Die neueren, seit 1887 vorgenommenen Versuche zur Reinzüchtung des *Vaccinecontagiums*.¹

Von

Dr. L. Pfeiffer
in Weimar.

Bereits 1887 ist einmal von dem Verfasser² über die vaccinalen Mikroben berichtet worden. Ein ausführliches Litteraturverzeichniss ist dieser ersten Arbeit beigegeben. Das Resultat jener Untersuchung war kurz folgendes:

Die Variola- und Vaccinelymphe ist ein ausgezeichneter Nährboden für zahlreiche Bakterien und für Sprosspilze, welche saprophytisch, vielleicht auch als Symbioten neben dem eigentlichen Krankheitserreger leben. In der Kälberlymphe kommen Blastomyceten, Sarcineformen vor, die auch aus dem Staube des Kuhstalles sich isoliren lassen. *Staphylococcus albus*, *aureus*, eine Streptokokkenart unbekannter Virulenz und eine ganze Reihe von Bacillen finden sich, mehr oder weniger zahlreich, in jeder Lymphe. Wenn es einige Male gelungen ist, aus Bakterienkulturen II. oder III. Generation wieder vaccineartigen Ausschlag auf der Haut des Rindes zu erzeugen, so ist diesen anscheinend positiven Impfversuchen damals entgegen gehalten worden, dass mit Kinderlymphe, 100fach durch Wasser verdünnt, bereits von dem bayerischen Impfarzt Reiter vor 30 Jahren auch typische Vaccinebläschen erzielt wurden, allerdings nur auf grossen Contactflächen, z. B. Vasicatorstellen. Verfasser hat damals den Standpunkt vertreten, dass durch die üblichen Culturen auf Gelatine, Agar-Agar und Blutserum sich ein spezifisches Bacterium der Variolavaccine nicht isoliren lässt, und dass die Variolavaccine wahrscheinlich nicht zu den bakteriellen Infektionskrankheiten gehört.

¹ Eingegangen am 4. October 1896.

² *Diese Zeitschrift*. 1887. Bd. III.

I. Bakterien als Träger des Contagiums.

Die Bakterienreinzüchtungen neuerer Forscher haben an diesem Befund nichts geändert.

Die in Deutschland gesammelten Erfahrungen über den geringeren Gehalt von Mikroben in Lymphe, welche mit Glycerin längere Zeit conservirt worden ist, wird auch neuerdings von Amerika aus betont. Es werden in Glycerinlymphe dieselben Species gefunden wie in der frischen Lymphe, so dass ein Ausfallen bestimmter Bakterien durch den Glycerinzusatz nicht nachzuweisen ist; lediglich als verzögernd auf die übliche rasche Vermehrung oder auf das Ueberwuchern der Bakterien macht das Glycerin seinen Einfluss geltend. „Je älter die Glycerinlymphe, desto ärmer an Bakterien“, das ist ein Erfahrungssatz, der für den an Verunreinigungen reicheren animalen Stoff als allgemein gültig angenommen wird; auch lässt sich aus dem sogenannten Keimgehalt der Lymphe kein Rückschluss auf die Güte der Lymphe herleiten.

Durch Centrifugiren der Lymphe lässt sich ein ähnliches Resultat erzielen; es geht aber auch der Contagiumsträger mit in den festeren Bodensatz über, und ist die von corpusculären Elementen befreite Lymphe ein recht unsicherer Impfstoff. Durch ein öfteres Auswaschen des Rückstandes, nach Verrühren mit Glycerinwasser, wird der Bodensatz in seiner Impfkraft auch nicht bakterienfreier, verliert eher an seiner Impfkraft.

Von England aus wird die Auffassung, dass ein Bacillus der Träger des Contagiums sei, neuerdings von Copeman und Klein vertreten. Copeman¹ schildert die Erfolge seiner Zuchtungsversuche so eindringlich, dass die Vertheilung des Grocer-Preises von 1000 Pfund Sterling, welcher in England auf die Erzeugung von Vaccine ohne Vermittelung eines Thierkörpers gesetzt ist, eigentlich in naher Aussicht stehen müsste.

Bezüglich der „extraneous organisms in lymph“ stehen Klein, Copeman und Crookshank (1891) auf dem Standpunkt des ersten Berichtes.²

Copeman und Klein haben aus ganz jungen Variola- und Vaccinepusteln einen kleinen, zarten Bacillus rein gezüchtet, der von dem gewöhnlichen Heubacillus deutlich unterschieden ist. Da derselbe sich in dem Inhalt reifer Pusteln nicht findet, so schliesst Copeman, dass er nicht saprophytischer Natur sei. Er nennt ihn Vaccinebacillus, weil es ihm gelungen ist, in Hühnereiern eine Reincultur (?) dieses Bacillus zu züchten.

¹ Jenner, *Centenary-Vaccination-Number* des *British Medical Journal* und des *Practitioner*. Mai 1896.

² Diese Zeitschrift. 1887. Bd. III.

Unter den üblichen Vorsichtsmassregeln ist in das Ei-Innere hinein eine kleine Menge einer Emulsion verimpft worden, die aus Pockenschorfen und sterilisirter Kochsalzlösung hergestellt worden war. Nach 4 Wochen bildete der Inhalt des Eies eine crèmeartige Masse, die den gleichen kleinen, zarten Bacillus in Reincultur (?) enthielt. — Fortgesetzte Eiculturen schlugen fehl; dagegen sind auf acht Kälbern des Animal Vaccine-Establishment in Lambs Conduit Street die Verimpfungen des Eiercrèmes zu schönen Vaccinepusteln aufgegangen und sind von einigen Kälbern ganze Serien von Kindern erfolgreich vaccinirt worden. Aber — die acht Kälber waren im Impfinstitute auf der einen Seite mit dem Eiercrème, auf der anderen Seite mit richtiger animaler Lymphe gleichzeitig geimpft worden. Die darin liegende Fehlerquelle ist von Copeman selbst zugestanden worden, und stellt er eine einwandfreie Wiederholung dieses Experimentes in Aussicht. Copeman glaubt so fest an seinen Bacillus, dass er schreibt: „Die Operation der Vaccination (1796) ist wahrscheinlich der erste Schritt auf dem Wege der Benutzung einer Bakterieninoculation, wenn auch die wahre Natur zur Zeit der Vaccine-Einführung nicht erkannt war.“

Die von Voigt-Hamburg seiner Zeit aus der Lymphe gezüchteten Kokken werden von demselben ebenfalls heute noch als Träger des Contagiums betrachtet.

Mit den von Ruete rein gezüchteten Kokken¹ entstanden auf dem Impffeld eines Kalbes vaccinale Eruptionen, die Voigt einen verimpfbaren und sehr kräftigen Impfstoff lieferten (VII. Generation). „Darnach ist in der Hamburger Impfanstalt der Kreis von Vaccine zur Reincultur und von dieser wieder zurück zur verimpfbaren brauchbaren Vaccine jetzt zum zweiten Male glücklich geschlossen.“

Verfasser ist auch heute noch der Ansicht, dass die Variola und ihre biologische Varietät, die Vaccine, nicht bakteriellen Ursprunges sind. Die Kleinheit der körperlichen Elemente, durch deren Abfiltrirung seit Chauveau und Burton Sanderson die Lymphe unwirksam gemacht werden kann, gestattet eine derartige Vermengung mit Bakterien, dass auch nach hundertfacher Verdünnung die Bakterien-Reinculturen noch Vaccinebläschen geben können.

Das in dem ersten Artikel 1887 bereits zur Geltung kommende Suchen nach Parasiten aus anderen Classen von Lebewesen hat wichtige, wenn auch nicht zahlreiche Vertretung gefunden. Das bezügliche Literaturverzeichniss ist am Schluss gegeben. In Frage kommen Blastomyceten, Schimmelpilze, Sporozoen und Rhizopoden.

¹ *Münchener medicin. Wochenschrift.* 1892. Nr. 51.

II. Blastomyceten oder Schimmelpilze als Träger des Contagiums.

John B. Buist¹ berichtet über die 1887 vom Affen publicirten Versuche mit Variola-Lymphculturen; eine weisse Cultur enthielt Streptokokken, eine orangegelbe und eine braune Cultur enthielten Staphylokokken, eine gelbe gehörte einer Sarcineform an. Keine dieser Culturen, die auf soliden Koch'schen Nährböden gezüchtet waren, kann nach Buist ein typisches Variola- oder Vaccinebläschen erzeugen. Seine Entdeckung von Hefeformen² in der trüb gewordenen Kinderlymphe führte ihn zu Impfversuchen mit gewöhnlicher Hefe. „Auf Grund sorgfältiger Beobachtung der Resultate nach Impfung mit trockener Hefe, nach der Variolation und der Vaccination von Affen, in mannigfacher Weise combinirt, komme ich zu dem Schluss, dass Hefeimpfung durch Fermentation die Action des Variola- und Vaccinecontagiums beeinflusst.“³

Die Arbeit von Buist ist bereits 1887 als Buch⁴ erschienen. Es liegt derselben eine bewundernswerthe Menge von Beobachtungsmaterial zu Grunde. Kein anderer Fachmann hat mit gleicher Ausdauer gearbeitet, wie er. Ein grosses und kostspieliges Material von Affen hat ihm zu seinen Experimenten gedient, sein Buch ist mit zahlreichen und guten Abbildungen ausgestattet, von denen die hauptsächlichsten in der „Jenner-Centenary Vaccination Number des Practitioner“ nochmals abgedruckt sind.

Dass die Schlussfolgerungen aus seinen Experimenten nicht einwandfrei sind, haben wir schon angedeutet. Hätte er die bakteriologischen Fragen präziser gestellt und mit besserer Methode durchgeführt, z. B. aus der Lymphe selbst die immer darin enthaltenen verschiedenen Hefearten rein gezüchtet, statt gewöhnliche Bierhefe zu verwenden, so würde er die Frage nach dem Contagiumsträger entschieden mehr gefördert haben.

Seitdem durch Busse⁵ und die italienischen Forscher Sanfelice, Roncale u. A. nachgewiesen ist, dass es pathogene Blastomyceten giebt, die sich im menschlichen und thierischen Organismus vermehren und auch verimpfbar sind, werden die Sprosspilze aus der Lymphe nochmals nach dieser Richtung hin untersucht werden müssen. Es ist denkbar, dass die durch Guarnieri zuerst in den Corneaepithelien gezüchteten Fremdkörper

¹ Vgl. *Practitioner*.

² Bereits 1886 beschrieben. L. Pfeiffer, Ueber Sprosspilze in der Kälberlymphe. *Correspondenzblätter des allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen*. Nr. 3.

³ Buist. *Practitioner*. 1896. p. 493.

⁴ Bei J. u. A. Churchill. *Vaccine and Variola*. London.

⁵ O. Busse, Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und deren Züchtung. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1894. Bd. XVI. Nr. 4/5.

zu den Protozoen, eventuell auch zu den Blastomyceten gehören. Die bezüglichlichen Färbereactionen widersprechen dieser Behauptung bis jetzt nicht. Immerhin ist aber dabei noch die Reserve zu wahren, dass das, was man heute als Blastomyceten anspricht, nur die Conidienwuchsform von pathogenen Schimmelpilzen¹ sein kann.

III. Sporozoen als Contagiumsträger.

Zu den Coccidien gehört der Variolavaccineparasit nicht. Vor 10 Jahren waren die Sporozoen den Zoologen noch recht wenig, den Medicinern gar nicht bekannt. Die zellenverwüstenden Eigenschaften derselben sind erst durch die Anregungen des Autors nach und nach bekannt und durch das Studium der Malariaprocesse mächtig gefördert worden.

Die Malariaparasiten sind wegen der noch mangelhaften zoologischen Kenntniss lange Zeit als Plasmodien geführt worden. Der vereinigten Arbeit von Aerzten und Zoologen ist es gelungen, in relativ kurzer Zeit die mangelnde Kenntniss der so ungemein zahlreich bei Warm- und Kaltblütern vorkommenden Blutparasiten dahin zu vertiefen, dass Labbé denselben ihre Stelle in dem zoologischen System anweisen konnte. Wir verweisen, wegen der schwer zugänglichen Originalarbeiten, auf das jüngst erschienene Lehrbuch der Sporozoenkunde von Wasilewski (Fischer, Jena 1896), welches das gesammte Material über Sporozoen in vorzüglich geordneter Weise vorführt und in der Bibliothek keines Bakteriologen fehlen sollte.

Nach Labbé² gehören die Parasiten der Quartana und Tertiana zur Classe Sporozoa der Protozoen, zur Ordnung Acystosporidia der Sporozoen.

Die Sporozoen sind einzellige thierische Organismen, welche eine verschiedene, nicht bedeutende Zahl von Keimen (Sporozoiten) erzeugen. Diese Sporozoiten bestehen aus Protoplasma und Kern, haben Sichel- oder Amöboidform und sind meist, einzeln oder in grosser Anzahl, in beschalteten Fortsetzungsträgern, Sporen, eingeschlossen. Alle Sporozoen sind Schmarotzer, wahrscheinlich alle — wenigstens während eines Entwicklungsstadiums — Zellschmarotzer. Ihre Ernährung geschieht ausschliesslich durch Aufnahme flüssiger Nahrung.

Zur Ordnung Acystosporidia gehören die Zellschmarotzer³ von amöboidem Bau, welche vor der intracellular ablaufenden Keimbildung nie eine Hülle abscheiden; die Vermehrung erfolgt durch Zerfall des abge-

¹ Siehe Kremer. *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XX. Nr. 2/3. Fig. 7—15.

² Vgl. Wasilewski's *Lehrbuch*.

³ Vgl. Labbé, *Gymnosporidia*. 1894.

rundeten Plasmaleibes in zahlreiche Keime, welche entweder eine ovale, amöboid veränderliche, oder eine sichelartige, beständige Form besitzen. Sie kommen nur bei Wirbelthieren vor. Seit 1880 sind sie durch Laveran beim malariakranken Menschen aufgefunden worden. Sie sind durch Transfusion übertragbar. (Zuerst von Gerhard geschehen.) Sie führen eine Zeit lang ein freies Leben im Blutplasma. Ausserhalb des thierischen Körpers sind die Acystosporidien bis jetzt noch nicht angetroffen worden; es ist möglich, dass die noch nicht völlig reifen Keime mittels des Staubes, durch stechende Parasiten oder mittels eines Zwischenwirthes aufgenommen werden. Ausser in den rothen Blutzellen werden Acystosporidien gelegentlich in Leukocyten, in Milz- und Knochenmarkzellen aufgefunden. Degenerationsformen, mit Ausstülpung von Geisseln unmittelbar vor dem Zerfall, sind häufig. (*Polimitus malariae*.)

Bisher sind auf Grund klinischer und biologischer Eigenschaften zwei Varietäten des Malariaparasiten unterschieden: die *Hämamöba laveranii* var. *quartana* und die var. *tertiana*.¹

Die heutige bessere Kenntniss der Sporozoen muss die Ueberzeugung bringen, dass, falls der Parasit der Variola-Vaccine in diese Thierklasse gehört, nur die Ordnung Acystosporidia hier in Frage kommen kann. Der Mangel charakteristischer Sporen lässt diese Stellung des Parasiten im System als unwahrscheinlich erscheinen.

Wenn Ogata² den Parasiten zu den Gregarinen setzt, so kann es nur aus Mangel eigener Beobachtung der angezogenen Familie Clepsidrina geschehen sein; in einer mittelgrossen Clepsidrina haben gegen 1000 rothe Blutkörperchen des Menschen Platz. Solchen Verwechslungen werden die Lehrbücher für Sporozoenkunde, auch bezüglich der so vielfach angeschuldigten Coccidien, ein Ende machen.

Das bisher allein sicher bekannte erste Anfangsstadium des Variola-Vaccineparasiten ist durch Guarnieri - Pisa in den Corneae-Epithelien reingezüchtet worden. Hier — in der Cornea — kommen bei der Blatternkrankheit selbst keine Deuteropusteln vor. Weil die Cornea ohne Blutgefässe ist, kann vom Blut aus ein Transport von rothen oder weissen Blutkörperchen und von Krankheitskeimen, sowie ein embolisches Steckenbleiben der letzteren in den Capillargefässen, nicht statthaben. Am Cornealrand kommen wohl Pusteln vor, auf der Cornea aber nur nach directer, zielbewusster Einimpfung der Protopustel. Leukocyten und

¹ Siehe Wasilewski. S. 71—90.

² Siehe Litteraturverzeichniss.

Bakterien fehlen in den ersten 2—3—4 Tagen in der Impfstelle; sie gelangen zu dieser Zeit nur gelegentlich vom Conjunctivalsack aus in die Wunde, so dass das erste Jugendstadium des Contagiumsträgers hier be-
lauscht werden kann.

Das Guarnieri'sche Impfexperiment besagt: „Es werden an Zellen und Zellgruppen Veränderungen durch das Pockencontagium hervorgebracht, die bisher noch nicht bekannt sind.“

Es sind das die Worte, mit denen Virchow¹ die Bedingungen ausgesprochen hat, welche erfüllt sein müssen, wenn von der Thatsächlichkeit des Parasitenvorkommnisses bei der Blatternkrankheit überhaupt gesprochen werden darf.

Die Abbildungen zeigen, dass in der Umgegend der Impfstelle neben dem Kern von Wirthszellen sich vielfach ein Fremdling — ebenfalls eine Zelle mit Kern — eingeschachtelt hat.

Wird die 2 bis 4 Tage alte Impfstelle, in welcher zu dieser Zeit Leukocyten und Bakterien fehlen, abgeschabt und auf eine andere Cornea weiter verimpft, so entstehen daselbst die gleichen, bisher noch nicht bekannten Veränderungen an den Corneaepithelien.² Im Blut des pockenkranken, fiebernden Menschen und Kalbes sind schon 1886 die gleichen Fremdlinge beschrieben worden.

Guarnieri hat dem Parasiten den Namen *Cytorycetes variolae* beigelegt. Seine Unterbringung im zoologischen System hat er offen gelassen.

Diese neue Auffassung des Corneabefundes hat natürlich Widerspruch erfahren. Ferroni und Massari haben die Parasiten für centrosom-ähnliche Gebilde oder Centrosoma oder als leukocytaire Elemente gedeutet. Durch die Heidenhain'sche Eisenhämatoxylinfärbung hat E. Pfeiffer diese Deutung als unzutreffend nachgewiesen. Eine mögliche weitere Deutung des Befundes in der Cornea im Sinne der Schlummerzellen von Grawitz ist noch nicht vorgebracht worden; es gehen letztere vom Bindegewebe aus und könnten nur die nach 3×24 Stunden in den Maschen des Bindegewebes auftretenden fremdartigen Zellen zu den Schlummerzellen gerechnet werden können.

Nicht zulässig ist die aprioristische Ablehnung der Corneaimpfungen von Seiten Copeman's. Er sagt, weil das Kaninchen für Vaccine unempfindlich sei, dürfte das Kaninchenauge nicht zu solchen Versuchen herangezogen werden. Dieser Behauptung gegenüber ist zu betonen, dass die Vaccine beim Kind in 8 Tagen so weit ist, als beim Kalb am vierten

¹ Virchow's *Archiv*. Bd. LXX. S. 213.

² E. Pfeiffer. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1895. Nr. 25.

Tag. Wenn man Kaninchen auf die Mammillen impft, hat man nach 2×24 Stunden ganz deutliche, wenn auch kleine Vaccinebläschen. Das Kaninchen ist wenig empfänglich, aber nicht refractär. Dasselbe gilt vom Meerschweinchen. — Ausserdem lässt sich auch das Kälberauge mit demselben Resultate inoculiren.

IV. Rhizopoden als Contagiumsträger.

Wie ist nun noch der Befund von grossen, amöboiden Zellen im Vaccine- und Blatternbläschen zu deuten? Verfasser hat 1887 dieselben als Parasiten beschrieben und deshalb eine zum Theil recht herbe Kritik von Seiten Unna's und seiner Schüler erfahren.

Aehnliche Amöboidzellen werden von Carcinomkranken beschrieben, so neuerdings die *Leydenia gemmipara* Schaudinni, als neuer, in der Ascitesflüssigkeit des lebenden Menschen gefundener amöbenähnlicher Rhizopode, von Prof. Dr. E. v. Leyden und Dr. F. Schaudinn in Berlin.¹ Die Beschreibung lautet:

Farblose, gallertartige Zellen, die meist in Nestern zusammenliegen, Pseudopodien aussenden und einziehen, mit lappigen oder knopfartigen Ausläufern. Deutlich ist in der ruhenden und in Bewegung begriffenen Zelle ein hyalines Ectoplasma und ein gekörntes Entoplasma zu unterscheiden. Der Kern ist gross, hat $\frac{1}{5}$ des Durchmessers der Zelle, ist, wie Kernfärbemittel zeigen, im Centrum dicht mit Chromatinbrocken durchsetzt. Die Vermehrung erfolgt durch mehrfache Quertheilung, durch beschleunigte Theilung oder durch Sprossung. Die kleinsten Derivate der Theilung sind 3 bis 4μ gross, die grossen 36μ ; Verklebungszustände sind häufig. Prof. v. Leyden erkannte, dass es sich hier nicht um die bekannten, vielfach beschriebenen amöboiden Bewegungen von weissen Blutkörperchen, sondern um eigenartige in solcher Form und in einem solchen Fundort noch nicht beobachtete Lebewesen handelt, welche der Classe der Protozoen zuzuzählen sein dürften.

Schaudinn, der Zoologe, schliesst seine Mittheilung mit folgenden Sätzen:

„Ueber die systematische Stellung unseres Parasiten lässt sich wenig sagen, weil die grosse Gruppe der Amöben wenig durchgearbeitet ist. Sicher gehört er aber in diese Gruppe und dürfte er vielleicht in der Nähe des frei lebenden *Placopus* vorläufig seinen besten Platz finden. Seine hier geschilderten Eigenthümlichkeiten sind so charakteristisch, dass

¹ *Sitzungsberichte der Königl. preuss. Akademie der Wissenschaften in Berlin.*
30. Juli 1896.

wohl jeder geübte Mikroskopiker ihn von allen Zellen des menschlichen Körpers, sowohl im lebenden als im conservirten Zustand, leicht unterscheiden wird.“

Fig. 1.

Die Vaccine-Impfstelle in der Cornea nach 19 Stunden.

Verfasser ist, auf Grund eigener unliebsamer Erfahrungen, zu einer anderen Auffassung der als Leydenia beschriebenen Amöboidzellen, die auch in den Exsudaten der Exantheme sich finden, gekommen. In der

Fig. 2.

Die Vaccine-Impfstelle in der Cornea nach 24 Stunden.

Arbeit¹ des Jahres 1887 sind damals dieselben Gebilde für Parasiten erklärt worden. Ein Theil derselben hat sich als Epithelialquellungen herausgestellt nach den kritischen Untersuchungen von Unna und seinen Schülern. Die lebhaften beweglichen Formen sind, ausser bei Variola und Vaccine, noch gefunden bei Varicella, Ovine, Herpes zoster, Pemphigus, Noma, Conjunctivitis, im Keuchhustenauswurf (neuerdings noch einmal entdeckt von Kurloff²) und in noch mehr Exsudationsflüssigkeiten.

Man kann solche Zellen im Einzelfall als parasitäre Amöbe auffassen. Das weit verbreitete Vorkommen aber bei zahlreichen Infectionskrankheiten setzt voraus, dass verschiedene Species von Rhizopoden bei den Infectionen noch unterschieden werden können in der Weise, wie man den Tuberkelbacillus vom Typhusbacillus, den Milzbrandbacillus vom Heubacillus hat trennen können.

Wahrscheinlich handelt es sich um Derivate von Gewebszellen des erkrankten Menschen. Bei niederen Thieren sind im Blut oder im Körperraum solch' grosse Zellen häufig. Sie stammen bei den Anneliden von den Bindegewebszellen des Blutgefässsystems.³ Nach Metschnikoff bildet sich, wenn die Kaulquappe ihren Schwanz verliert, direct aus dem Muskelgewebe durch Sarcolyse eine Species von Phagocyten.⁴

Verfasser schlägt vor, heute die grossen amöboiden Riesenzellen als Exsudatzellen zu bezeichnen; der Name lässt es unentschieden, ob es sich um grosse Leukocythen, Phagocythen, um Epithelial- oder Bindegewebsabkömmlinge handelt.

Das eine an der Cornea gefundene Stadium des Variola-Vaccineparasiten ist nach dieser Auffassung nicht im Zusammenhang mit den Exsudatzellen.

Ob dieses Jugendstadium zu den Blastomyceten, Schimmelpilzen oder Acystosporidien gehört, ist heute noch nicht zu sagen. Jedenfalls aber handelt es sich um einen Zellparasiten und die Zugehörigkeit des Variolaparasiten zu der Gruppe der zellschmarotenden Parasiten bringt den bisher räthselhaften Verlauf der Infection und des Krankheitsbildes unserem Verständniss näher. Ein Analogon ist gegeben in den Krankheitsbildern der Malaria, der Rucurrens, des Texasfiebers beim Rind.

¹ *Correspondenzblätter des allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen*. 1888. Nr. 11.

² *Centralblatt für Bakteriologie*. 1896. Bd. XIX. Nr. 14/15.

³ Litteratur bei W. Kückenthal, Untersuchungen über die lymphoiden Zellen der Anneliden. *Jenaer Zeitschrift für Medicin und Naturwissenschaften*. N. Folge. Bd. XI. S. 320—353.

⁴ Litteratur bei Eberth. *Festschrift der Hallenser Universität*. 1894.

Von den paradoxen Zellanpassungen der schmarotzenden niederen Thiere weiss man bisher noch recht wenig; erst in den letzten Jahren ist eine Reihe der eigenthümlichsten Vorkommnisse beschrieben. Es giebt Sporozoen, die im Wirth so lange sich vermehren, als noch Zellen vorhanden sind, für welche die Anpassung besteht; eine Immunisirung des Wirthes nach einer ersten acuten Infection hat nicht statt (z. B. bei Malaria, Texasfieber des Rindes); es giebt Zellschmarotzer, welche alsbald den Wirth wechseln müssen. Es giebt Sporozoen mit einseitiger Anpassung an Blutzellen, oder an Muskelzellen, oder an Epithelien, oder sogar auch an Nervenzellen. Andere Sporozoen haben Anpassung an zwei Zellarten, noch andere sind polyphag.¹

Der Variola-Vaccineparasit hat eine Anpassung an Epithel- und an Blutzellen.

Wenn man berücksichtigt, dass die Sporozoenzellschmarotzer eine auf Jahre hinaus beobachtete Lebensfähigkeit im Wirth besitzen (z. B. die verspäteten Anfälle von Malaria mit Laveraniasicheln im Blut), so wird man gezwungen, dem Parasiten bei der Erhaltung der Immunität selbst eine Rolle zuzuschreiben. — Es müssen Parasiten im Körper an geschützten Gewebszellen zurückbleiben; von hier aus wird der Immunitätszustand so viele Monate und Jahre erhalten und erneuert, bis mit dem Absterben der letzten Parasiten auch im zugehörigen Gewebe der Schutzzustand erlischt.

Die einzelnen Stadien der Krankheit, welche nachstehend schematisch dargestellt sind, werden wir mit der Zeit des Heranreifens vom Contagiumsträger in Zusammenhang bringen müssen. Bei Variola vera discreta, mit 12 bis 14tägiger Incubation, setzt ein Wehract des Wirthes gegen die Infection mit starkem Fieber ein. Der Variolous rash ist der Zeitpunkt, von dem aus rückwärts die Zeitdauer einer ersten Parasitenvermehrung auf 12 Tage sich berechnet; bei Vaccine sind nur 5 Tage dazu nöthig.

Dieses abgekürzte Incubationsstadium der Vaccine ist für die Impfpraxis mit Vortheil verwendet worden.

Es entspricht die Variolapustel des vierten Tages auf dem Kalbe derjenigen des siebenten Tages beim Menschen. Auf dem Pferd sind dazu 6 Tage nöthig.

Das als Intermission bezeichnete Stadium der Blatternkrankheit ist durch den Ausbruch des Ausschlages, welcher von nun ab das ganze Krankheitsbild beherrscht, ausgezeichnet. Wir fassen dieses Stadium auf als verursacht durch embolische Infection von Epithelien der Oberhaut

¹ Siehe Th. v. Wasilewski, *Sporozoenkunde*. Jena 1896.

und der Schleimhäute. In den Pusteln reift eine zweite Generation von Parasiten heran, gegen welche der Wirth durch einen zweiten fieberhaften Wehract reagirt. Die Eiterbildung in den Pusteln folgt erst einige Tage später, und kann fehlen; sie ist eine Mischinfection wie bei der Vaccine.

Von van der Loeff sind beim zweiten Fieberanfall die Protoëden — *Cytoryetes variolae* Guarnieri — im Blut der Blatterkranken zuerst nachgewiesen worden.

Die Unterschiede zwischen Variola und Vaccine erfahren im Sinne des Verfassers die folgende Deutung.¹

Fig. 3.

Die Abkürzungen des Verlaufes der Variola durch die Züchtung des Parasiten in den Epithelien der Haut des Rindes.

Die cyclische Entwicklung der Vaccinevarietät ist eine raschere; die immunisirende Wirkung des Parasiten auf das Epithelgewebe dementsprechend auch eine raschere. Sie muss, da Variola-Nachimpfung bei Vaccinirten fehlschlägt, auch eine kräftigere sein, wenn auch wahrscheinlich nur eine kürzere Reihe von Jahren andauernd. Auch kommt es wegen der rascher und kräftiger einsetzenden Immunisirung nur zum Wachsen von einer Generation der Parasiten bei Vaccine, genau ebenso wie bei der Variola sine exanthemate.

Die Berechtigung, die Vaccine als biologische Varietät der Variola zu betrachten, ist durch die Umzüchtung auf das Rind erwiesen. Diese Umzüchtung ist zahlreich genug in positivem Sinne geleistet worden. Die Constanz solcher biologischer Wachstumsvarietäten ist bei nahestehenden Parasiten des Pflanzenreichs nichts Ungewöhnliches.

¹ Penzold und Stintzing. *Handbuch der speciellen Therapie*. 1895. Bd. I.

Eine Ausdehnung dieser Arbeit auf die Serumtherapie der Variola ist unterlassen, weil die Methoden und Resultate noch gar zu sehr von einander abweichen. Wird lebendes Blut überführt, z. B. vom Kalbe am vierten Tage der Impfung, so werden nach dem Blutbefund von van der Loeff und von dem Unterzeichneten, auch lebende Parasiten mit übergeführt. Der Erfolg muss ein grundverschiedener sein von dem, der nach der Einspritzung von sterilisirtem Serum der postvaccinalen Periode erzielt wird. Schutzstoffe sind allem Anschein nach um diese Zeit nur noch wenig im Serum vorhanden, genügend für das geschützte Individuum, nicht genügend für den nicht oder nur noch gering geschützten neuen Impfling. Die nächsten Jahre werden auch nach dieser Richtung hin eine bessere Kenntniss der Blatternkrankheit bringen.

Litteratur-Verzeichniss.

A.

Sternberg, G. M. Wissenschaftliche Untersuchungen über das spezifische Infectionsagens der Blattern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit. Vortrag, gehalten vor der Versammlung der American Medical Association in Atlanta, Georgia, am 5. Mai 1896, bei der Feier des hundertsten Jahrestages der Entdeckung des Werthes der Vaccination durch Edward Jenner. *Centrabl. f. Bakteriologie*. 1896. Bd. XIX. Nr. 21/23.

Risel, Halle. Neuere Arbeiten über Pockenimpfung. Schenck's *Jahrbücher*. Bd. CCXVII ff.

Voigt, L., Hamburg. Die bisherigen Erfahrungen in Betreff der Variola-Vaccine-Mikroben. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1887. S. 536.

Derselbe. Berichte über die in den Jahren 1890, 91, 92, 93, 94, 95 erschienenen Schriften über die Schutzpockenimpfung. In den betreffenden Jahrgängen des *Archives für Kinderheilkunde*.

B. Litteratur seit 1887, betreffend die Bakterien der Variola-Vaccine.

Bay, J. C. Investigations concerning the Etiologie of smallpox. *Philadelph. Medic. News*. 1895. p. 92.

Besser, L. Ein noch nicht beschriebener Bacillus bei der Variola vera. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1893. Bd. XIII. S. 590.

Copeman, S. M. The bacteriology of vaccine lymph. *Med. Press and Circ. London*. N. S. 1892. Bd. XIII. p. 313.

Derselbe. The bacteriology of vaccine lymph with special reference to an improved method of storage and preservation. *British Med. Journal*. 1893. p. 1250.

Derselbe. Micropathologia of vaccina and variola. *Lancet*. 1895. II. p. 952.

Dautee. Les microbes secondaires de la vaccine. *Gaz. med. de Paris*. 1895. Nr. 45.

Fickert, B. R. Ueber die Verunreinigung der animalen Lymphe durch Spaltpilze. *Dissertation*. Leipzig 1894.

Grigorijew. Ueber Mikroorganismen bei Vaccine und Variola. Referat in Baumgarten's *Jahresbericht*. 1889. Bd. V. S. 361.

Kremer, J., Wien. Ueber das Vorkommen von Schimmelpilzen bei Syphilis, Carcinom und Sarcom. *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XX. Nr. 2/3.

Landmann, Frankfurt a/M. Bakteriologische Untersuchungen über den vaccinalen Impfstoff. *Hygienische Rundschau*. 1895. S. 975.

Leoni. Sur les agents spécifiques et pathogènes du vaccin. *Revue d'hygiène et de police*. Paris 1894. p. 692. Ref. in der *Hygienischen Rundschau*. 1894. Nr. 21.

Maljean. Recherches sur les microbes du vaccin etc. *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.* 1893. p. 282.

Martin, S. C. Preliminary report upon investigations concerning the contagium vivum of small pox. *Boston Med. and Surg. Journal*. 1893. Vol. CXXIX. p. 589. — *Transaction ass. of Americ. physicians*. 1894. p. 74.

Derselbe. Investigations upon cowpox. *Transaction of de American assoc. of physicians*. 1894. Vol. IX. p. 75. Referat in der *Hygienischen Rundschau*. 1895. S. 1134.

Nekolsky, A. Zur Frage vom spezifischen Mikroorganismus der Variola. Ref. in Baumgarten's *Jahresbericht*. 1892. S. 288.

A. Ruete u. C. Enoch, Ueber Vaccinculturen und über das Toxin-Vaccinin. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1893. Nr. 23.

C. Litteratur seit 1887, die nicht bakteriellen Mikroben der Variola-Vaccine betreffend.

Anders, J. Beobachtungen über Entstehung von wandernden Zellen in der überlebenden geätzten Hornhaut des Frosches. *Dissertation*. Greifswald 1894.

Clarke, J. J. A note on variola and vaccine. *Transactions of the pathological society of London*. 1895.

Derselbe. Einige Bemerkungen über die Morphologie der Sporozoen von Variola, sowie über die Pathologie der Syphilis. *Centralblatt f. Bakteriologie*. 1895. Bd. XVII. S. 300.

Ferroni, E. u. Massari G. Sulla pretesa scoperta del Guarnieri, riguarda la infezione vaccinica e variolosa. *Riforma medica*. 1893. Referat in der *Monatsschrift für praktische Dermatologie*. 1893. Nr. 7. (Contra.)

Guarnieri, G. Ricerche sulla patogenesi dell'infezione vaccinica et variolosa. *Archivio per le scienze mediche*. 1892. Vol. XVI. No. 22. (Cytorijetes variolae.)

Hartzell, M. B. The protozoa-like Bodies of Herpes zoster: A Contribution to the Study of Psorospermiosis. *Journal of cutaneous and genito-urinary disease*. Sept. 1894.

Helfaut, L., Bukarest. Studie asupra Anathomiei, Pathologiei, Bacteriologiei si Tratatamentul Variolei etc. *Dissertation*. Bukarest 1890.

Hlewa u. Hoult. *Serum vaccinicum und seine Wirkungen*. Aus dem Institut für pathol. Anatomie der böhm. Universität in Prag.

van der Loeff, Wekblad van het Nederl. *Tijdsch. voor Geneesk.* 1886. Nr. 46.

Derselbe. Ueber Proteiden oder Amöben bei Variola vera. *Monatsblätter für praktische Dermatologie*. 1887. Nr. 10.

Ogata, M. Ueber die Sporozoa der Vaccinelymphe und deren Bedeutung für die Krankheit. *Mittheilungen der medicin. Fakultät der Kaiserl. Japanischen Universität Tokio*. Bd. III. Hft. 2.

Piana, G. P. e Galli-Valerio, B. Sulla morfologia dei parassiti del variola umano. Nota praeventiva. *Riforma medica*. 1894. Nr. 126.

Pfeiffer, Ernst, Weimar. Ueber die Züchtung des Vaccineerregers in dem Corneaepithel des Kaninchens, Meerschweinchens und Kalbes. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1895. Bd. XVIII. Nr. 25. Mit 2 Tafeln.

Pfeiffer, L., Weimar. Ein neuer Parasit der Pockenprocesse aus der Classe der Sporozoa-Leukart. *Correspondenzblätter des allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen*. Februar 1887. — *Monatsblätter f. praktische Dermatologie*. Nr. 10 u. 13.

Derselbe. Weitere Untersuchungen u. s. w. *Correspondenzblätter des allgem. ärztlichen Vereins von Thüringen*. 1888. Nr. 11.

Derselbe. *Die Protozoen als Krankheitserreger*. Jena 1894. — I. Nachtrag dazu 1895.

Derselbe. Behandlung und Prophylaxe der Blattern. *Handbuch der speciellen Therapie* von Petzold und Strutzing. Jena 1895.

v. Sicherer. Beitrag zur Kenntniss des Variolaparasiten. *Münchener med. Wochenschrift*. 1895. Nr. 34. Mit 1 Tafel.

Vedeler, Christiania. Vaccineprotozoen. *Mag. f. Laeger*. 1896. Nr. 5.

D. Neuere Lehrbücher über pathogene Protozoen.

Braun, M. *Die thierischen Parasiten des Menschen*. II. völlig umgearbeitete Aufl. Mit 147 Abbildungen im Text. Würzburg 1895. 8°. S. 283.

Le Dantec et L. Bérard. *Les Sporozoaires et particulièrement les coccidies pathogènes*. Paris 1896. 8°. p. 190.

v. Wasilewski. *Sporozoenkunde*. Ein Leitfaden für Aerzte, Thierärzte und Zoologen. Mit 111 Abbildungen im Text. Jena 1896. 8°. S. 162.