Passagen an Meerschweinchen gewöhntes Virus wohl noch imstande war, bei Rindern MKS hervorzurufen, jedoch ohne Immunität zu hinterlassen.

Durch kutane Injektion von Pocken- und MKS-Virus bei Rindern an zwei verschiedenen Hautstellen hoffte Belin 1925 bis 1928 aus den Vakzinepusteln ein mitigiertes MKS-Virus zu gewinnen. Die Pusteln enthielten zwar Virus, aber nicht mit den gewünschten Eigenschaften. Die Versuchstiere entwickelten entweder Impfseuche oder aber keine Immunität.

Die dritte Gruppe von Vakzinen enthält völlig inaktives Virus. In den Jahren 1920/25 versuchten verschiedene Tierärzte mit gekochter Milch MKS-kranker Tiere Rinder zu immunisieren, jedoch ohne überzeugende Erfolge zu erreichen.

Dann erschienen die Arbeiten von Vallé, Carré und Rinjard. Sie waren auf den Gedanken gekommen, Formalin zur Inaktivierung des Virus zu verwenden.

Der erste Versuch (beschrieben im Bull. de la Soc. centr. de Méd. vétérinaire 1925) umfaßt 11 bretonische Rinder im Alter von 2 Jahren.

Virulentes Serum sowie zerkleinertes Aphtendeckenmaterial, Typ 0, wurde mit 2‰ Formol versetzt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Schutzimpfungsdosis war für formolisiertes Serum 100 bis 500 ccm pro Tier, für formolisierte Aphtendeckenaufschwemmung mit einem Epithelgehalt von 1,5% 30 bis 170 ccm pro Tier.

23 bis 34 Tage später wurden die Rinder infiziert durch subkutane Injektion von virulentem Blut.

Die Rinder, welche formolisiertes Serum erhalten hatten, erkrankten wie die Kontrollen, während die mit formolierter Aphtendeckensuspension vorbehandelten Tiere gesund blieben.

Ihre an weiteren ca. 2000 Großtieren gewonnenen günstigen Resultate konnte die englische MKS-Kommission zum größten Teil, Waldmann und Trautwein dagegen nicht bestätigen. Sicher ist, daß mit der Formalvaccine ein Impfschutz erzielt werden konnte, wenn auch nicht regelmäßig und nur für kurze Zeit. Nach dem negativen Ergebnis der vorigen Arbeiten suchte Galea die Inaktivierung durch Zusatz von 1% Chloroform mit nachfolgender Lagerung bei bestimmter Temperatur zu erzielen. Diese Vaccine mußte intrakutan angewendet werden. Sie vermittelte bei Meerschweinchen tatsächlich einen gewissen Schutz, die Rinder dagegen erwiesen sich als ungenügend und nur vorübergehend geschützt. Im Riemser Institut sind nach Mitteilungen von Waldmann am Internationalen Tierärztekongreß 1930 ebenfalls eine große Zahl von Versuchen mit inaktiviertem Virus zur Durchführung gelangt.

Außer vorsichtiger Trocknung virushaltiger Flüssigkeit, Behandlung mit Ultraviolettstrahlen, kamen auch verschiedene Chemikalien und Farbstoffe in Anwendung. Gewisse Erfolge waren immer zu verzeichnen, die im Ausbleiben oder in mildem und verzögertem Ablauf der Generalisation zum Ausdruck kamen.

In Amerika war Dorset seit 1920 bemüht, eine Vaccine zur aktiven Immunisierung gegen Schweinepest herzustellen. Im Verlauf dieser Arbeit gelangte er mit seinen Mitarbeitern zu einem

Impfstoff, der durch Zusatz von Kristallviolett zu virushaltigem defibriniertem Blut hergestellt war. Die Erfahrungen in den auf ziemlich breiter Basis in Amerika angestellten Versuchen waren sehr ermutigend. Nachprüfungen in Deutschland und in der Schweiz ließen aber erkennen, daß gleichmäßig wirkende Impfstoffe auf diese Art nicht erzeugt werden konnten. Einzelne Herstellungsnummern erfüllten in bezug auf Unschädlichkeit und Schutzwirkung die Anforderungen, während bei Anderen Impfsuche auftrat oder die Schutzwirkung ausblieb. Geiger stellte sogar fest, daß einzelne Vakzinen anfänglich unschädlich waren, nach Lagerung während einigen Monaten dagegen wieder infektiös wurden.

Im Novemberheft 1938 des Schweiz. Archiv für Tierheilkunde, S. 479, berichtet Herr Prof. Flückiger über Versuche mit einer MKS-Vakzine, die durch Zusatz von Kristallviolett zu defibriniertem, virushaltigem Blut hergestellt war.

Bei den geimpften Rindern entstand eine gewisse Immunität gegen MKS, die aber nicht genügte zum Schutz gegen eine massive Infektion. Der Bericht schließt: „Il n'est pas encore possible de se prononcer d'une manière définitive sur le résultat des recherches qui sont continuées.“

Diese Vakzine ist im Winter 1938 und im darauf folgenden Frühjahr in Bern und Zürich hergestellt worden und in einer Anzahl von Versuchen und in der Praxis zur Anwendung gelangt.

Ein großer Nachteil der Blutvakzinen liegt darin, daß der Virusgehalt, welcher der Immunkraft der daraus hergestellten Vakzine proportional ist, verhältnismäßig niedrig, ungleich und nicht im voraus bestimmbar ist. Virustitrierungen an Meer-schweinchen kommen nicht in Frage, weil längst nicht alle Rinder-MKS-Stämme gleich in der ersten Passage bei Meer-schweinchen angehen.

Gestützt auf die Angaben von Gräub, Zschokke und Saxer im Schweiz. Archiv für Tierheilkunde Oktober 1939, stellen wir fest, daß die in Bern und Zürich geübten Fabrikationsmethoden sich weitgehend decken; nur verwendeten wir ein Kristallviolett schweizerischer Herkunft.

Als maßgebend für die Beurteilung der Kristallviolettvakzine scheinen uns folgende Punkte:

1. Es sind keine Fälle von Impfsuche nachgewiesen.
2. Impfschäden mit tödlichem Ausgang wurden durch Kristallviolett-Vakzine Gräub (wahrscheinlich) 31 Fälle, durch Kristallviolett-Vakzine Veterinaria 19 (vielleicht 20) Fälle registriert (W. Frei).

3. Die Prüfung des Impfschutzes mit Kontaktinfektion in einem Großtierversuch im Sand bei Schönbühl ergab unter 39 vakzinierten Tieren:

- 14 Tiere, die sichtbar an MKS erkrankten,
- 13 Tiere, die als verdächtig bezeichnet wurden, und
- 12 Tiere, die gesund geblieben sind.

4. Die Verwendung dieser Kristallviolett-Vakzine und der in ähnlicher Weise hergestellten Formol-Vakzine in der Praxis, wo die Infektion in der Regel mit geringeren Virusmengen vor sich geht als im Experiment, war solange gerechtfertigt, als kein besserer Impfstoff zur Verfügung stand.

Alle bisher besprochenen physikalischen, chemischen und biologischen Verfahren zur Inaktivierung des Virus fußen auf der Vorstellung, daß das Virus ein Lebewesen sei, das abgetötet werden muß unter möglicher Schonung seiner antigenen Eigenschaften. Auch die Farbstoff-Vakzinen besitzen ihre Vorläufer in den Farbstoff-Vakzinen von Vallé, Carré, Rinjard (1925) und Weichlein.

Zum Abschluß dieses Kapitels der MKS-Forschung sei das Urteil von Prof. Flückiger in der N.Z.Z., Februar 1939, zitiert:

„Wenn auch jene Versuche mit abgeschwächtem Virus nicht durchwegs als gescheitert bezeichnet werden können, muß doch festgestellt werden, daß kein auf Grund der betreffenden Untersuchungsmethoden ausgearbeitetes Verfahren den praktischen Anforderungen bis dahin entsprochen hat. Eine ganze Anzahl von Verfahren sind auch in der Schweiz zur Anwendung gebracht worden (Simultanimpfung, Hämovakzination, Formolimpfstoffe, Karbolimpfstoffe, durch Kälte oder Hitze abgeschwächte Impfstoffe, Farbimpfstoffe usw.), ohne daß damit, wenigstens bis jetzt, einwandfreie Ergebnisse erzielt werden konnten.“

In der Pflanzenpathologie waren zwei Forscher schon 1892 und 1898 auf einen filtrierbaren Krankheitsstoff gestoßen, der die Mosaikkrankheit der Tabakblätter hervorruft.

Dieses Gebiet lag von Anfang an in den Händen von Botanikern physiko-chemischer Prägung. Ihre auf die Pflanzenvira angewandten Methoden sind nach und nach wegweisend geworden für die Erforschung der tierischen Vira.

Im Verlauf der vergangenen zwei Jahrzehnte hatte es sich immer deutlicher herausgestellt, daß die aus der Bakteriologie stammenden Methoden und Anschauungen keine tragfähige

Basis für eine methodisch vorwärtstrebende Virusforschung darstellen. Bereits 1917 wurde von W. Frei auf physikalische und chemische Merkmale dieser Gruppe von Krankheitserregern hingewiesen. Doerr sprach sich 1929 auf Grund seiner Studien an Bakteriophagen dahin aus, daß die Vira eher feinst verteilten (hochdispersen) Kolloiden entsprechen als Mikroorganismen.

Inzwischen war auch aufgefallen, daß Fermente, Toxine und Virus in kolloidaler und immunologischer Beziehung Berührungspunkte aufweisen.

In diesem Zusammenhang interessiert vor allem das Adsorptionsphänomen.

Roux und Yersin, die Entdecker des Diphtherie-Toxins, adsorbierten bereits das Toxin an verschiedene Stoffe. Willstädter benützte Metallhydroxyde und besonders Aluminium-Hydroxyd (Al(OH)_3) zur Reinigung von Fermenten, die er zuerst an das Al(OH)_3 adsorbierte. Nach Zentrifugation wurde die überstehende Flüssigkeit abgegossen und das Ferment aus dem Adsorbat durch Zusatz geeigneter Salzlösungen wieder abgelöst.

In Dänemark stellt Sven Schmidt seit 1931 einen Diphtherie-Impfstoff her durch Adsorption von Diphtherie-Formoltoxoid an Al(OH)_3 , dessen Wertigkeit ausreicht, um mit einer Injektion Kindern einen sehr guten Schutz zu verleihen, der mit gewöhnlichen Toxoiden erst nach 2- bis 3maliger Injektion erreicht wird.

Zwei Jahre später übertrug er diese Methode auf das MKS-Virus. Unter bestimmten Bedingungen tritt vollständige Adsorption des MKS-Virus an das Al(OH)_3 ein, so daß in der überstehenden Flüssigkeit kein Virus nachzuweisen ist.

Wurden derartige Adsorbate den Meerschweinchen subkutan eingespritzt, so erkrankten bei Verwendung von 1 ccm Vakzine pro Tier mit

4% Virus-Lymphe-Gehalt ca. 50% der Versuchstiere an MKS, mit

2% Virus-Lymphe-Gehalt ca. 20%, und mit

1% trat nur noch ausnahmsweise Impfseuche auf.

Die gesund gebliebenen Tiere entwickelten aber eine sehr solide, bis zu 5 Monaten anhaltende Immunität.

Wurden diese Adsorbate während 8 Monaten bei ca. 0° C gelagert, so verschwand die Pathogenität unter voller Erhaltung der immunisierenden Eigenschaften. Benutzte man aber Temperaturen von 20 bis 37° C zur Herabsetzung der Pathogenität, so trat gleichzeitig ein Verlust an Immunkraft in Erscheinung.

Die Versuche mit nativen Adsorbaten wurden 1936 durch Waldmann und Köbe auf das Rind übertragen. Nachdem sich diese aber für das Rind als infektiös erwiesen hatten bei subkutaner Applikation und die Abschwächung mit Erwärmung nicht regelmäßig gelang, wurde ein anderer Weg eingeschlagen, um die nötige Sicherheit zur Verhütung von Impfseuche erreichen zu können. Zurückgreifend auf die Formolvakzine nach Vallé ließen Waldmann und Köbe das Virus nach ausreichender Pufferung wie gewohnt zuerst an das $\text{Al}(\text{OH})_3$ adsorbieren, setzten anschließend 0,5% Formol zu und ließen das Ganze 48 Stunden lang bei 25°C stehen; darauf folgt Lagerung bei 3 bis 5°C bis zum Verbrauch. Die Haltbarkeit beträgt unter diesen Bedingungen mindestens 5 Monate. Jede Herstellungsnummer wird an Rindern auf Keimfreiheit, Unschädlichkeit und immunisierende Eigenschaften geprüft vor der Abgabe. Dies nimmt 3 Wochen in Anspruch.

Seither wird außer in Deutschland und Dänemark auch in Italien MKS-Vakzine nach dieser Methode hergestellt.

Die Versuche mit thermisch inaktivierten Adsorbaten sind inzwischen in Dänemark durch Toussieng und Fogedby wieder aufgenommen worden.

Vianello in Mailand stellt eine Adsorbat-Vakzine her, der an Stelle von Formol ein Phenol-Methyl-Äther, das Anisol mit anscheinend gleich guten Resultaten zur Inaktivierung beigefügt wird. Die Auswertung geschieht auch hier durch experimentelle Infektion von vakzinierten Großtieren. Seine Erfahrungen erstrecken sich auf ca. 700 Tiere. Es bleibt zu erwähnen, daß auch Kultur-Virus, das nach der Methode von Frenkel und van Waveren auf fötalem Rinderhautepithel gewonnen wird, sich zur Adsorption an $\text{Al}(\text{OH})_3$ eignet (Toussieng, Frenkel, van Waveren und Fogedby). Immunisatorisch verhalten sich die aus Kultur-Virus gewonnenen Vakzinen nicht so günstig wie die aus Rindervirus hergestellten Produkte. Der Infektiositätstiter bleibt beim Kultur-Virus wesentlich zurück. Zudem muß hinsichtlich des Kulturvirus daran erinnert werden, daß Rinderföten als Ausgangsmaterial für Vakzineherstellung nicht in beliebiger Menge zu beschaffen sind.

Worin liegt nun der grundlegende Unterschied zwischen den Adsorbat-Vakzinen und den früheren Impfstoffen?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen einige physikalische und chemische Daten vorausgeschickt werden.

Durchmesser einiger Zellarten und Eiweißmoleküle:

| | | |
|--------------------------------|-----------|---------|
| Erythrozyten..... | 7500 | m μ |
| Kokken | 1000—2000 | m μ |
| Bac. prodigiosus | 500—1000 | m μ |
| Pocken-Virus | 150—180 | m μ |
| MKS-Virus | 10—40 | m μ |
| Pseudoglobulin-Molekül (Pferd) | 6,9 | m μ |
| Ovalbumin-Molekül | 4,3 | m μ |

$$1 \text{ m}\mu = 0,000001 \text{ mm}$$

Das MKS-Virusteilchen ist also ca. 200mal kleiner im Durchmesser als ein kleiner Kokkus, und 2- bis 6mal so groß als ein Pseudoglobulin-Molekül.

Das MKS-Virus wurde von Janssen 1938 als Nucleoprotein erkannt. Es weist Phosphatgruppen auf. Diese tauschen auf dem Aluminiumteilchen gegen Hydroxylgruppen aus. Dabei lagern sich die (PO₄)-Gruppen auf die Al(OH)₃-Teilchen an und die ausgetauschten (OH)-Gruppen gehen in Lösung.

Das Wesen der Anlagerung des MKS-Virus an die Oberfläche der viel größeren Al(OH)₃-Teilchen besteht also wesentlich in einer chemosorptiven Bindung, die unter bestimmten Bedingungen sehr solid ist. Der Fortschritt, den die Adsorbat-Vakzinen gebracht haben, besteht darin, daß die Adsorption dem Virus eine bedeutende Stabilität verleiht. Jedenfalls tritt eine Verankerung mittels seiner (PO)₄-Gruppen auf das Aluminiumhydroxyd ein, die für die Erhaltung der antigenen Eigenschaften im Zuge der Inaktivierung förderlich ist. Die theoretische Seite dieser Erscheinung ist nicht geklärt. Wir stellen lediglich fest, daß adsorbierte Formolvakzine mindestens 9 Monate lang Immunität verleiht, während wässrige Formolvakzine nur während einigen Wochen vor Neuinfektionen zu schützen imstande war.

Es ist bezeichnend für das Wesen des Virus, daß es in seinem Verhalten gegenüber adsorbierenden Substanzen weitgehende Parallele mit Toxinen aufweist. Formalinisiertes Diphtherie- und Tetanustoxin lassen sich ebenfalls an Al(OH)₃ und Kalialaun adsorbieren und ergeben in dieser Form Impfstoffe, deren immunisierende Wirkung derjenigen der rein wässrigen Toxide weit überlegen sind.

An die Parallele zum Toxin anknüpfend stellt sich automatisch die Frage nach der Natur des MKS-Virus.

Herkömmlich und in Analogie zu den Bakterien glaubte

man das Virus als sehr kleines zelliges Wesen betrachten zu können. Im Laufe der Zeit sammelten sich indessen Beobachtungen an, besonders aus der Pflanzen-Virusforschung, die auch andern Schlüssen Raum ließen.

W. Frei bespricht in seiner 1938 erschienenen Arbeit: Neuere Ergebnisse der physikalisch-chemischen Erforschung filtrabler Vira, den ganzen Fragenkomplex und gelangt zum Schluß, daß zwischen lebendig und nichtlebendig kein grundsätzlicher Unterschied, sondern ein stufenweiser Übergang besteht, ebenso zwischen zellig und nichtzellig. Auf diesem Grenzgebiet stehen auch die Vira, die einen vielleicht mehr auf der primitiv lebendigen und primitiv zelligen Seite, andere aber sicher, wie die hier besprochenen Untersuchungen zeigen, auf der nichtzelligen, nichtlebendigen Seite.

Nach Stanley, Wyckoff und ihren Mitarbeitern sind die von ihnen untersuchten Vira (z. B. Tabakmosaik-Krankheit, Kaninchen-Papillomatosis, Virus der Pferde-Enzephalomyelitis) keine Zellen, sondern Eiweißmoleküle. Die zwei erstgenannten Vira sind von den beiden Forschern in kristallinischer Form gewonnen worden (1935—1937).

Janssen erhielt 1937 durch Behandlung von Virus-Suspensionen mit einer Alkohol-Äthermischung und Gipslösung in der Kälte Niederschläge, die MKS-Virus in sehr reiner Form enthalten. Dieser Reinigungsprozeß kann mehrere Male wiederholt werden, ohne daß wesentliche Titerverluste eintreten.

1 ccm Virus-Lymphe ergab eine Ausbeute von 1 bis 2 mgr an Virus-Protein.

Das Molekulargewicht des MKS-Virusteilchens wird auf 4 000 000 angegeben. Es handelt sich um ein großes Molekül. Das Molekulargewicht des Hämoglobins ist 68 000.

Das MKS-Virus besitzt eine Anzahl Eigenschaften, die im allgemeinen bei Bakterien nicht vorhanden sind.

1. Hochgradige Infektiosität. Virus-Lympheverdünnungen bis 1 : 10 Millionen können noch infektiös wirken.

2. Die Temperaturunbeständigkeit. Virus-Lymphe und Aph-tendecken behalten bei -10° C monatelang ihre Ansteckungsfähigkeit unverändert, während diese bei 37° C innert 48 Stunden völlig verschwindet.

3. Die Widerstandsfähigkeit gegenüber verschiedenen Desinfektionsmitteln und Fermentgiften, welche die Lebenstätigkeit der pathogenen Bakterienzellen stark, das Virus dagegen nicht

oder nur sehr langsam schädigen. Bei der Kleinheit der Virus-
teilchen kann diese Erscheinung nicht mit der Annahme von
Kapseln, wie bei den Sporen, erklärt werden.

4. Hochgradige Empfindlichkeit des MKS-Virus gegenüber
Veränderungen der Wasserstoffionen-Konzentration (Lauge- und
Säureempfindlichkeit). Bis diese Tatsache klar erkannt war, sind
zahlreiche Vakzineherstellungsversuche an diesem Punkte ge-
scheitert, weil die Suspensionen durch enzymatische Vorgänge
rasch sauer reagierten. Säure und alkalische Reaktion schädigen
das MKS-Virus. Wie bekannt, dienen starke Laugen als vor-
treffliche Desinfektionsmittel.

5. Ausgeprägte Affinität zu bestimmten Organsystemen,
diesfalls zum Hautorgan.

6. Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung sind bis-
lang in Virus-Aufschwemmungen nicht beobachtet worden. Alle
diese gegen eine zellige Struktur sprechenden Eigenschaften
fügen sich dagegen zwangslos in die Reihe der Proteinmerkmale
ein.

Das Virus-Teilchen entspricht seinem Wesen nach also nicht
einer Bakterienzelle, sondern eher einem spezifischen Zellpro-
dukt, z. B. einem eiweißhaltigen Toxin.

Die bis jetzt gewonnenen Erkenntnisse sprechen dafür, daß
das MKS-Virus ein Eiweiß, und zwar ein Nucleoprotein ist
(Janssen, 1937 und 1938).

Die Hauptbausteine der Proteine bestehen aus Aminosäuren, die
kettenartig zu Polypeptiden verknüpft sind. Von den Polypeptid-
ketten zweigen Seitenketten ab, die durch sogenannte Haftpunkte
miteinander in Berührung treten können. Dadurch entsteht ein
Netzwerk und letzten Endes ein Raumgerüst, das Molekülgerüst,
in dem Wasser- und Salzmoleküle eingelagert sind. Bei den zu-
sammengesetzten Proteinen sind Farbstoffe, bzw. Kohlehydrate,
bzw. Phosphorsäure, bzw. Nucleinsäuren im Raumgitter eingebaut.

Fig. 1 stellt schematisch zwei Polypeptidketten dar mit Haft-
punkten, bei denen die vier hauptsächlichsten Bindungstypen
berücksichtigt sind.

1. Temperaturempfindliche Bindung.

Das MKS-Virusprotein muß ähnliche Bildungen enthalten,
da die Pathogenität und antigene Wirkung von wässrigen
Virus-, bzw. Vakzine-Suspensionen bei 37° C innert 48 Stunden
verschwindet.

2. Quellungsempfindliche Bindung.

In dieser Hinsicht zeigt unser Virus keine besondere Empfindlichkeit, sofern Wasserentzug, d. h. die Entquellung unter bestimmten Bedingungen erfolgt. Die Tenazität des Virus nach Antrocknung an Sackmaterial, Heu, Kleie und dergleichen ist geradezu erstaunlich. Es scheint auch, daß nach dem Wasserverlust die Temperaturempfindlichkeit weitgehend herabgesetzt ist. Nach Berichten der englischen MKS-Kommission sowie von Waldmann ertrug rasch getrocknete Virus-Lympe eine Erhitzung auf 100° C während 2 bis 3 Minuten, ohne die Infektiosität einzubüßen.

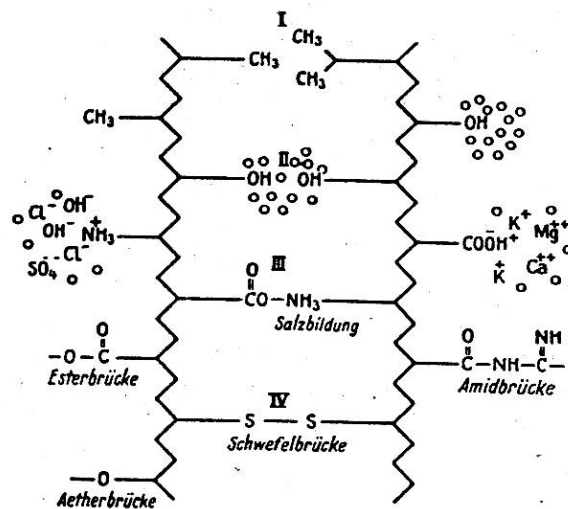


Fig. 1. Schematische Darstellung der Bindungsmöglichkeiten zwischen benachbarten Polypeptidketten im Zytoplasma; o = Wassermoleküle. (Zit. nach Frey-Wyssling 1938).

3. pH-empfindliche Bindung.

Die Festigkeit dieser Bindung ist von der Wasserstoffionen-Konzentration abhängig. Das Haltbarkeitsoptimum für das MKS-Virus liegt bei pH 7.6, also im leicht alkalischen Gebiet. In sauren und stark alkalischen Lösungen wird das Virus rasch unwirksam.

Die Erfahrung ist wohl bekannt, daß das Fleisch von MKS-kranken geschlachteten Tieren sehr rasch virusfrei wird zufolge der Bildung von Fleisch-Milchsäure während der Totenstarre.

4. Bindung durch sogenannte Methyl- und Schwefelbrücken.

Diese Verankerungspunkte sind sehr stabil.

Das vorgeführte Schema erhebt nicht darauf Anspruch, sich mit dem Aufbau des MKS-Virus-Proteins im einzelnen zu decken.

Es soll lediglich ein Bild vermittelt werden, wie man sich die Struktur im Prinzip zu denken hat.

Das MKS-Virusprotein weist nun zwei Eigenschaften auf, durch die es gegenüber anderen Eiweißkörpern gekennzeichnet wird.

1. Bringt man das Virus an eine Prädilektionsstelle im lebenden Organismus, so entsteht dort wieder dasselbe Virus.
2. Soweit heute bekannt ist, wird das MKS-Virus nur in Gegenwart lebender Epithelzellen gebildet. Zur Erklärung dieses Phänomens wird die Autokatalyse (Stanley) herangezogen.

Autokatalysatoren sind Stoffe, die durch ihre Anwesenheit die Erzeugung ihrer eigenen Substanz veranlassen, eine Erscheinung, für die bereits Beispiele in der anorganischen und organischen Welt bekannt sind.

Der holländische Chemiker Janssen legt zudem großes Gewicht auf das zellstoffwechsel-toxische Verhalten des MKS-Virus. Der Infektionsvorgang spielt sich nach dem genannten Autor folgendermaßen ab:

Der Name Virus — sagt Janssen — ist von dieser Erklärung aus gesehen sehr bezeichnend.

Das MKS-Virus dringt bei der natürlichen oder künstlichen Infektion zwischen den Zellen des Zungenepithels hindurch oder bei parenteraler Zufuhr via Blutbahn in die Zellen des Stratum germinativum.

Prädestiniert für das Angehen der Infektion sind die Epidermispartien, in denen lebhaftige Zellteilung und Keratinbildung stattfindet.

Sobald das Virus in die Zellen des Stratum germinativum eingedrungen ist, tritt dort eine Vergiftung des Zellstoffwechsels ein. Die Zelle stirbt aber nicht ab, sondern ihr Stoffwechsel wird in eine andere Richtung gelenkt. Sie ist immer noch imstande, sich zu teilen und die Zellen des Stratum spinosum entstehen zu lassen, welche normalerweise das Keratin bilden. Die nach dem Zutritt des Virus gebildeten Stratum spinosum-Zellen sind aber nicht mehr fähig, ihr normales Endprodukt, das Keratin, zu bilden, sondern das Endglied ihres nunmehrigen Stoffwechsels ist das MKS-Virus. Dann kommen Exsudationsvorgänge hinzu, so daß rasch eine Blase entsteht.

Das MKS-Virus entsteht als Produkt einer spezifischen Stoffwechselvergiftung der Epithelzellen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß das MKS-Gift selber die Produktion seiner

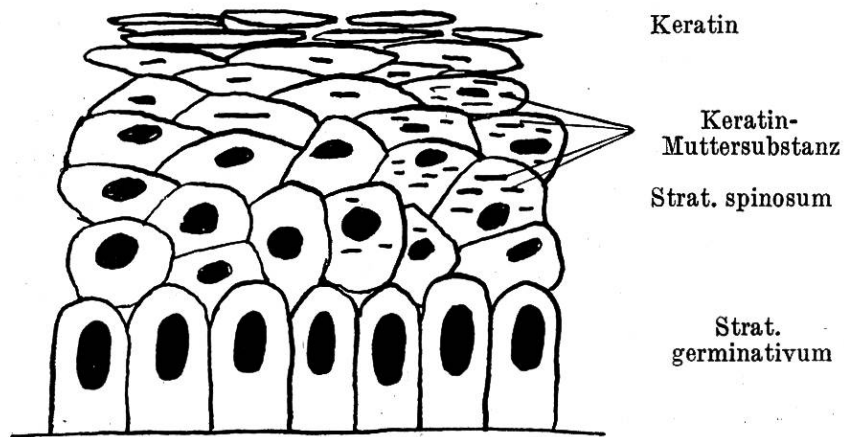


Fig. 2. Schematische Darstellung der Keratin-Bildung.

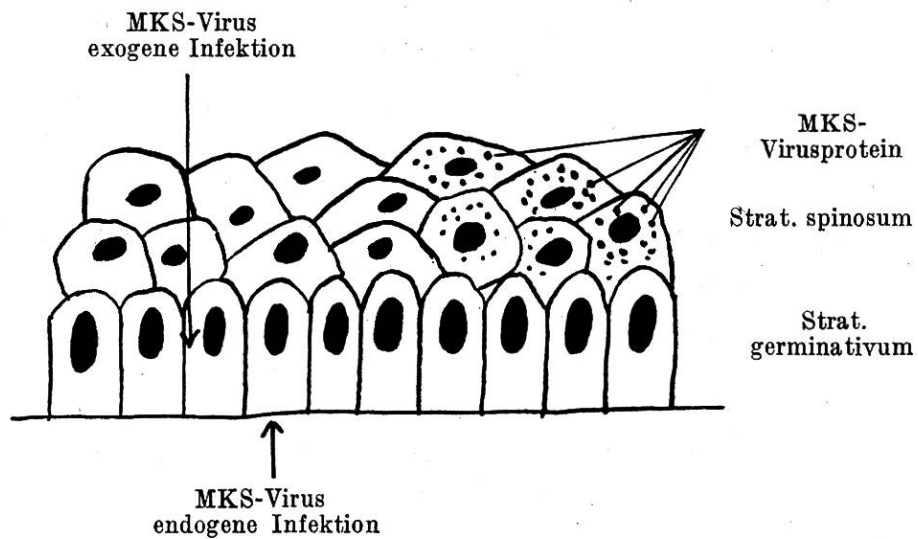


Fig. 3. Schematische Darstellung der MKS-Virus-Bildung.

eigenen Substanz in der Zelle veranlaßt. Das MKS-Virus entsteht aber anscheinend nur in Zellen, die zur Keratinbildung befähigt sind.

Zusammenfassung.

1. Die Geschichte der aktiven Immunisierung gegen die MKS ist gekennzeichnet durch verschiedene Etappen, von denen bis heute die wichtigste die Herstellung der Adsorbat-Vakzinen ist.
2. Die MKS-Virusforschung wandelt sich aus einem bakteriologischen Fragenkomplex zu einem Problem der Eiweißchemie.

Literaturverzeichnis.

Andrews. Int. Ti. Kongreß 1930. — Belin. C. R. Soc. Biol. 1925, 1926, 1927. — Belin. Off. Int. Epiz. 1929/30. — C. N. Mc Bryde and C. G. Cole. Journal of the Am. Vet. Med. Assoc. 1936, S. 652. — Doerr und Hallauer. Handbuch der Virusforschung 1939. — Ehrhardt. Generalbericht über die Maul- und Klauenseuchekampagne 1913/14 im

Kanton Zürich. — E. F. Fogedby et Harbo. Off. Int. des Epizooties 1939. — Frenkel, v. Waveren, Janssen. Verslag over de werkzaamheden van het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut over 1936 en 1937, 1938. — Frenkel. Schw. Arch. f. Thkde. 1938, S. 265. — Flückiger. N.Z.Z. 23. 2. 1939. — Flückiger. Schw. Arch. f. Tierheilkunde 1939, S. 242. — Frei, W. Zschr. f. Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere. Bd. 53, 1938. — Frei, W. Arch. f. wiss. und prakt. Tierheilkunde. 46. 1920 (geschrieben 1917). — Frey-Wyßling. Submikroskopische Morphologie des Proteinplasmas und seiner Derivate. 1938. — Gildemeister, Hagen, Waldmann. Handbuch der Viruskrankheiten 1939. — Frei, W. Schw. Arch. f. Tierheilkunde. Sept. 1939. — Geiger. Behringwerke Mitt. 1938. — Galea. Bull. Off. Int. Epiz. 1932/33. — Gräub, Zschokke, Saxer. Schw. Arch. f. Tierheilkunde 1939. — Gräub, Zschokke, Saxer. Die experimentellen Grundlagen der Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche mit Kristallviolett-Vakzine. April 1939. — Gräub. Schw. Arch. f. Tierheilk. 1938, S. 524. — Gräub. Zur Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche. Aug. 1939. — Janssen. Zschr. f. Hyg. und Inf. Krh. 1937, Bd. 119, S. 558. — Janssen, L. W. Over mond- en Klauvzeer-virus. Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut, 1936. — Jakob-zek. Diss. Berlin 1937. — Lavrowsky. Bull. Off. Int. Epiz. 1938. — Lignières. Int. T. Kongreß 1930. — Mitteilungen des Eidg. Veterinär-amtes Nr. 26, 27, 29, 1939. — Nagel. D. T. W. 1937, S. 624. — Rocha-Lima, Reis, Silberschmidt. Methoden der Virusforschung, 1939. — Schmidt, Sven. Arch. f. Virusforschung 1939, S. 215. — Schmidt, Sven. Zschr. f. Immunforschung 1938, S. 392. — Schmidt-Burbach, A. Zbl. Bakt. Paras. Kunde u. Inf. Krh. I. O. 1936, Bd. 137. — Trautmann. Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie. Bd. 10, 1929. — Toussieng, Fogedby, Frenkel, v. Waveren. Bull. Off. Int. Epiz. 1938. — Toussieng. Bull. Off. Int. Epiz. 1936. — Vallé, Carré, Rinjard. Bull. Soc. centr. Méd. vét. 1925. Bd. 78. — Vallé und Carré. Bull. Off. Int. Epiz., Bd. XV 1937/1938. — Vallé. Bull. Off. Int. Epiz. 1929/30. — Waldmann. Int. T. Kongreß 1930. — Waldmann, Köbe, Pyl. ibidem 1938. — Wissinger. Diss. Budapest 1924.

A propos de la capacité d'adaptation du bétail suisse.¹⁾

Par le Prof. Dr. G. Flückiger,
Directeur de l'Office vétérinaire fédéral à Berne.

Il n'est certes pas facile pour un étranger à vous présenter des directives utilisables dans votre élevage alors qu'une partie de ma tâche consiste, en fait, à faire une certaine réclame pour notre bétail d'exportation, qui s'est déjà intronisé avec succès dans quelques-uns de vos banovinats.

¹⁾ Conférence présentée à l'Académie de Belgrade, le 17 décembre 1937 sur l'invitation du Ministère de l'Agriculture de Yougoslavie.