

stanzen auf adrenergische Fasern beeinträchtigt wird, kann bisher nicht beurteilt werden. Eine Blockierung des Propranololeffektes durch Guanethidin haben wir nicht feststellen können. Dies ist verständlich, da die Hauptwirkung dieser Substanz die Hemmung adrenergischer Impulse und eine Drosselung der Noradrenalinfreisetzung ist. In dieser Beziehung ist es dem Propranolol ähnlich. Das Antihistamin Mepyramin, das die Propranololwirkung überhaupt nicht beeinflusste, wurde als Kontrollsubstanz gegenüber den Ganglienblockern benutzt, da seine antispasmodische Wirkung beim Histaminbronchospasmus und beim anaphylaktischen Schock nicht über das Ganglion abläuft.

Auch beim Menschen war die Darreichung des Propranolols in Form des Aerosols wirksam. In diesem Fall ist es möglich, die Propranololwirkung durch Isoprenalinaerosol zu kupieren, wenn es in ausreichender Menge gegeben wird. Der Propranololeffekt konnte bei allen untersuchten Versuchspersonen ausgelöst werden. Seine Intensität schien jedoch stark abhängig von dem Grad der vorhandenen bronchialen Obstruktion, die sie stark variieren ließ. Diese Variation war um so stärker, je stärker der Bronchialspasmus war. Dies erschwerte die Reproduzierbarkeit der Basiswerte für die Versuche mit Antagonisten. Selbst bei befriedigender Lungenfunktion und konstanten Werten war der Propranololeffekt manchmal variabel. Dies spricht dafür, daß die Lungenfunktionswerte kein absoluter Gradmesser für die Ansprechbarkeit des Bronchialmuskels auf Reize sind. Immerhin berechtigen unsere Ergebnisse mit Atropin und Hexamethonium zu der Annahme, daß diese Substanzen beim Menschen ebenso wie beim Meerschwein die Propranololwirkung blockieren.

Zusammenfassung. 1. Die bronchokonstriktorische Wirkung von Propranololaerosol wurde an Meerschweinchen und an 5 Patienten mit Asthma bronchiale untersucht.

2. Beim Meerschwein gelang es regelmäßig durch die Einatmung von 12% Propranololaerosol schwere Dyspnoe hervorzurufen, die in ähnlicher Form auftrat wie beim anaphylaktischen Mikroschock.

3. Bei Asthmatikern mit nachweisbarer Bronchialobstruktion wurde diese durch die Einatmung von

1- oder 5%igem Propranololaerosol regelmäßig verstärkt.

4. Atropin und Hexamethonium verminderten im Tierversuch und bei Patienten mit Asthma bronchiale signifikant die Propranololwirkung; Guanethidin und Mepyramin blieben wirkungslos.

Summary. 1. The bronchoconstrictor effect of propranolol aerosol was investigated on guinea-pigs and on 5 patients with bronchial asthma.

2. In guinea-pigs a 12% propranolol aerosol regularly caused severe dyspnoea similar to that observed in the anaphylactic microshock.

3. The bronchial obstruction present in asthmatics became more pronounced after inhaling a 1% or 5% propranolol aerosol.

4. In guinea-pigs and in asthmatics the propranolol effect was significantly antagonized by atropine and by hexamethonium; guanethidine and mepyramine had no effect.

Literatur. AHLQUIST, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.* **153**, 586 (1948). — HERXHEIMER, H.: Respiratory recording of asthmatic attacks induced and terminated artificially. *J. Physiol. (Lond.)* **109**, 4 P (1949); — Repeatable "micro-shocks" of constant strength in guinea-pig anaphylaxis. *J. Physiol. (Lond.)* **117**, 251 (1952); — The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in guinea-pigs. *J. Physiol. (Lond.)* **190**, 41 P (1967). — LANGER, I.: The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in asthmatic subjects. *J. Physiol. (Lond.)* **190**, 41 P (1967). — LEONARDS, A.K.: Der Maximale Expirationsstrom. Untersuchung der Lungenfunktion bei Gesunden. Diss. Berlin 1965. — McCULLOCH, M.W., C. PROCTOR, and M.J. RAND: The enhancement of histamine bronchospasm after blockade of pulmonary sympathetic function. *J. Physiol. (Lond.)* (im Druck) (1967). — McNEILL, R.S.: Effect of a β -adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet* **1964**II, 1101. — McNEILL, R.S., and C.G. INGRAM: Effect of propranolol on ventilatory function. *Amer. J. Cardiol.* **18**, 473 (1966). — OUELETTE, J.J., and C.E. REED: Effect of partial β -adrenergic blockade on the bronchial response of hayfever subjects to ragweed aerosol. *J. Allergy* **37**, 102 (1966). — WRIGHT, B.M., and C.B. MCKERROW: Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. *Brit. med. J.* **1959**II, 1041. — ZAID, G., and S.N. BEALL: Effect of beta-adrenergic blockade on the bronchial response to histamine and methacholine. *New Engl. J. Med.* **275**, 580 (1966).

Prof. Dr. H. HERXHEIMER
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Univ.-Asthma-Poliklinik
1 Berlin 65, Augustenburger Platz 1

Elektronenoptischer Nachweis des Virus der spitzen Kondylome

LUDWIG OVERBECK

Universitäts-Frauenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. H. HUBER)

Seit den grundlegenden Versuchen von WAELSCH (1917) und SERRA (1924) ist eine Virusätiologie der spitzen Kondylome gesichert. Den Autoren war es gelungen, durch Überimpfung von Ultrafiltraten von Kondylomsuspensionen auf gesunde Versuchspersonen gleichartige oder ähnliche fibroepitheliale Proliferationen zu erzeugen. Über die Art und Morphologie des kondylomerzeugenden Virus liegen jedoch noch keine sicheren Kenntnisse vor. Eine Vielzahl von klinischen Beobachtungen und experimentellen Ergebnissen [WAELSCH (1917), SERRA (1924), FREY (1924), GOLDSCHMIDT und KLIGMAN (1958) u.a.] führten zu der

Auffassung, daß die Condylomata acuminata wahrscheinlich durch dasselbe Virus wie die Hautwarzen hervorgerufen werden. Auch GANS und STEIGLEDER (1957) vertreten die Ansicht, daß das Virus der spitzen Kondylome vermutlich mit dem der Verrucae vulgares identisch sei. Nach NASEMANN (1961, 1965) stellen die Condylomata acuminata möglicherweise nur eine terrainbedingte Abart der Verrucae vulgares dar.

Die Mikromorphologie des Virus der Verrucae vulgares ist in den letzten Jahren durch elektronenmikroskopische Untersuchungen eindeutig geklärt worden [STRAUSS, SHAW, BUNTING und MELNICK

(1949), STRAUSS, BUNTING und MELNICK (1950), BUNTING (1953), CHARLES (1960), WILLIAMS, HOWATSON und ALMEIDA (1961), MELNICK (1962)]. Insbesondere nach den jüngsten Untersuchungsergebnissen von WILLIAMS u. Mitarb. (1961) sowie MELNICK (1962) stellen die Erreger der Hautwarzen typische Kernviren dar, die einen Durchmesser von 40—50 m μ (MELNICK) bzw. 55 m μ (WILLIAMS u. Mitarb.) aufweisen, Desoxyribonucleinsäure enthalten und aus 42 symmetrisch angeordneten Kapsomeren aufgebaut sind. Morphologisch besteht eine enge Verwandtschaft zu dem Kaninchenpapillomvirus von SHOFFE. Über das Virus der spitzen Kondylome existieren dagegen nur spärliche und unterschiedliche Mitteilungen. ZIMMER (1964) beschrieb in den Zellen des spitzen Condyloms virusartige Partikel, die in einer Größenordnung von 20—80 m μ vorwiegend im Cytoplasma, aber auch im Kern angetroffen werden. Demgegenüber sah MELCZER (1965) bevorzugt in den Kernen der Epithelzellen des Condyloma acuminatum in verhältnismäßig großer Menge das Auftreten von dichten Virusaggregaten. In Anbetracht der Größenausdehnung der Viren von 40—50 m μ , ihrer Lokalisation und Mikromorphologie nimmt MELCZER eine wahrscheinliche Identität der gefundenen Bildungen mit dem Warzenvirus an. In ähnlichem Sinne äußerte sich auch vor kurzem NASEMANN (1965), der sowohl im Cytoplasma als auch in den Kernen von Kondylomzellen in großer Zahl Virus-elemente mit einem mittleren Durchmesser von 60 bis 70 m μ beschrieben hat.

Im folgenden soll deshalb über elektronenmikroskopische Untersuchungen an spitzen Condylomen berichtet werden, die vorwiegend dem Nachweis des Virus und damit in Zusammenhang stehender Veränderungen galten.

Material und Methodik

Das Untersuchungsmaterial stammte von drei nichtschwangeren Frauen im Alter von 20, 29 und 32 Jahren mit Condylomata acuminata im Bereich des Genitale. Das Ausmaß der Veränderungen war individuell verschieden. Bei keiner Patientin bestand gleichzeitig eine Gonorrhoe. Zur Untersuchung gelangten Condylomata acuminata aus der Vagina, vom Introitus und Vestibulum vaginae sowie von der Außenfläche und Umgebung der Vulva. Für die Beurteilung wurden sowohl frische als auch ältere Effloreszenzen herangezogen. Durch vergleichende histologische Untersuchungen wurde an Hand der vorliegenden Acanthose und Papillomatose die Condylom-Diagnose objektiviert. Die Gewebeproben wurden jeweils lebensfrisch in 1%iger gepufferteter OsO₄-Lösung (pH 7,4) für 4½ Std fixiert und nach Entwässerung in der aufsteigenden Acetonreihe in Vestopal W eingebettet. Die Ultradünnschnitte wurden mit einem Porter-Blum-Mikrotom angefertigt und in Bleicitratlösung nachkontrastiert. Die Betrachtung erfolgte mit dem Elektronenmikroskop EM 9 der Firma Zeiss. Als Filmmaterial wurden Agepe Plan-Filme verwandt.

Frau URSULA REITER, technische Assistentin des elektronenmikroskopischen Laboratoriums möchte ich an dieser Stelle für ihre verständnisvolle und sorgfältige Mitarbeit danken.

Ergebnisse

Histologisch ist das Condyloma acuminatum durch eine Wucherung der Stachelzellschicht ausgezeichnet, die mit einer Proliferation des Papillarkörpers einhergeht. Das Stratum granulosum und besonders das Stratum corneum ist oft nur spärlich entwickelt. Auf die Ultrastruktur des Epithelverbandes der spitzen Kondylome und seinen Wandel in den einzelnen Schichten wird im Rahmen dieser Mitteilung nicht

eingegangen. Sie soll an anderer Stelle ausführlich diskutiert werden.

Im elektronenmikroskopischen Bild können die eindrucksvollsten Befunde in der für das spitze Condylom charakteristischen gewucherten Stachelzellschicht erhoben werden. Besonders in den oberen Zelllagen des Stratum spinosum findet sich innerhalb des Cytoplasmas eine teils herdförmige Anhäufung oder mehr diffuse Verteilung von ellipsoiden Körpern unterschiedlicher Struktur, die als Viruselementarkörperchen angesprochen werden können (Abb. 1—3). In den Ultradünnschnitten imponieren sie je nach der getroffenen Schnittebene als längs- oder kurzovale, gelegentlich auch als abgerundete Bildungen. Ihr Längsdurchmesser schwankt zwischen 130 und 190 m μ , ihr Querdurchmesser beträgt 80—130 m μ . Oft sind die Viruskörper auch in den Zellen des Stratum granulosum noch zahlreich vorhanden. In den unteren Zellschichten des Stratum spinosum sowie im Stratum basale werden sie vermißt. Was ihre regionäre Verteilung in der Zelle anbelangt, so sind sie bevorzugt in den mehr peripheren Cytoplasmaanteilen anzutreffen (Abb. 1—3). Hier lassen sie oft die Tendenz zu einer gruppenförmigen Lagerung erkennen. In den paranucleären Zellarealen werden sie nur in geringer Zahl angetroffen. Bei stärkerer Mikroskopvergrößerung wird deutlich, daß die Elementarkörper einen unterschiedlichen strukturellen Aufbau aufweisen (Abb. 2 und 3). Das Gemeinsame aller Partikel ist das Vorhandensein eines Innenkörpers variabler Elektronendichte, der von einer mehr oder weniger deutlich dargestellten Außenmembran umgeben ist. Es bestehen fließende Übergänge von locker strukturierten feingranulierten Innenkörpern ohne und mit Verdichtungsbezirken bis zu zunehmend kontrastreichen Bildungen mit und ohne Aufhellungszonen im Innern. Neben exzentrisch gelagerten dichten Innenkörpern finden sich ringförmige Bildungen oder solche mit mehreren und unterschiedlich großen vacuolenähnlichen Aufhellungen. Selten sieht man auch nierenförmig eingedellte Innenkörper. Die Außenmembran der Körper, die offenbar das Reaktionsprodukt des Cytoplasmas auf den Kontakt des Virus mit der Wirtszelle darstellt, kommt teils markant, teils verwaschen zur Darstellung. In gleicher Weise ist auch die meist schmale und weniger elektronendichte Zwischenschicht, die den Innenkörper von der Außenmembran trennt, nicht immer deutlich zu sehen. Oft sind aber beide gut differenziert (Abb. 3 b und c). Die Vielfalt der Veränderungen möchten wir nicht auf fixations- und präparationsbedingte Artefakte zurückführen, sondern vorwiegend auf verschiedene Entwicklungs-, Reifungs- und Degenerationsformen ein- und desselben Virus. Hierfür spricht sowohl die einwandfreie Darstellung der Zellorganellen (s. Mitochondrien in Abb. 1) als auch die Tatsache, daß sich die gleiche Polymorphie in verschiedenen Gewebeproben immer wieder reproduzieren ließ. Die jüngsten Entwicklungsstadien des Virus dürften wohl die feingranulären und scharf begrenzten ovalen Bildungen im Cytoplasma sein, die von einer etwa 50 Å messenden zarten und kontrastreichen Außenmembran und einer etwa gleich schmalen hellen Zwischenschicht umgeben sind (Abb. 3 b Mitte und Abb. 3 c). Aus diesen Frühformen sind offenbar in fließender Folge die Elementarkörper mit einem elektronendichten Innenkörper entstanden (s. bes.

Abb. 3a), welche die ausgereiften Viruskörper repräsentieren. Die zunehmende Elektronendichte des Innenkörpers dürfte dem ansteigenden DNS-Gehalt der Viren entsprechen. Bei den übrigen Formationen (s. bes. Abb. 2) kann nicht entschieden werden, ob es sich um verschiedene Entwicklungs- oder Rückbil-

membran der Viruskörper macht wahrscheinlich, daß sich die Außenmembranen der Elementarkörper aus dem endoplasmatischen Reticulum entwickelt haben. Die Befunde lassen die Vermutung berechtigt erscheinen, daß die cytoplasmatische Virusbildung bei spitzen Condylomen im Bereich des endoplasmati-

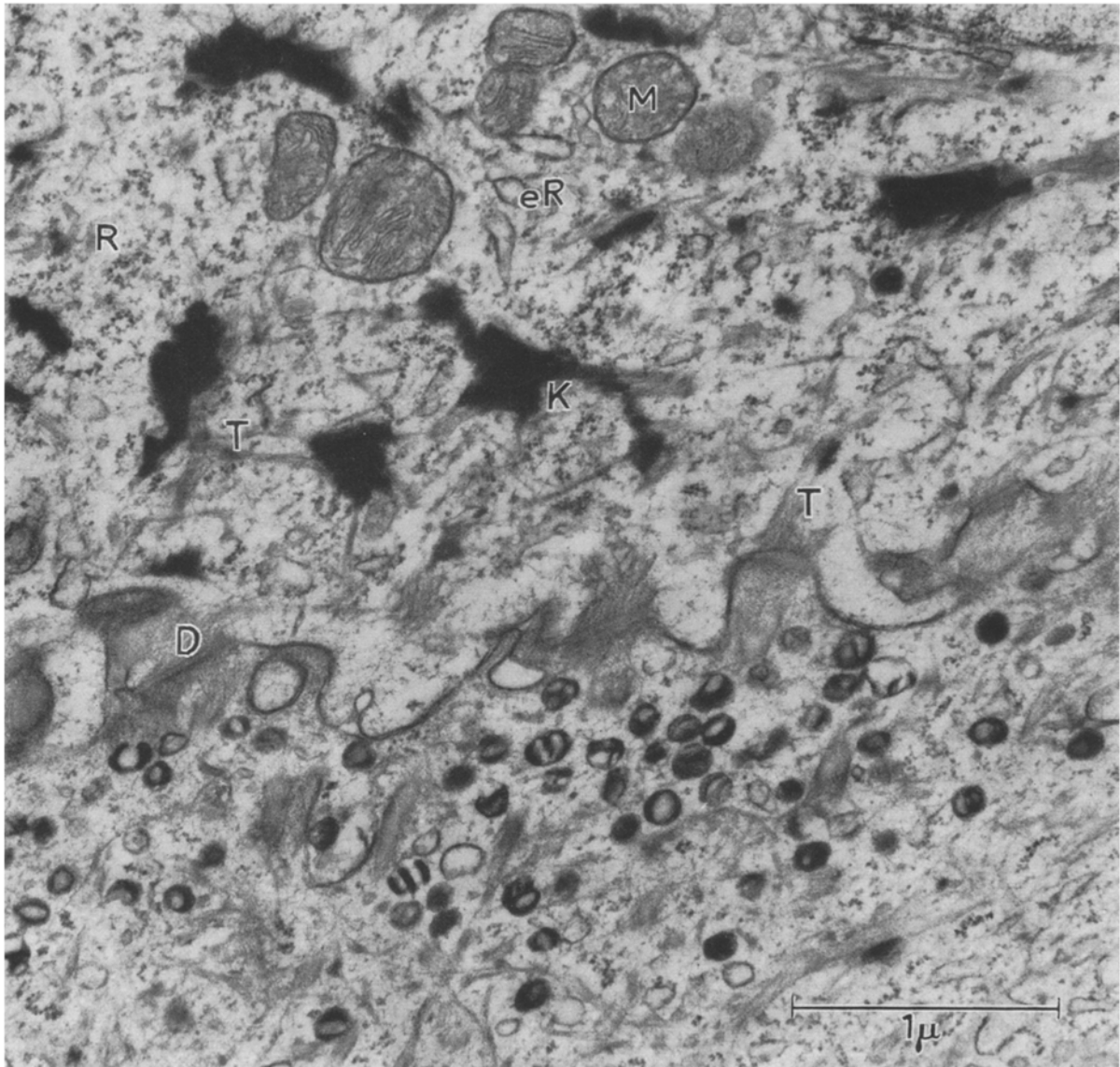


Abb. 1. Zahlreiche Viruspartikel in der peripheren Cytoplasmazone einer Zelle des Stratum spinosum am Übergang zum Stratum granulosum bei spitzem Kondylom. In der nach oben angrenzenden Zelle des Stratum granulosum Mitochondrien (*M*), Keratohyalin granula (*K*), sich verzweigende und teils in die Desmosomen (*D*) einstrahlende Tonofilamentbündel (*T*) sowie Membranen des endoplasmatischen Reticulums (*eR*) und freie Ribosomen (*R*). Elektronenmikroskop. Vergr. 8000fach. Gesamtvergr. 38000fach

stadien handelt. Vielleicht stellen die vacuolären und an erweiterte Räume des endoplasmatischen Reticulums erinnernden Bildungen, die stets in der Nähe von kontrastreichen Elementarkörperchen anzutreffen sind (Abb. 3a rechts unten), das morphologische Endsubstrat zugrundegegangener Viruskörper dar. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß sich besonders bei ausgereiften Viruskörpern oft enge räumliche Beziehungen zu dem endoplasmatischen Reticulum nachweisen lassen (Abb. 3a Pfeil). Der Kontakt und direkte Übergang des endoplasmatischen Reticulums in die Außen-

membran des Reticulums oder zumindest im Kontakt mit seinen Membranen erfolgt.

Über die Art der Virusentstehung im Cytoplasma kann keine eindeutige Aussage getroffen werden. Eine Ausbildung von intracytoplasmatischen Einschlußkörpern oder eine diffuse intracytoplasmatische Ansammlung von feingranulärem Material im Sinne des sog. Viroplasmas — Befunde wie sie beispielsweise von MEESSEN und SCHULZ (1957) sowie von TIMMEL (1961) beim Larynxpapillom beschrieben wurden — haben wir im Condylomgewebe nicht beobachten können. Aus diesem Grunde wäre es vorstellbar, daß die unter-

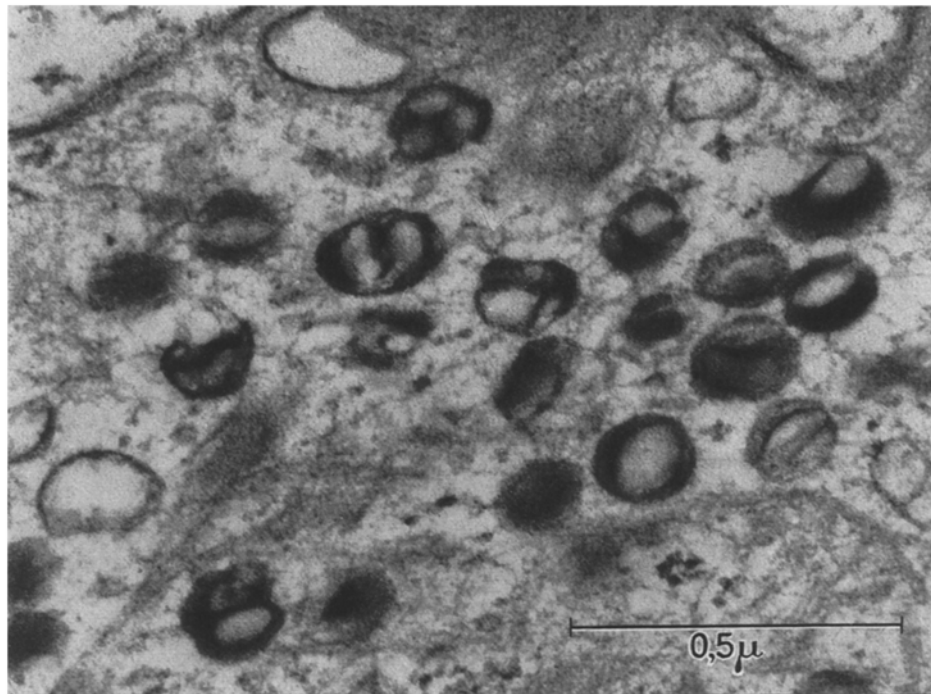


Abb. 2. Viruselementarkörperchen mit unterschiedlichem strukturellen Aufbau von Innenkörper und Außenmembranen. Ausschnitt aus Abb. 1. Elektronenmikroskop. Vergr. 20000fach. Gesamtvergr. 88000fach

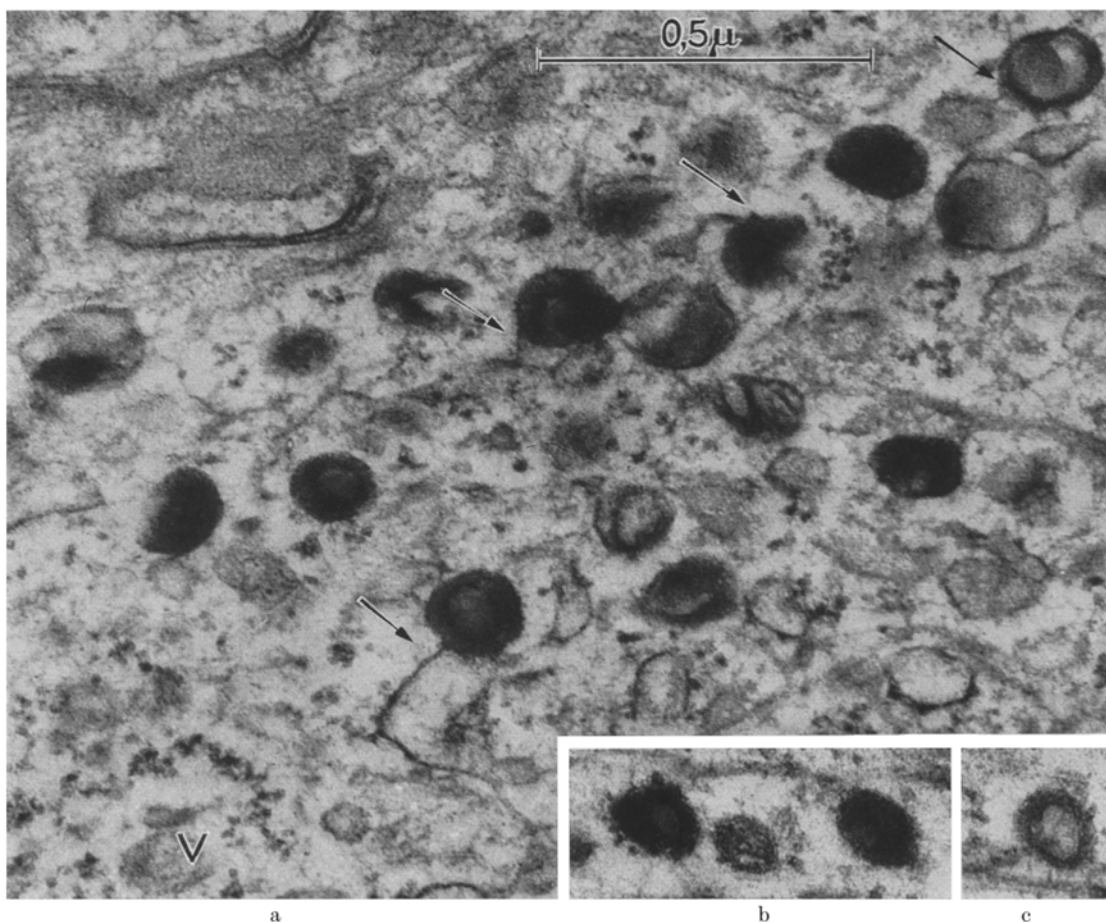


Abb. 3a—c. Verschiedene Entwicklungs-, Reifungs- und Degenerationsformen von Viruspartikeln im Cytoplasma der Zellen des spitzen Condyloms. a Neben reifen Virusformationen mit elektronendichten Innenkörpern finden sich Elementarkörperchen mit excentrisch angeordnetem Nucleoid (obere Bildhälfte) sowie mögliche Vorstadien der Virusentwicklung (V). Einige Viruspartikel zeigen eine direkte Verbindung ihrer Außenmembranen mit den Membranen des endoplasmatischen Reticulums (s. Pfeil). b Zwischen zwei reifen Elementarkörperchen findet sich eine Virusfrühform mit feingranulärem Innenkörper, zarter Außenmembran und heller Zwischenschicht. c Mögliche Frühform der Virusbildung. Elektronenmikroskop. Vergr. von a—c 20000fach. Gesamtvergr. 88000fach

schiedlich großen feingranulären runden und ovalen Bildungen im Cytoplasma (Abb. 3a linke untere Bildhälfte), die strukturell etwa den Innenkörpern der Virusfrühformen (Abb. 3b Mitte und 3c) entsprechen, vielleicht das eigentliche Viroplasma und damit die

schlüsseln, die sowohl in der gesamten Stachelzellschicht als auch in den Zellkernen des Stratum basale recht häufig vorgefunden werden (Abb. 4a—e). Oft werden in der Schnittebene eines Zellkernes zwei oder drei solcher Bildungen angetroffen. Meist sind sie in der

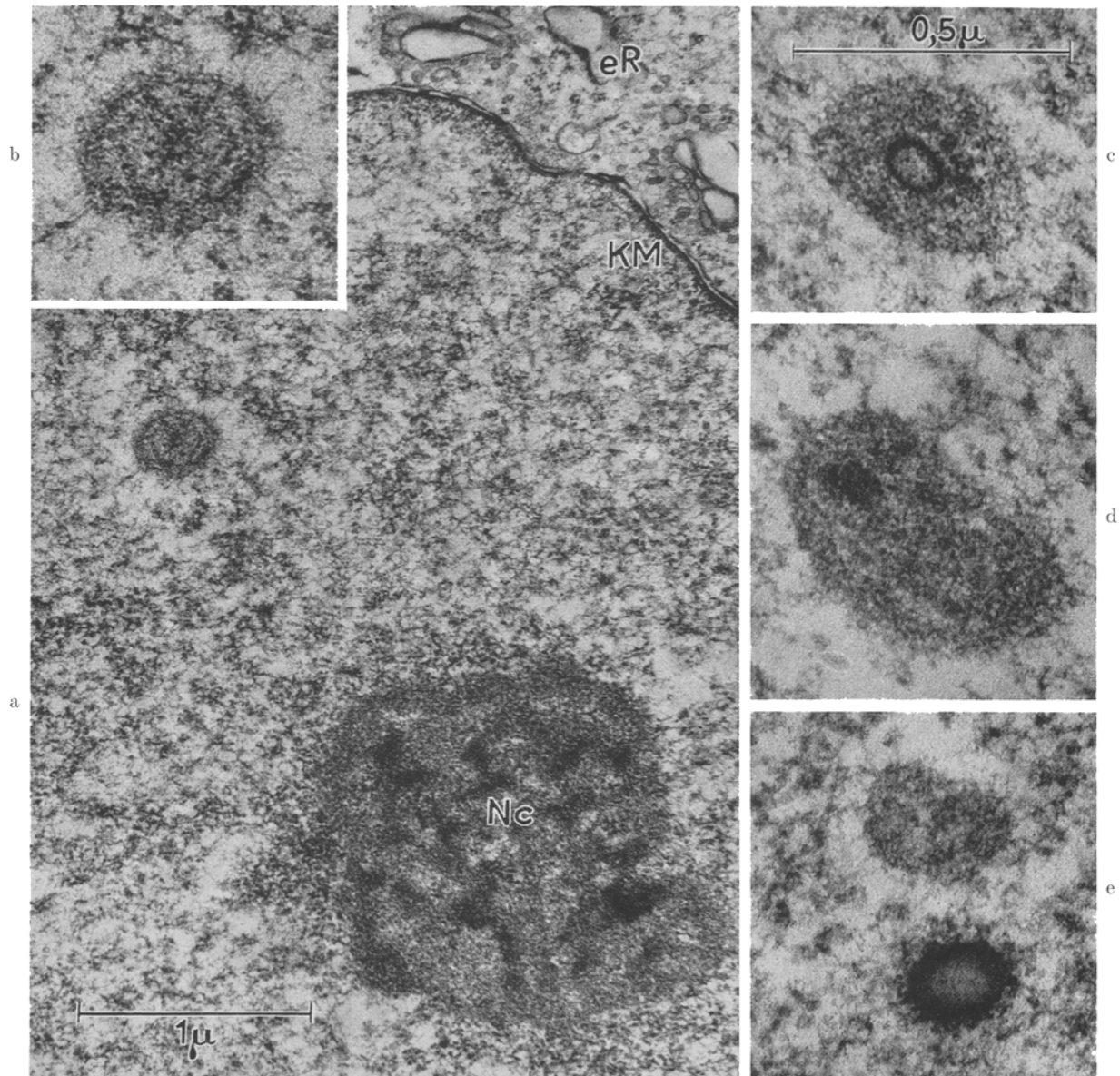


Abb. 4a—e. Kerneinschlußkörper in den Zellen des Stratum spinosum und basale des spitzen Condyloms. a Strukturierter Einschlußkörper mit karyoplasmfreiem Hof in der Nähe des Nucleolus (Nc). KM Kernmembran. Elektronenmikroskop. Vergr. 8000fach. Gesamtvergr. 34000fach. b Ausschnitt aus Abb. 4a bei 80000facher Vergrößerung. Die geordneten Verdichtungszone des Einschlußkörpers lassen das Vorhandensein von spiraligen oder konzentrisch geschichteten Membranen vermuten. c und d Kerneinschlußkörper mit zentralem und excentrisch gelagerten Nucleoid. e Oben: Unregelmäßig strukturierter Einschlußkörper. Unten: Sphärischer Kerneinschluß mit elektronendichtem und weitgehend homogenen Körper, der radiär von Granula umgeben ist. Elektronenmikroskop. Vergr. von c—d 20000fach. Gesamtvergr. 80000fach

Vorstufen der Elementarkörperchen im Cytoplasma darstellen.

Wenden wir uns nunmehr den Veränderungen im Zellkern zu, so muß zunächst festgestellt werden, daß wir Elementarkörperchen, die den beschriebenen Befunden im Cytoplasma vergleichbar sind, im Karyoplasma von Condylomzellen niemals gesehen haben. Dennoch können eine Reihe von eindrucksvollen Beobachtungen angeführt werden, deren ätiologische Bedeutung im Rahmen der Virusgenese zu diskutieren ist. Es handelt sich um das Auftreten von Kernein-

Nähe eines vergrößerten Nucleolus lokalisiert. Eine Art der gefundenen Strukturen entspricht den Kerneinschlüssen, wie sie 1961 erstmals von ZELICKSON und LYNCH als „virusähnliche Teilchen“ oder „Spiralkörper“ in den Zellkernen des Keratoakanthoms beschrieben und in der Folgezeit mehrfach [ZELICKSON (1962), GAY PRIETO, PEREZ, HUERTOS und JAQUETI (1964), FORCK, FROMME und JORDAN (1965)] bestätigt worden sind. In Übereinstimmung mit unseren Befunden hat sie auch NASEMANN (1965) in den Zellen des Condyloma acuminatum gesehen. Der strukturelle

Aufbau dieser runden oder ovalen Einschlüsse läßt oft auf das Vorhandensein von mehreren lamellierten, spiralförmig oder konzentrisch geschichteten Membranen schließen (Abb. 4a und b), die allerdings nicht immer deutlich ausgebildet sind (Abb. 4e oben). Ihr Gesamtdurchmesser wurde von ZELICKSON und LYNCH beim Keratoakanthom mit 250—600 m μ angegeben. In den Kernen von Condylomzellen haben wir eine Größenschwankung von 180—400 m μ gesehen. Stets sind die Einschlüsse von einem optisch weitgehend leeren, karyoplasmfreien Hof umgeben. Die für ein Virus ungewöhnliche Größe der Teilchen und ihre starke Schwankungsbreite sprechen gegen eine Virusgenese. Aus diesem Grunde sieht sie auch NASEMANN (1965) als unspezifische Strukturen an, die „möglicherweise Ausdruck einer Änderung des Stoffwechsels sein könnten“. Mit diesen Strukturgebilden in ursächlichem Zusammenhang dürften schließlich noch weitere Kerneinschlüsse stehen, die wir im Kondylomgewebe immer wieder gesehen haben. In ihrer Größenordnung entsprechen sie den beschriebenen Kernbildungen. Bei gleichartigem Grundaufbau enthalten sie teilweise ein zentrales scharf begrenztes und im Innern gelegentlich aufgehelltes Nucleoid (Abb. 4c). Andere Körper lassen ein excentrisch gelagertes und unregelmäßig begrenztes elektronendichtes scholliges Nucleoid erkennen (Abb. 4d). In der Umgebung des Nucleoids werden in wechselnder Verteilung und Anordnung großkörnige Verdichtungen vorgefunden. Unabhängig von diesen Formationen oder in ihrer räumlichen Nähe trifft man — wenn auch seltener — elektronendichte sphärische oder leicht ovale Körper an, die eine einheitliche Struktur aufweisen (Abb. 4e unten). Sie stellen homogene, im Innern etwas aufgehellte und wenig strukturierte Bildungen dar, die stets von einer radiären Ansammlung von Granula umgeben sind. Ihre Größe weist geringe Schwankungen auf. Ihr Längsdurchmesser beträgt 120—170 m μ , der Querdurchmesser 100—140 m μ . Obwohl diese elektronendichten Kerneinschlüsse in ihrer Größenordnung etwa den Elementarkörperchen im Cytoplasma vergleichbar sind, möchten wir sie nicht als Viren ansprechen. Wir sind der Ansicht, daß die Gesamtheit der beschriebenen Kernveränderungen der morphologische Ausdruck des veränderten Stoffwechsels auf die Virusinfektion der Zelle darstellt. In diesem Sinne läßt sich auch das Ergebnis früherer elektronenmikroskopischer Untersuchungen am Vaginalepithel in den verschiedenen Lebensphasen der Frau verwerten [PETRY, OVERBECK und VOGELL (1961)], bei denen wir niemals derartige Kernveränderungen gesehen haben. Interessant ist in diesem Zusammenhang noch die Beobachtung, daß wir in einigen Condylomzellen eine Anhäufung von 4 oder 5 solchen Einschlüssen in unmittelbarer Nähe der Kernmembran bei gleichzeitiger Auflösung des wandständigen Karyoplasmas und Erweiterung der Kernporen gesehen haben, ein Befund, der für eine Ausschleusung von Kernsubstanz in das Cytoplasma sprechen könnte. Ob auf diesem Wege unter Umständen die cytoplasmatische Virusbildung in Gang gesetzt werden kann, läßt sich nicht entscheiden.

Besprechung

Durch die Untersuchung konnte der elektronenmikroskopische Nachweis von Elementarkörperchen in den Epithelzellen von spitzen Condylomen erbracht

werden. Form und Innenstruktur der Partikel machen wahrscheinlich, daß es sich um ein Virus und damit um den Erreger der spitzen Condylome handelt. Die ausschließlich im Cytoplasma der Zellen des Stratum spinosum und granulosum lokalisierten Viruspartikel weisen eine Größenordnung von 130—190 m μ im Längsdurchmesser und eine solche von 80—130 m μ im Querdurchmesser auf. Sie können damit zur Gruppe der großen Viren gerechnet werden, wie sie auch in anderen menschlichen Papillomen gefunden werden (Larynxpapillom: MEESEN und SCHULZ (1957), TIMMEL (1961); Mundschleimhautpapillom: FASSEKE, MORGENROTH und THEMANN (1964)]. Entgegen den Mitteilungen von ZIMMER (1964), MELCZER (1965) und NASEMANN (1965), deren Untersuchungen mit Methakrylateinbettung vorgenommen wurden, haben wir in den Kernen der Epithelzellen des spitzen Condyloms niemals Viruspartikel gefunden. Demgegenüber konnten in den Epithelzellen des Stratum basale und spinosum verschiedenartig strukturierte Kerneinschlußkörper festgestellt werden, die als morphologischer Ausdruck des veränderten Stoffwechsels auf die Virusinfektion der Zelle aufgefaßt werden. Auf Grund der ausschließlich cytoplasmatischen Lokalisation der Elementarkörperchen, ihrer Größe und Struktur möchten wir annehmen, daß das Virus der spitzen Condylome nicht mit dem der *Verrucae vulgares* identisch ist.

Zusammenfassung. Es wird über elektronenmikroskopische Untersuchungen an spitzen Condylomen im Bereich des weiblichen Genitale berichtet, in denen der Nachweis von Viruspartikeln im Cytoplasma der Epithelzellen erbracht werden konnte. Größe, Lokalisation und Mikromorphologie der gefundenen Elementarkörperchen machen wahrscheinlich, daß der Erreger der spitzen Condylome nicht mit dem der *Verrucae vulgares* identisch ist.

Summary. Electron-microscopic investigations of condyloma acuminatum in the area of female genitals are reported.

The identification of virus particles in the cytoplasm of the epithelial cells was possible. Volume, localisation and microscopic morphology of the discovered corpuscles make probable that, the causative organismus of condyloma acuminatum are not identical with those of *verruca vulgaris*.

Literatur. BUNTING, H.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 84, 324 (1953). — CHARLES, A.: Dermatologica (Basel) 121, 193 (1960). — FASSEKE, E., K. MORGENROTH u. H. THEMANN: Klin. Wschr. 42, 546 (1964). — FORCK, G., H. G. FROMME u. P. JORDAN: Hautarzt 16, 153 (1965). — FREY, E.: Schweiz. med. Wschr. 1924, 215. — GANS, O., u. G. K. STEIGLEDER: Histologie der Hautkrankheiten, 2. Aufl., Bd. 2. Warzen, Condylomata acuminata. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — GAY PRIETO, J. A., A. P. R. PEREZ, M. R. HUERTOS u. G. JAQUETI: Acta derm.-venereol. (Stockh.) 44, 180 (1964). — GOLDSCHMIDT, H., and A. M. KLIGMAN: J. invest. Derm. 31, 185 (1958). — MEESEN, H., u. H. SCHULZ: Klin. Wschr. 35, 771 (1957). — MELCZER, N.: Hautarzt 16, 150 (1965). — MELNICK, J. L.: Science 135, 1128 (1962). — NASEMANN, TH.: Hautarzt 16, 156 (1965); — Molluscum contagiosum, Warzen. In: Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen, hrsg. von R. HAAS u. O. VIVELL. München: J. F. LEHMANN 1965; — Die Viruskrankheiten der Haut und die Hautsymptome bei Rickettsiosen und Bartonellosen. In: Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten von J. JADASSOHN, hrsgg. von A. MARCHIONINI, Erg.-bd IV, 2. Teil. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961. — PETRY, G., L. OVERBECK u. W. VOGELL: Z. Zellforsch. 54, 382 (1961). — SIERRA,

A. (1924): G. ital. Mal. vener. **65**, 1808 (1924). — STRAUSS, M. J., H. BUNTING, and J. MELNICK: J. invest. Derm. **15**, 433 (1950). — STRAUSS, M. J., E. W. SHAW, H. BUNTING, and J. MELNICK: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **72**, 46 (1949). — TIMMEL, H.: Klin. Wschr. **39**, 307 (1961). — WAELSCH, L.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **124**, 625 (1917). — WILLIAMS, M. G., A. F. HOWATSON, and J. D. ALMEIDA: Nature (Lond.) **189**,

895 (1961). — ZELICKSON, A. S.: Acta derm.-venereol. (Stockh.) **42**, 23 (1962). — ZELICKSON, A. S., and F. W. LYNCH: J. invest. Derm. **37**, 79 (1961). — ZIMMER, S. Zbl. Gynäk. **86**, 1116 (1964).

Prof. Dr. L. OVERBECK
23 Kiel, Univ.-Frauenklinik
Hegewischstraße 4

KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN

Immunsuppression durch cyclische Imide bei der Ratte

M. ELLENRIEDER, E. FRANKUS und W. KRÜPE
Forschungslaboratorien der Chemie Grünenthal GmbH,
Stolberg/Rhld.

Eingegangen am 24. April 1967

Im September 1965 berichteten HELLMANN, DUKE und TUCKER [1] aus dem Imperial Cancer Institut in London, daß das cyclische Imid Thalidomid (Th) in nicht toxischen Dosen

in gleicher Weise Pellets aus dem gleichen Futter ohne Zusatz (Kontrolltiere).

In einem 2. Versuch werden 60 Ratten des gleichen Stammes im Gewicht von 150 ± 10 g in 3 Gruppen zu je 20 Tieren eingeteilt. Gruppe 1 erhält vom 10. Tage vor der Transplantation der Hautstücke Pellets aus Sniff-Futter mit der 1% Th äquimolaren Konzentration 1-Morpholinomethyl-3-phthalimido-piperidindion-2,6 (CG 601), Gruppe 2 in der gleichen Weise Pellets mit der äquimolaren Konzentration 1-Morpholinomethyl-4-phthalimido-piperidindion-2,6 (CG 603). Die 3. Gruppe dient wiederum als Kontrolle und erhält Pellets

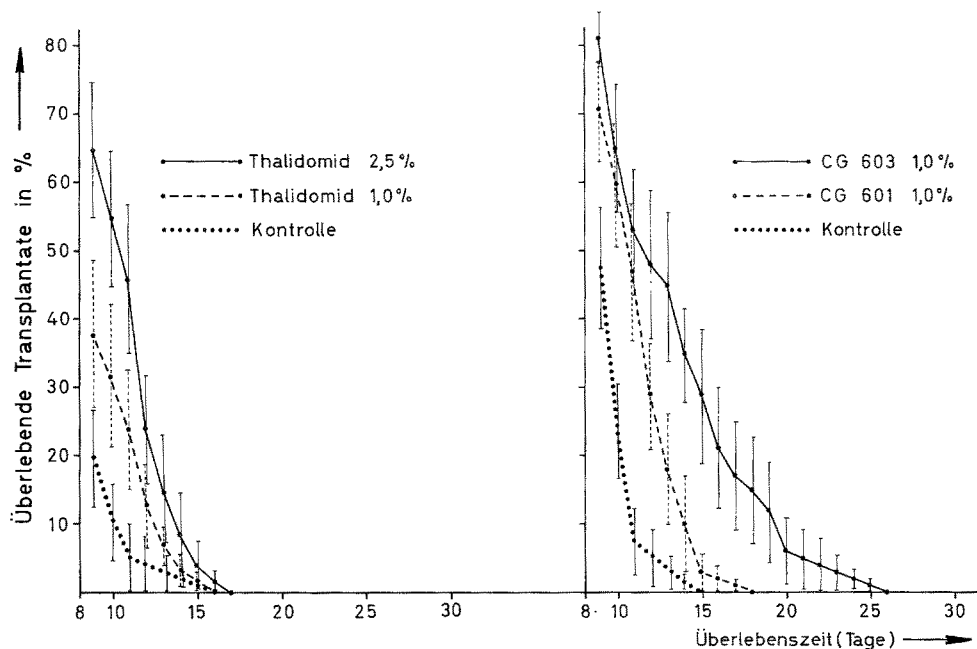


Abb. Überleben von Hauttransplantaten bei Sprague-Dawley-Ratten unter der Behandlung mit den cyclischen Imiden Thalidomid, CG 601 und CG 603

die Überlebenszeit von homologen Hauttransplantaten (homografts) bei der weißen Maus verlängert. Im gleichen Jahr teilte SHESKIN [3] aus dem Leprosorium der Hadassah-Universität in Jerusalem mit, daß Th bei Leprakranken die sog. Lepra-reaktion, die als Immunreaktion gedeutet wird, unterdrückt. Im Oktober des gleichen Jahres berichtete MÜCKTER [2] auf dem IV. Internationalen Kongreß für Chemotherapie in Washington, daß Th hormonabhängige, durch Dimethylbenzanthracen (DMBA) bei der Sprague-Dawley-Ratte induzierte Tumoren prophylaktisch und kurativ in begrenztem Maße beeinflusst.

In den letzten Jahren wurde in den Grünenthal-Laboratorien eine größere Zahl neuer cyclischer Imide synthetisiert. In Parallele zu den Tumorversuchen, über die an anderer Stelle berichtet wird, prüften wir ausgewählte Verbindungen auf ihre Fähigkeit, die Überlebenszeit von Hauttransplantaten bei der Sprague-Dawley-Ratte zu verlängern.

Versuchsordnung

60 Ratten (Sprague-Dawley von HAGEMANN) im Gewicht von 150 ± 10 g werden in 3 Gruppen zu je 20 Ratten eingeteilt. Gruppe 1 erhält vom 10. Tage vor der Hauttransplantation Preßfutter (Pellets) aus Sniff-Futter (Fa. Plange, Soest) mit 1% Th, Gruppe 2 Pellets mit 2,5% Th. Die 3. Gruppe erhält

aus dem gleichen Futter, aber ohne Zusatz. Wegen der Instabilität im sauren Magensaft werden die Verbindungen CG 601 und CG 603 vor der Pelletierung mit Stearylalkohol überzogen. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob die im folgenden beschriebenen Effekte den Verbindungen CG 601 bzw. CG 603 oder einem ihrer Umwandlungsprodukte zuzuschreiben sind.

Um die durch die cyclischen Imide bedingte Senkung des Körpergewichtes der Versuchstiere und deren Einfluß auf das Versuchsergebnis möglichst auszuschalten, wird der Versuch in der pair feeding-Anordnung durchgeführt, wobei das Körpergewicht in allen Versuchsgruppen von zunächst 150 ± 10 g auf 110 ± 10 g zurückgeht und während der Dauer des Versuches in dieser Höhe nahezu konstant bleibt. Die Transplantationen werden in Brusthöhe etwa 2 cm links und rechts der Wirbelsäule vorgenommen. Nach der Entfernung der Haare im Bereich des Operationsfeldes wird in Narkose (40 mg Nembutal pro kg i.p.) von jeweils 2 Ratten ein rundes Hautstück von etwa 12 mm Durchmesser abpräpariert und wechselweise im Wundbett mit 4 Nähten fixiert. Anschließend wird das Transplantat mit Vaselineleppchen abgedeckt und durch einen Mullverband mit Leukoplast abgeschirmt. Acht Tage nach der Transplantation werden die Verbände und Nähte entfernt und die Transplantate bis zur Abstoßung