Ueber den heutigen Stand der Variolavaccine-Frage.¹

Eine kritische Beleuchtung der dualistischen Auffassung über die Art beider Virus.

Von

Sanitätsrath Dr. **M. Freyer**,

Vorsteher der Königl. Anstalt zur Gewinnung thierischen Impfstoffes zu Stettin.

Als vor zwei Jahren in Wien eine Besprechung der Impfan gelegenheit seitens der dort zusammengetretenen Vorsteher der Impfanstalten stattfand, konnte in Betreff der Gewinnung von Variolavaccine seit den günstigen Erfolgen von Fischer-Karlsruhe und Haccius-Genf nur wenig noch von weiteren günstigen Erfolgen berichtet werden. Haccius selber war ein späterer Versuch, Variola auf ein Kalb zu übertragen, missglückt, und nur ich war in der Lage, über einen mir gelungenen derartigen Versuch aus dem Jahre 1892 zu berichten. Ich musste allerdings hinzufügen, dass die Ueberimpfung in der Impfanstalt stattgefunden hatte, dem Versuch somit noch der Einwand entgegenstand, es könnte dabei eine zufällige Uebertragung von Vaccine mitunterlaufen sein.

Aus den jährlichen Impfbberichten der Vorsteher der deutschen Impfanstalten entnahm ich, dass während der Jahre 1892—1894 in den Impfanstalten zu Hannover, Berlin, Darmstadt und Hamburg nur vergebliche Versuche zur Uebertragung der Variola auf Kälber angestellt worden waren; dasselbe war in Dresden, wie von dem Vorsteher der dortigen Anstalt berichtet wurde, der Fall.

Zu bemerken ist, dass bei einem Theile der Versuchskälber selbst die erfolglose Uebertragung der Variola noch eine theilweise, bei anderen sogar eine volle Immunisirung hervorgebracht hatte.

¹ Eingegangen am 8. October 1896.

Auch mir waren noch im Jahre 1893 zwei solcher Versuche missglückt, und erst im Jahre 1895 gelang es mir von Neuem, wie in meiner bezüglichen Publication¹ ausgeführt worden, auf einem ausserhalb der Impfanstalt mit Variola geimpften Kalbe eine grössere Anzahl guter Pocken zu erzielen, deren Stoff ich durch weitere Generationen auf Kälber und später auf Kinder mit Erfolg verimpft habe.

Dies ist der Stand der Variolavaccine-Frage in Deutschland, wo man auf Grund der bisherigen positiven Erfolge der Uebertragung und der weiteren erfolgreichen Verwendung des damit gewonnenen Impfstoffes zur Menschenimpfung wohl allgemein die Ueberzeugung gewonnen hat, dass durch jene Ueberimpfung auf Kälber die Variola thatsächlich in Vaccine übergeführt wird.

In anderen Ländern hat man diese Frage als eine immerhin noch offene ebenfalls im Auge behalten und dieselben Versuche, wie hier in Deutschland, angestellt, bald mit, bald ohne Erfolg. Durch die sehr schätzenswerthen Impfberichte, die Voigt im „Archiv für Kinderheilkunde“ alljährlich veröffentlicht, sind wir in dieser Beziehung auf dem Laufenden gehalten und erfahren aus dem Bericht für 1894, dass in England Monckton Copeman² mittels Uebertragung der Blatternlymphe auf vier Kälber, von denen eines gute Pusteln mit fortpflanzbarer Vaccinelymphe bekam, einen neuen Stamm der Variolavaccine gewonnen hat.

Aus demselben Bericht ersehen wir, dass Eilerts de Haan zu Batavia³ eine Uebertragung der Variola auf Affen gelungen ist. Nachdem er die Lymphe von Affe zu Affe durch sechs bzw. sieben Generationen weitergeführt, übertrug er sie auf zwei Kälber, auf denen er gute Vaccinepusteln erhielt. Er hebt hierbei besonders hervor, dass bei den Affen die Impfpusteln erst nach sieben Tagen das charakteristische Aussehen erhielten, das sie bei den Kälbern schon nach fünf Tagen haben. Eine Weiterverimpfung dieser von den Kälbern oder jener in den weiteren Generationen von Affen gewonnenen Lymphe auf Menschen hat de Haan nicht versucht, so dass seine Versuche noch nicht den vollen Abschluss erlangt haben.

In dem Bericht für 1895, der mir erst kürzlich zugegangen, erwähnt Voigt die Versuche von Layet, auf die ich alsbald zurückkommen

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XXI. S. 277.

² Variola and Vaccinia, theis manifestation and interrelation in the lower animals. *Journ. f. path. and bact.* Mai 1894.

³ *Tweede a dredre Jaarsverslag van het parc vaccinogène te Weltevreden.* Batavia 1893—94. Ernst & Co.

werde, sowie seinen eigenen negativen Versuch, die Inoculationspustel der Variola unter Benutzung von Affen und einem Schwein zur Erzeugung von Vaccine zu verwerthen.

Hervieux, der gleichfalls erwähnt wird, hat nicht eigene Versuche angestellt, kann daher hier weniger in Betracht kommen.

Ich habe mir nun für den vorliegenden Bericht die Aufgabe gestellt, den Gründen nachzugehen, weshalb die neueren Forscher in Frankreich noch immer an der Dualität beider virus festhalten und nicht zu den in Deutschland gewonnenen Anschauungen über die Variolavaccine gelangen können.

In Frankreich wird diese Frage bekanntlich noch durch den Bericht der Lyonnenser Commission vom Jahre 1865 und die von ihr veranstalteten Versuche im entgegengesetzten Sinne beherrscht.

Die einzelnen Versuche und die aus denselben gezogenen Schlussfolgerungen, welche die Commission durch ihren Berichterstatter Chauveau ausführlich bekannt gegeben hat, haben durch die im Jahre 1892 erschienenen Schriften über Variola-Vaccine von Haccius und Eternod¹ sowie von Haccius allein² auf Grund ihrer eigenen, durch zahlreiche photographische Tafeln veranschaulichten Versuche in Form einer direct an Prof. Chauveau gerichteten Entgegnung eine ebenso sachgemässe, als glänzende Widerlegung gefunden.

Als wichtigste ihrer Widerlegungen will ich zur Orientirung nur folgende hervorheben:

1. Chauveau hatte seinen Rindern die Variola ausschliesslich vermittelst Stichimpfung eingepft und nur kleine Papeln von 2 bis 4^{mm} erzielt, die am zweiten Tage der Impfung erschienen und am fünften bereits verschwunden waren. Haccius macht demgegenüber geltend, dass auf seinen Stichimpfungen ebenfalls nur höchstens kleine Knötchen, meist sogar nichts erschienen war, dass dagegen die nach Art der Vaccine sich entwickelnden Pusteln erst auf den bei der Impfung scarificirten und abgeschabten Stellen wuchsen. Die Ursache der Verschiedenheit des Erfolges wäre somit in der Verschiedenheit des Verfahrens zu suchen.

2. Chauveau war es bei der Uebertragung des aus den kleinen Papeln gewonnenen Impfstoffes auf ein zweites und drittes Rind nicht

¹ Contribution à l'étude de la Variolo-Vaccine. *Revue médicale de la Suisse romande*. 1892, Nr. 7. u. 8.

² Variolo-Vaccine. *Contribution à l'étude des rapports qui existent entre la Variole et la Vaccine*. Genève et Paris 1892.

gelungen, eine Weiterzüchtung zu erzielen. Haccius dagegen hatte den aus den gut entwickelten Pusteln erst gewonnenen Impfstoff zur Weiterzüchtung benutzt und ihn durch vierzehn Generationen weiter geführt. Der Unterschied ist also auch hier ersichtlich.

3. Chauveau hatte mit dem Serum der erstgewonnenen kleinen Papeln ein Kind geimpft und bei demselben neben einer localen Pocke eine confluirende Variola erzeugt. Haccius dagegen hatte erst mit Variolavaccine der sechsten, siebenten und achten Generation Menschen geimpft und dann ausschliesslich localisirte, typische Pusteln, wie bei der Vaccine erhalten. Auch hier ist der Unterschied evident.

4. Chauveau hatte von den Pocken des vorigen Kindes ein zweites Kind geimpft und bei diesem schon schönere locale Pocken und einen erheblich schwächeren Allgemeinausschlag entstehen sehen. Nach Haccius ist der Unterschied darin zu suchen, ob der Impfstoff von den Pusteln oder nur von den Papeln herstammte; in ersterem Falle würde auch Chauveau vermuthlich schon bei der ersten Generation nur locale Pocken erzielt haben.

5. Endlich hatte Chauveau von diesem letzteren Kinde das aus den initialen Pusteln gewonnene Serum auf zwei Thiere verimpft und nach fünf Tagen nur beinahe mikroskopisch kleine Papeln an den gemachten Stichen erhalten. Der Inhalt dieser Papeln auf ein anderes Rind verimpft, gab ein ganz negatives Resultat.

Also, schliesst die Commission, verhält sich das vom Menschen gewonnene vaccino-variolische Virus absolut wie das gewöhnliche variolische Virus, der mit der Impfung der Variolavaccine bei Kindern erzeugte Allgemeinausschlag sei nichts mehr und nichts weniger als die gewöhnliche Menschenblatter, der Organismus der Kuh sei unfähig, das Variolavirus in Vaccine umzuwandeln, letztere daher mit ersterem nicht zu identificiren.

Wie unberechtigt diese Schlussfolgerungen der Commission gewesen, liegt auf der Hand, und trotzdem sich auch der Commission die Thiere, bei denen nur kleine Papeln entstanden waren, bei der nachträglichen Impfung mit Vaccine refractär erwiesen, wie umgekehrt mit Vaccine geimpfte Thiere sich gegen eine spätere Inoculation mit Variola reactionslos zeigten, verhartete die Commission bei ihren obigen Schlussfolgerungen.

Im Banne dieser Schlussfolgerungen befinden sich noch jetzt, wie das genauere Studium ihrer Untersuchungen augenscheinlich macht, die neueren Forscher, die sich in Frankreich mit dieser Frage experimentell beschäftigt haben.

Layet,¹ der vorher erwähnt worden, und ziemlich zu gleicher Zeit Dupuy² haben 1893/1894 Uebertragungen von Variola auf Kälber nach den verschiedensten Impfmethode ausgeführt mit kurz folgendem Erfolg:

Layet erhielt bei seinem ersten Thier (Vers. I), das er sowohl mit Variolastoff, als auch mit Variolablut geimpft hatte, zunächst ein negatives Resultat. Erst elf Tage nach dieser Impfung und vier Tage nach der inzwischen vollführten Controlimpfung mit Vaccine fand er am Rande des Impffeldes an einer nicht rasirten Stelle eine prächtige Pustel, die bis dahin unbeachtet geblieben war. Ihrem ganzen Aussehen nach glaubte L. die Pustel auf die Variolaimpfung und nicht etwa auf die später vorgenommene Vaccination, die übrigens in ihrer Entwicklung sich verzögerte, zurückführen zu müssen.

Den aus dieser Pustel gewonnenen mit Glycerin conservirten Impfstoff verimpfte L. erst nach vier Wochen auf ein zweites Thier (Vers. VI) und erhielt gut ausgebildete Pocken und nicht etwa nur kleine Papeln. Die Pocken hatten am vierten Tage deutliche Entwicklung und bis zum siebenten Tage ihren Höhepunkt erreicht.

Halten wir zunächst diese Thatsache fest!

Auf einem anderen Kalbe (Vers. II) hatte L. nur Variolablut verimpft. Am fünften Tage war an einzelnen Stellen eine Knötchenbildung und nur im Winkel einer vor der Impfung scarificirten Stelle eine Pustel zu bemerken, die sich bis zum achten Tage erheblich weiter entwickelte, während die Knötchenbildung inzwischen verschwunden war. Das von dieser Pustel am achten Tage abgenommene Secret wurde auf ein anderes Kalb (Vers. III) mittelst neun Schnitten verimpft. Diese neun Schnitte entwickelten sich in normaler Weise und zeigten am vierten Tage das charakteristische vaccinale Aussehen, während ausserhalb der Schnitte noch mehrere Papeln entstanden, die sich in gleicher Weise, wie die prächtige Pustel des ersten Kalbes bis zum neunten Tage weiter entwickelten und nach Layet einer allgemeinen Infection ihren Ursprung verdanken sollten. Nur eine dieser Pocken nimmt er davon aus und hält sie ihrem Aussehen nach für eine vaccinale.

Von den vaccinal sich entwickelnden Impfschnitten war am vierten und sechsten Tage Pockenstoff abgenommen, mit Glycerin gemischt und auf ein neues Thier (Vers. IV) verimpft worden.

Hier entwickelten sich die Schnitte wieder in normaler Weise, hatten am vierten Tage das charakteristische Aussehen vaccinaler

¹ Vaccine et Variole. *Gaz. des hôpit.* 1895. S. 1378.

² Ed. *Étude historique, expérimentale et critique sur l'identité de la variole et de la vaccine.* Paris 1894.

Impfung, ebenso die zwischen den Schnitten entstandenen kleinen Nebenpocken. Dagegen wurden am sechsten Tage hinter den Zitzen zwei, und in der linken Weiche an einer nicht rasirten, also noch behaarten Stelle, noch eine kleine Pustel bemerkt, die in den nächsten Tagen weiterwuchsen und am zehnten Tage in Eintrocknung begriffen waren. Diese secundären Pusteln hatten nach Layet nicht mehr das schöne Aussehen der secundären Pusteln des vorigen Kalbes.

Von den Impfschnitten endlich war am fünften und siebenten Tage Impfstoff abgenommen worden, mit Glycerin gemischt und einem folgenden Kalbe (Vers. V) eingepfht worden, also vierte Generation des Variolavirus. Einige Schnitte wurden nicht mit Impfstoff beschickt, um zu sehen, ob an ihnen vielleicht eine durch Allgemeininfektion bedingte Pockenbildung entstehen würde.

Am dritten Tage zeigten alle Schnitte gute Pockenentwicklung mit Ausnahme der nicht beschickten Schnitte, die nichts Besonderes erkennen liessen. Am fünften Tage hatten die Pocken verschieden weit vorgeschrittene Entwicklung, desgleichen die vielfachen Nebenpocken, die nach Layet durchaus vaccinales Aussehen hatten, das am siebenten Tage noch evidenter wurde. An den nicht beschickten Schnitten war auch weiter nichts zu sehen. Der Autor gesteht selber zu, dass die Pockenentwicklung sich, wie schon beim vorigen Kalbe, ganz deutlich der der Vaccine genähert hätte.

Wir sehen also, dass es diesem Experimentator gelungen war, in beiden Versuchsreihen schon in der zweiten Generation gute vaccinale Pocken zu erhalten, nur dass bei der zweiten Versuchsreihe neben den vaccinal entwickelten Impfschnitten noch einzelne Nebenpocken entstanden waren, die Layet in der zweiten Generation wegen ihrer frappanten Aehnlichkeit mit der ersten Pocke des ersten Kalbes als einer allgemeinen Infection entstammende Pocken varioloiden Charakters ansieht, in der dritten Generation ihnen diesen Charakter nicht mehr voll vindicirt und in der vierten Generation sie gleich den vaccinalen Impfschnitten ebenfalls für vaccinale hält.

Und welche Schlüsse zieht er aus seinen Experimenten? Die That- sache, dass an nicht geimpften Stellen noch den Varioloiden ähnliche Pusteln entstehen konnten, beweist ihm nur die Möglichkeit, die Variola auf das Rind zu übertragen; dieselbe schwäche sich später ab, localisire sich und scheine dann nicht mehr zu einer generalisirten Eruption Anlass zu geben.

Allein er müsse doch, sagt er, Anhänger der Dualitätslehre bleiben, so lange man nicht dem Variolavirus durch Uebertragung in aufsteigen- der Linie diejenigen specifischen Eigenschaften (*les qualités autonomes*)

wiederzugeben vermag, die es durch Uebertragung in absteigender Linie, wenn auch nicht verloren, so doch erheblich vermindert hat.

Wie sich der Autor dies denkt, ist mir, ich muss es eingestehen, nicht ganz klar.

Der Experimentator stösst sich daran, dass in den ersten Generationen noch der Variola ähnliche Eruptionen entstehen, die er als Ausfluss einer Generalisirung ansieht, obwohl sie doch nur auf dem Impffelde oder in dessen nächster Nähe, niemals aber an dem übrigen Körper des Thieres aufgetreten sind. Ihre Auffassung als generalisirt ist daher keineswegs so begründet, wie es der Autor glaubt. Zum mindesten ebenso begründet wäre die Annahme, dass mit der Pustel der ersten Uebertragung zunächst noch Variolavirus mit entnommen worden ist, das auf dem zweiten Thier noch einige der Variola ähnliche Pusteln zu zeitigen Gelegenheit gefunden.

Aber wie dem auch sei, hier musste nach unserer Auffassung auch Layet die Thatsache massgebend bleiben, dass schon von der zweiten Generation ab durchaus der **Vaccine** eigene Pocken erhalten worden sind, wie es auch bei den Versuchen von Fischer, Haccius und mir der Fall war, und dass dieser Pockenstoff in gleicher Weise wie anderer Vaccinestoff von ihm thatsächlich bis zur vierten Generation auf dem Thier weitergezüchtet worden ist.

Layet hat seinen Stoff vierter Generation auf Menschen nicht zu übertragen gewagt; er hätte ihn nur ruhig noch einige Generationen auf dem Thier weiterzüchten und dann, gleich uns, auf Menschen übertragen sollen, er hätte die gleichen Erfahrungen, wie wir, damit gemacht. Er ist ja allerdings schon erheblich weiter gekommen als Chauveau, aber immerhin noch auf halbem Wege stehen geblieben.

Dupuy hat sieben Thiere mit Variola geimpft und nur bei einem einige Papeln an den Impfstellen erzielt. Seine Resultate sind somit negativ ausgefallen. Nichtsdestoweniger zieht er den Schluss, dass die Variola auf dem Rind nur einen papulösen, kurzdauernden Ausschlag, wahrscheinlich specifischer Art, erzeuge und bei der Fortzüchtung schon nach einer oder zwei Generationen erlösche — eine Folgerung, zu der ihn seine wenigen Experimente durchaus nicht berechtigen. In der Theorie will er der unicistischen Ansicht nicht abgeneigt sein, doch so verlockend sie sei, könne er sie dennoch nicht als bewiesen erachten.

Hervieux hat, wie erwähnt, keine eigenen Experimente angestellt. Er stellt sich auf den klinischen Standpunkt und sucht von diesem die krassen Unterschiede zwischen der Variola und der Vaccine zu beleuchten. Man fragt sich vergeblich, was in dieser Frage damit bewiesen werden soll? Was soll man aber gar sagen, wenn der Autor pathetisch ausruft, man habe im Laufe der Jahrhunderte nie gesehen, dass die Vaccine sich

in Variola umwandle, wie man umgekehrt in Ländern, in denen die Variolisierung seit undenklichen Zeiten besteht, sich niemals die Variola in Vaccine umwandeln gesehen habe! Oder wenn er, nachdem er die verschiedensten Vergleiche aus dem Naturreich angestellt, einen anderen Autor, Bousquier, citirt mit dem Ausruf: „Das, was die Kuh gebunden hätte, würde der Mensch wieder trennen!“ Ganz naiv aber sind seine Fragen, die er an die Anhänger der Identität richtet, wie die, warum es niemals zu Vaccine-Endemieen oder -Epidemieen komme, während es doch zu Variola-Endemieen und -Epidemieen komme! Wenn er auch schliesslich geneigt zu sein angiebt, zu glauben, dass die Variolavaccine ein gemildertes Variolavirus sei, so müsse es, meint er, wie alle gemilderten Virus, je weniger schädlich es ist, desto mehr seine präservativen Eigenschaften verlieren.

Nun, die neuerdings von Voigt bekannt gegebene Erfahrung, dass die Wiederimpflinge, die bei der Erstimpfung mit seinem Variolavaccine-Stamm geimpft worden waren, jetzt bei der Wiederimpfung sich noch sehr erheblich immun erwiesen, spricht gerade im Gegentheil für die Güte der präservativen Eigenschaften dieses gemilderten Virus.

Nachdem ich somit in Vorstehendem gezeigt, wie die Vertreter der dualistischen Anschauungen über die Variolavaccine zu ihren Schlussfolgerungen gelangen, dürfte sich uns, glaube ich, die Ueberzeugung aufdrängen, dass wir hier in Deutschland nach unseren Erfahrungen und nunmehr auch nach den Versuchen Layet's keinen Grund haben, unsere Anschauungen von der Unicität beider Virus, d. h. von der Möglichkeit, das eine in das andere durch Vermittelung des Organismus des Rindes überzuführen, zu verlassen.

Zum Schluss noch eine kurze Bemerkung.

Layet hatte, wie berichtet, bei seiner ersten Versuchsreihe schon in der zweiten Generation eine reine vaccinale Pockenentwicklung ohne secundäre, an eine Allgemeininfektion erinnernde Papelbildung erhalten. Dieses Resultat hatte er mit dem aus der einzigen Pustel des ersten Kalbes gewonnenen, in Glycerin vier Wochen lang aufbewahrten Pockenstoff erzielt. Er wirft nun die Frage auf, ob etwa die Thatsache, dass der Pockenstoff vier Wochen lang in Glycerin aufbewahrt gewesen, die Verminderung der Virulenz desselben, insbesondere den Mangel einer Allgemein-eruption, erklären könnte. Ich will hierauf nur bemerken, dass ich bei meinem letzten Versuch mit dem vom Pockenkranken entnommenen, in Glycerin aufgefangenen und unmittelbar hinterher verimpften Pockenstoff kein Resultat, dagegen mit demselben, 11 Tage lang im Eisschrank aufbewahrten Glycingemisch den bekannt gegebenen Erfolg erhalten habe.

Es wäre demnach vielleicht nicht so ganz fernliegend, dass eine gewisse Conservirung des Pockenstoffes ihn bei der Weiterverimpfung wenigstens haftbarer macht, was für weitere Versuche immerhin zu beachten wäre. Andererseits würde ich bei einem künftigen Versuch mich nicht auf ein einziges Kalb beschränken, sondern, wenn die Menge des Impfstoffes es irgend erlaubt, mehrere Kälber zu gleicher Zeit impfen, da die Empfänglichkeit der einzelnen Kälber für die Entwicklung der Pocken eine gar zu ungleiche ist und man deshalb beim gleichzeitigen Impfen mehrerer Kälber mehr Aussicht hätte, wenigstens bei einem derselben Erfolg zu haben.