



Zur

# Geschichte und Kritik der Hypothesen zur Erklärung der erworbenen Immunität nebst eigenen mikroskopischen Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

hohen medicinischen Fakultät

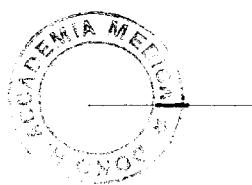
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

am 10. August 1885

von

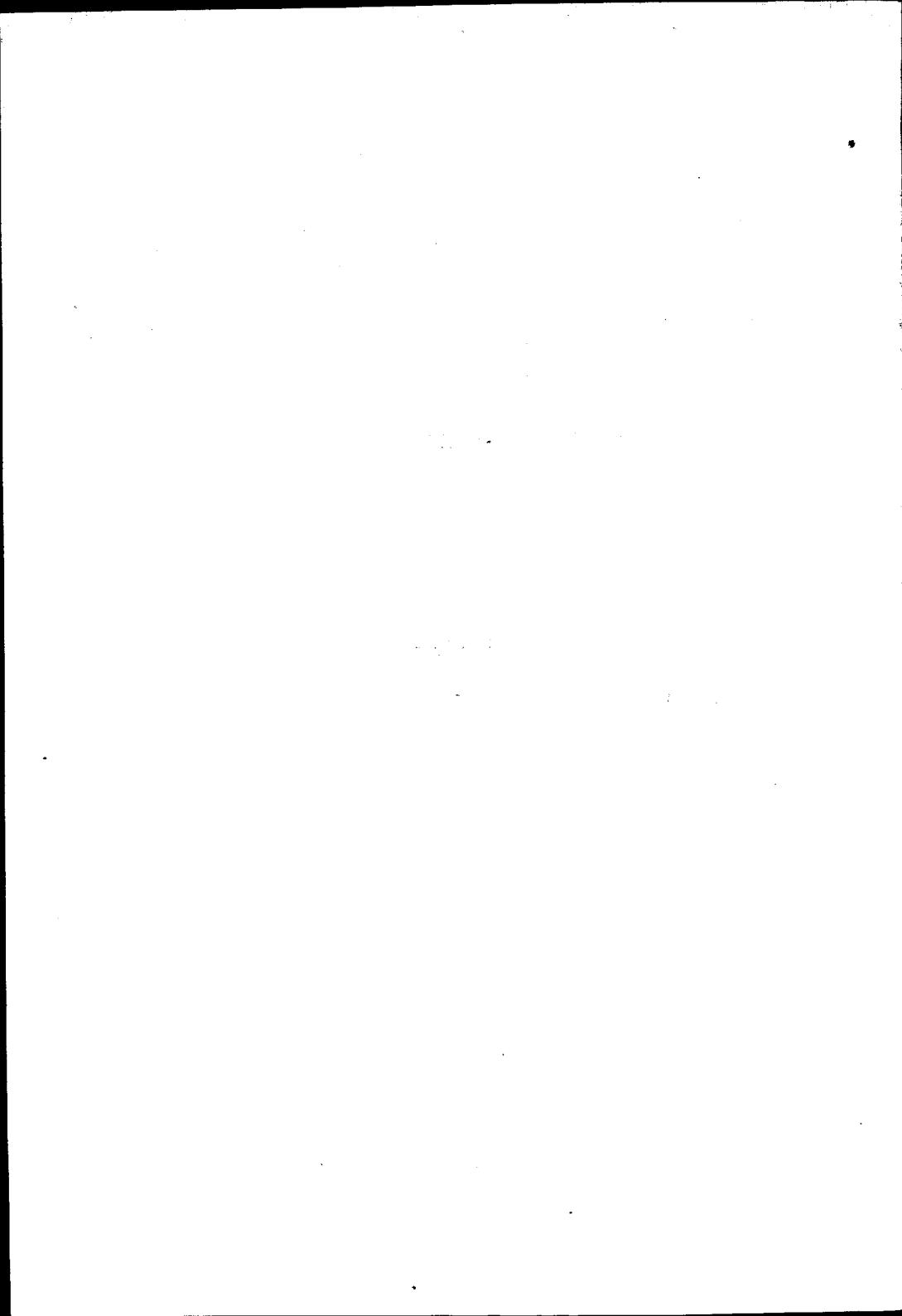
**H. Haines.**



Bonn,

Hauptmann'sche Buchdruckerei.

1885.



Meinen lieben Eltern.



Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Studie bildeten histologische Untersuchungen der Pocken des Menschen, welche ich auf Anregung und unter Anleitung des Herrn Privatdozenten Dr. Wolffberg zu dem Zwecke unternahm: zu prüfen, ob der histologische Befund Anhaltspunkte gebe zur Erklärung der Immunität, welche die Pocken regelmässig nach ihrem Ablauf zurücklassen. Hierbei bestand die wesentlichste Schwierigkeit darin, dass Bakterien der Pockenkrankheit, welche ohne jeden Zweifel als die Erreger derselben vermutet werden müssen, bisher trotz mancher positiven Angaben mit Bestimmtheit nicht bekannt sind. Wir wollen sofort berichten, dass wir in einigen Präparaten, welche mit Gentianaviolet gefärbt waren und mit Oelimmersion sowie bei Abbé'scher Beleuchtung untersucht wurden, in den papillären Räumen neben den Kernen der Gefässe mehrmals feinste Körnungen in reihenförmiger Anordnung sahen, welche wir wegen dieser regelmässigen Anordnung und der gleichmässigen Grösse für Kokken halten mussten. Da sich aber dieser Befund bei den bisher angewandten Methoden weder als constant erwies noch bestimmte Beziehungen der Kokken zum eigentlichen Pockenheerde der Epidermis sich herausstellten, so hatten wir kein Recht, diese Kokken als die Pockenbakterien schon jetzt zu bezeichnen. Es gelang uns vor allem nicht, freie oder in Zellen eingeschlossene Bakterien innerhalb des Pockenherdes selbst nachzuweisen. Doch hat Herr Dr. Wolffberg einigemale Präparate erhalten, in denen nach Färbung mit Vesuvinbraun oder mit Methylenblau in kernlosen Schollen, welche an den die Pockenhöhle durchziehenden Fäden haften, schärfer hervortretende punktförmige, reihenbildende Körnungen gesehen wurden. Diese hatten die Farbe einigermassen angenommen und unterschieden

sich von den gewöhnlichen Bildern der Kerntrümmer durch ihre bei starker Vergrösserung constatierte gleichmässige Grösse. Darf man voraussetzen, dass innerhalb der Pockenheerde überhaupt Bakterien regelmässig und in grösserer Menge vorkommen, so können wir leider nur constatieren, dass die bisherigen Methoden des Nachweises — geübt an Pockenpräparaten, welche seit längerer Zeit in absolutem Alkohol gehärtet waren — weder Herrn Dr. Wolffberg in längerdauernden Untersuchungen noch auch mir selbst überzeugende Bilder gewährt haben.

Trotzdem durfte die Untersuchung der Pockenstructur für unsere Frage keineswegs a priori als ganz aussichtslos angesehen werden. Allerdings konnte ich kaum hoffen, hierbei im Wesentlichen zu etwas Anderem zu gelangen als zur Bestätigung früherer Angaben; allein die eigene Untersuchung konnte doch vielleicht dazu verhelfen, in der Deutung und Erklärung der histiologischen Thatsachen eventualiter eine neue, für unsere Frage ertüchtige Auffassung geltend zu machen. Unsere Untersuchungen sind heute noch nicht abgeschlossen genug, um sie zum selbstständigen und hauptsächlichen Thema dieser Abhandlung zu benutzen; wir werden die Resultate im Verlaufe derselben an geeigneter Stelle vorzulegen uns erlauben. Wichtig genug dürfte für's Erste eine Geschichte und Kritik der bisherigen Immunitätstheorien sein, da sich bisher unsers Wissens noch niemand die Mühe gemacht hat, eine zusammenfassende und vollständige Darstellung derselben zu entwerfen. Gerade jetzt dürfte der geeignete Moment zu einem derartigen Ueberblick gekommen sein, da die letzte Zeit neue wichtige Thatsachen zur Immunitätslehre beigebracht und insbesondere die Erkenntnis, dass bestimmte Infektionskrankheiten, welche Immunität zurücklassen, durch Bakterien hervorgerufen werden, die wichtigsten neuen Gesichtspunkte für die Theorie der Immunität geliefert hat.

Die Thatsache selbst, dass gewisse Krankheiten die allermeisten Menschen nur einmal im Leben befallen und diese gegen einen zweiten Angriff derselben Art unempfänglich

machen, hat seit alter Zeit die Aufmerksamkeit erregt. Dazu kam als neue Beobachtung die zu so hoher praktischer Bedeutung gelangte Entdeckung von Edward Jenner, dass die Kuhpocken gegen die Menschenpocken schützen. Keineswegs konnte a priori dies nur als ein specieller Fall der alten Thatsachen betrachtet werden, da trotz der sogleich in dieser Richtung geäußerten Vermutungen nicht mit Sicherheit behauptet werden konnte, dass Kuhpocken und Menschenpocken im Grunde identische Krankheiten wären. Sodann haben in neuester Zeit insbesondere die methodischen Untersuchungen des französischen Chemikers Pasteur über die Abschwächung von „Mikroben“ — welcher barbarische von Sédillot und Pasteur eingeführte Ausdruck [statt zu mindest Mikroben] leider auch in die deutsche Literatur übergegangen ist! — einzelner immunisierender Infektionskrankheiten die wichtigsten Aufschlüsse gegeben.

Die Frage, welche unter den bekannten Infektionskrankheiten Immunität zurücklassen, ist keineswegs schon erledigt. Sicher ist, dass die Pocken und die Masern in der überwiegenden Zahl von Fällen Immunität geben. Der Schutz durch die Pocken ist in unserm Jahrhundert übrigens nicht mehr so sicher, wie er im vorigen war und wie der durch die Masern erzeugte noch heutzutage sich erweist. Den Grund hierfür können wir mit Dr. Wolffberg darin finden, dass durch die häufige und regelmässige Wiederkehr der Seuchenzüge die Immunität früher erkrankt gewesener Individuen durch leichteste, häufig unbemerkt bleibende Infektionen (welche oft in sog. „essentiellen Fiebern“ bestehen mögen), verstärkt wird, während, wenn die Epidemien — wie gegenwärtig die Pocken — seltener auftreten, der erworbene Schutz vieler Personen durch ihr inzwischen höher gewordenes Lebensalter mehr oder minder wieder verloren geht. Hiermit ist von vornherein anerkannt, dass in zahlreichen Fällen die erworbene Immunität keine absolute ist, und es mag dies ganz besonders auch von Masern und Scharlach gelten, von denen es ja bekannt ist, dass Zweiterkrankungen immerhin vorkommen, zumal vom Scharlach,

und zwar nicht gar selten im Laufe einer und derselben Epidemie, in welcher die erste Infektion erfolgt war. Aber hiervon abgesehen, bedürfen gerade die rein primär localisierten Masern, das rein primär localisierte Scharlach durchseuchter Individuen noch eines besondern klinischen Studiums, da schon die bisherigen Thatsachen dafür sprechen, dass in epidemischer Zeit manche Fälle von Schnupfen und Husten sowie von Rachenkatarrh morbillösen, beziehungsweise scarlatinösen Charakter haben.

Begreiflicherweise widerlegen derartige „unvollständige“, wie man bisher sagte, oder besser „primär localisiert bleibende“ Infektionen nicht, sondern sie bestätigen nur, dass durch die genannten Krankheiten in der Regel ein meist bedeutender, in seiner Höhe aber schwankender Schutz zurückgelassen wird. Hierher gehört ferner der *Abdominaltyphus*, welcher in endemischen Gebieten besonders in der Jugend viel verbreiteter vorzukommen scheint, als bisher angenommen wird, — in Fällen, welche mit geringen Darmerscheinungen meistens sehr leicht verlaufen und wahrscheinlich die wesentlichste Ursache darstellen, warum an solchen Orten, in denen der Darmtyphus heimisch ist, die Eingeborenen einer gewissen Sicherheit sich erfreuen, d. h. verhältnissmässig selten an diagnostiziertem Typhoid erkranken. Auch von der *Cholera* wird behauptet, dass sie einen gewissen Schutz zurückklasse. Schon diese Behauptung steht unsicher da, am wenigsten wird sie bisher durch die Ferran'schen Impfungen in Spanien unterstützt, von denen jetzt wohl nur soviel feststeht, dass das von dem genannten Arzte angewandte Impfmaterial sepsisartige Erkrankungen bewirkt. Vom *Flecktyphus* gibt Lebert<sup>1)</sup> an, dass man ihn gewöhnlich nur einmal im Leben habe. Auch die Pest gewährt Immunität; den Glauben hieran lesen wir aus den Beschreibungen der Seuchen, da insbesondere diejenigen, welche die Krankheit glücklich überstanden hatten, in allen Pestepidemien bei der Be-

---

1) Ziemssen's Hdbch. d. spez. Path. u. Therapie 1874 II. Bd. Erster Teil. S. 310.

handlung der Befallenen hülfreich sich erwiesen. Liebermeister gibt an, dass eine etwaige zweite Erkrankung, wenn sie vor komme, weniger heftig zu sein pflege.<sup>2)</sup> Ferner bedingt die Infektion mit Syphilis eine gewisse Sicherheit gegen erneute Ansteckung. Dasselbe wird vom Keuchhusten behauptet. Zweifelhaft ist das Verhalten der epidemischen Cerebrospinalmeningitis. Unsicher sind die Angaben über das gelbe Fieber. Haenisch<sup>3)</sup> schweigt über diese Frage vollständig; dagegen wird aus neuerer Zeit berichtet, dass es einem mexikanischen Arzte Dr. Domingo Freire gelungen sei, den Mikroorganismus des Gelbfiebers zu finden, und dass Impfungen immun gegen die Krankheit machen sollen.<sup>4)</sup> Dieser Mikroorganismus wird als eine Art von Algen beschrieben, die bald als durchscheinende, zweigliedrige Stäbchen, bald als Kryptokokkuszellen auftreten, welche Freire sich durch Begattung befruchten sah! Dieselben Organismen fand Freire im Boden der Kirchhöfe der Stadt Rio und leitet ihre Anwesenheit von den Gelbfieberleichen her! Wenn Freire solche Organismen nach Pasteurs Methode kultivierte und die fünfte und sechste Kultur zu Impfungen am Menschen benutzte, so besitzt ein derartiges Vorgehen, welches die notwendigen Vorsichtsmassregeln bei Gewinnung, Isolierung und Züchtung spezifischer Organismen vollständig vernachlässigt, nicht den geringsten Wert, und die Frage, ob das Gelbfieber-Contagium Immunität gewährt, bleibt nach wie vor ungelöst. Sicher aber ist, dass es eine Akklimatisierung an das Gelbfiebergift in endemischen Gebieten gibt, und diese Thatsache kann allerdings für die Möglichkeit der Immunisierung verwertet werden. Das Gelbfieber verhält sich hierin entgegengesetzt wie die Malaria; es gibt für empfängliche Rassen keine Akklimatisierung an die Malaria. Die Malaria kann als Prototyp derjenigen Infektionskrankheiten bezeichnet werden, welche keine Immunität gewähren. Wenn man diese Gruppe als „recidivierende“ Infektionskrankheiten zusammengefasst hat, so ist dieser Terminus offenbar nicht

2) Ziemssen I. c. S. 458.

3) Ziemssen I. c. S. 472.

4) Deutsche Medicinalzeitung 1884. I. S. 434.

recht glücklich gewählt, da man unter Recidiven bereits etwas Bestimmtes, eine Wiederkehr derselben Krankheit versteht, die sich an die erste Invasion nach Ablauf derselben mehr oder minder unmittelbar anschliesst. Man könnte die beiden Gruppen als „immunisierende“ oder „selten reinfizierende“ und als „reinfizierende“ Krankheiten, beziehungsweise Bakterien bezeichnen. Zu diesen letzteren gehören unter den bekannteren ferner erstlich solche, deren bakterielle Erreger bisher noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen sind: die Dysenterie, die Diphtherie, die Influenza, der Schnupfen und andere Katarrhe, sowie zweitens Krankheiten mit bekannten Infektionserregern: das Erysipel, die Gonorrhöe, die kroupöse Pneumonic, sowie die Lepra, die Tuberkulose und der Rückfallstypus. Verfrüht wäre es, irgendwelche Vermutungen zu fassen über die Ursachen so verschiedenen Verhaltens. Vielmehr muss es als nächste Aufgabe der Wissenschaft angesehen werden, erstlich die klinischen Thatsachen noch genauer als bisher zu eruieren; — denn nicht ganz unmöglich scheint es, dass einige der als „reinfizierende“ aufgeführten Krankheiten ein gewisses, wenn auch beschränktes Immunitätsstadium hinterlassen könnten; — sodann nach Erforschung der Infektionserreger mittels der Reinkulturen experimentell die Frage an empfänglichen Tieren zu prüfen.

Auch auf diesem Wege sind bereits R. Koch und seine Schüler methodisch vorgegangen. So berichtet Löffler<sup>5)</sup> über Versuche, welche die Febris recurrens betreffen. Schon 1879 war es Carter<sup>6)</sup> und Koch gelungen, durch Blut von Recurrenskranken Menschen Affen (langgeschwänzte Makaken) zu infizieren, und schon Carter berichtete über erfolgreiche Reinfektionen und schliesst „that no protection against reinfection is afforded by even a recently foregoing attack.“ Löffler beschreibt zwei neue Experimente mit dem gleichen Resultate.

Eine andere Krankheit mit bekanntem Erreger, welche

5) Zur Immunitätsfrage. Mitteil. aus dem Kais. Gesundheitsamte Bd. I. 1881. 134 ff. 166 ff.

6) Deutsche Mediz. Wochenschr. 1879 No. 16.

auf die immunisierende Kraft geprüft worden ist, hatte Koch in seinen Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten kennen gelchrt, die durch Bacillen von ausserordentlicher Feinheit bedingte Septichämie der Mäuse; und diese gehörten nun in der That nach den exakten Versuchen von Koch und Löffler zu den für gewisse Tier-species immunisierenden Bakterien. Die in fortlaufender Reihe gezüchteten Bacillen behalten stets die gleiche, unveränderte Infektionskraft. Ein geringe Menge der Kultur in eine Hautwunde einer weissen Maus gebracht, führt mit Sicherheit den Tod des Tieres in 40—72 Stunden herbei. Von andern Tieren zeigten sich Frösche und Salamander unempfänglich, ebenso ein erwachsenes Huhn, welches am Kamm, Brustmuskel und am Pharynx geimpft worden war. Eine Taube dagegen, die in den rechten Brustmuskel geimpft war, starb nach acht Tagen; im Blute fanden sich zahlreiche feine Bacillen, vorzüglich in grossen farblosen Zellen angehäuft. Sperlinge sind nach Löffler sehr empfänglich.

Von grosser Wichtigkeit wurden Versuche am Kaninchen. Impft man nämlich am Ohr des Kaninchens, so entsteht eine lokale Entzündung, eine rosige Röte, welche von der Impfstelle am ersten Tage nach der Impfung ausgeht und meist bis zum dritten oder vierten Tage andauert und fortschreitet, während das Tier augenscheinlich krank ist. Vom vierten Tage ab lassen Rötung und Schwellung nach, das Ohr wird erst fleckig rot, dann allmählich wieder normal. Bisweilen jedoch schreitet der Prozess noch nach dem vierten Tage weiter; es entsteht Conjunctivitis auf der kranken Seite, und es folgt selbst Entzündung des andern Ohres, von der Basis bis zur Spitze vorrückend, und selbst Entzündung der andersseitigen Conjunctiva, seltener auch Erkrankung im Gebiet des Rumpfes. In einzelnen Fällen endigt die Krankheit mit dem Tode, entweder durch die Affektion selbst oder durch Nachkrankheiten; wenn durch die Krankheit selbst, welche vorzugsweise durch das Mediastinum zu den Lungen u. s. f. fortzuschreiten scheint, so lassen sich Bacillen im Blut und in den Organen, Lunge, Milz, Nieren u. s. w. nachweisen.

Dass aber der Prozess, auch wenn er ganz lokal zu verlaufen scheint, den ganzen Organismus in Mitleidenschaft ziehe, findet Löffler durch das Verhalten der Temperatur bewiesen, welche schon am ersten Tage um 0,5 bis 2° C. steigt, auf der Akme selbst um 3° C. über die Norm sich erhebt und mit leichten morgendlichen Remissionen auf dieser Höhe während der Dauer des entzündlichen Stadiums sich erhält. Auch von der Cornea aus wurde durch Impfung die Erkrankung der Kaninchen bewirkt.

„Alle Kaninchen nun, welche die Impfung am Ohr oder auf der Cornea überstanden haben, sind nach Ablauf einer gewissen Zeit immun gegen jede neue Impfung, sei es mit septischem Mäuseblut, sei es mit Kulturen der Septichämie-Bacillen.“

Von grossem Interesse ist ferner ein leider vereinzelter Versuch, in welchem ein Kaninchen, das eine subkutane Injektion von einer halben Spritze septischen Mäuseblutes mit Wasser verdünnt erhalten hatte, nach 16 Tagen gegen eine Impfung am linken Ohr und nach 26 Tagen gegen eine Cornea-Impfung unempfänglich gefunden wurde.

[Der Beweis, dass die Mäuseseptichämie-Bacillen beim Kaninchen sich verhalten wie das Pocken- oder das Masern-gift beim Menschen, scheint indes noch nicht endgültig erbracht zu sein. Zweifellos nämlich hinterlassen Pocken und Masern wenigstens in der Regel lebenslänglichen oder doch sehr langdauernden Schutz; in den Versuchen Löffler's aber wurde sehr selten mehr als zwei Monate nach der Erstimpfung abgewartet, was um so beachtenswerter, als der Schutz überhaupt, wie Löffler gezeigt hat, erst eine bis drei Wochen post infectionem eintritt. Von den 33 Versuchen des Verfassers sind nur sechs, in denen später als zwei Monate nach der Erstimpfung neue Infektionen vorgenommen wurden. Von diesen sechs bezeichnet Löffler selbst zwei als eklatante Fälle von Wiedererkrankungen, einmal nach vier-, das anderemal nach fünfmonatlicher Immunität; in einem dritten Falle (Versuch 9) war zwar der Erfolg der späteren Impfung lokal gleich null, aber eine Woche nach derselben starb das Tier an

doppelseitiger Pneumonie. Einmal indessen ist die Immunität für die Dauer von  $5\frac{1}{2}$  Monaten, einmal für 3 Monate, einmal für  $2\frac{1}{2}$  Monat nachgewiesen; in den andern Versuchen nur für kürzere Zeit. Nach dieser Richtung wären weitere Versuche gewiss höchst wünschenswert.]

Für die Frage nach den Ursachen der Immunität scheinen mir die Angaben Löffler's über die Histologie des geimpften Ohres von gewissem Belang zu sein. Auf Schnitten durch ein erysipelatöses Kaninchenohr, die mit Methylenblau gefärbt wurden, sah man zunächst, dass die Oberfläche des Knorpels von mehreren Lagen grosser platten Zellen bedeckt ist. Nach aussen von diesen folgt, durch eine schmale, nicht gefärbte Zone getrennt, eine dichte Anhäufung von Kernen. Dicht auf den platten Knorpelzellen aufliegend sieht man Haufen von Bacillen, auch in der Kernschicht liegen sie vereinzelt. Das Wesentliche des Befundes scheint zu sein, dass die Bacillen im Innern von grossen farblosen Zellen liegen; bei den Mäusen gehen diese Zellen unter gleichzeitiger Vermehrung der Bacillen zu Grunde, so dass nur Bacillenhaufen übrig bleiben, welche durch den Blutstrom zertrümmert werden; auch bei den Kaninchen sah Löffler die Bacillen in mehreren Präparaten in grossen farblosen Zellen am Knorpelrande angehäuft, an einzelnen Stellen waren derartige Zellen im Zerfall begriffen. Sehr bemerkenswert erscheint mir, dass die Bacillenhäufchen keineswegs gleichmässig über den ganzen Knorpel verbreitet sind; bisweilen findet man auf einem Schnitte eine ganze Anzahl derselben, bisweilen auf einem andern Schnitte von einer andern Stelle des Ohres gar keine. — Sollte es nicht am nächsten liegen, derartige Unterschiede in der Anhäufung der Bacillen von den lokalen Widerstandskräften derjenigen Zellen, welche die Bacillen aufnehmen und bald starke, bald geringe oder gar keine Vermehrung derselben gestatten, abzuleiten — und daher Unterschiede anzunehmen zwischen den durchschnittlichen Widerstandskräften jener bestimmten Zellen bei der Maus einerseits und beim Kaninchen andererseits, sowie Unterschiede in den vitalen Kräften der einzelnen Zellen gegenüber der Vermehrung



der Bacillen sowohl bei der Maus wie insbesondere beim Kaninchen? Diese den histiologischen Thatsachen, welche bisher für die Mäuse-Septichämie eruiert sind, sich anschliessende Hypothese über die Ursache des verschiedenen Verhaltens der Bacillen zu den Zellen wird sich, wie wir sehen werden, mit noch grösserer Bestimmtheit für andere Infektionskrankheiten formulieren und zur Erklärung der erworbenen Immunität verwerten lassen.

Während die geschilderten Versuche von Koch und Löffler für eine bestimmt als bakteriell erkannte Thierkrankheit zeigten, dass dieselbe Immunität zurücklassen könne, und damit den Pocken, Masern und andern menschlichen Infektionen ein Analogon gegeben war, hatten schon vorher die Versuche von Pasteur nach anderer Richtung lebhaftes Interesse erweckt, da durch diese eine Abschwächung von Bakterien bestimmter tierischer Infektionen gewonnen und gelehrt worden war, abgeschwächte Bakterien als Schutz-Impfstoffe zu verwerten.

[Der von Pasteur für solche abgeschwächte Bakterien, welche zu Schutz-Impfungen verwendet werden können, gebrauchte Ausdruck Vaccin (und vacciner) ist selbstverständlich in die deutschen Veröffentlichungen übergegangen. Auch deutsche Schriftsteller gebrauchen jetzt das geschmacklose Wort: der Vaccin oder gar die Vaccine und vaccinieren z. B. mit Milzbrandgift! Man würde mit den Wörtern: impfen, Schutz-Impfstoff auskommen.]

a. Die ersten aus dem Jahre 1880 stammenden Mitteilungen Pasteurs betrafen die Hühnercholera, eine sepsisartige Erkrankung der Hühner, welche, wie Perroncito (1878) und Toussaint nachgewiesen, durch eine bestimmte den spezieller sogenannten Bakterien angehörende Spaltpilzart hervorgerufen wird. Pasteur züchtete diese Bakterien in alkalisierter Fleischbrühe und liess die Kulturen unter Luftzutritt verschieden lange Zeit stehen; hierdurch schwächt sich die Virulenz der Mikroorganismen ab, und man kann dann nach Pasteur zu jeder Zeit durch fortlaufende Kulturen Bakterien von verschiedengradiger Giftigkeit züchten. Eine Kultur,

welche nicht mehr tödlich wirkt, erzeugt bei den Hühnern, in die Brustmuskulatur eingimpft, oft noch Abszessbildung, und die hiervon genesenen Tiere sind nach Pasteur unempfänglich geworden gegen die Impfung mit nicht abgeschwächtem Gif<sup>7)</sup>.

b. Von noch erheblicherem Interesse waren ferner Mitteilungen über die Abschwächung der Milzbrand-Bacillen. Doch muss hier bemerkt werden, dass Toussaint schon vor Pasteur gefunden hatte, dass, wenn Milzbrandblut mit Carbolsäure bis zu 1% versetzt oder auf 55° C. erwärmt wurde, damit ein Impfstoff gewonnen war, nach dessen subkutaner Injektion Hammel und junge Hunde gegen die Impfung mit dem virulenten Blute sich immun erwiesen<sup>8)</sup>. Das Verdienst aber, die Milzbrandbacillen selbst, wie vorher die Bakterien der Hühnercholera, zuerst methodisch abgeschwächt zu haben, kommt Pasteur zu. Die Methode dieses Forschers besteht darin, die spezifischen Bacillen in neutraler Hühnerfleischbrühe bei einer Temperatur von 42°—43° C. zu kultivieren. (Wie bei den Abschwächungen der Pilze der Hühnercholera glaubte Pasteur, dass die Ursache im Zutritt von Sauerstoff zu suchen sei; R. Koch und Chauveau<sup>9)</sup> zeigten, dass [ausser der Wirksamkeit antiparasitärer Stoffwechselprodukte der Bakterien] wesentlich die Temperatur der Züchtungsflüssigkeit die Abschwächung beeinflusst.) Die wichtigsten Aufschlüsse aber über die Abschwächung und über die immunisierende Fähigkeit der Milzbrandbacillen verdanken wir Koch und seinen Schülern Löffler und Gaffky.<sup>10)</sup> Diese Forscher bestätigten, dass nach der Methode von Pasteur virulente Bacillen harmlos selbst für Mäuse gemacht werden konnten, ohne ihre Wachstumsfähigkeit und ihre morpholo-

7) Comptes rendus de l'académie des sciences de Paris 1880.  
N. N. 6. 17. 18.

8) Bulletins de l'académie de médecine de Paris 1880.

9) Comptes rendus 1883, 26. II., 5. III., S. 678.

10) Löffler, I. c. Koch, über die Milzbrandimpfung. Kassel und Berlin. Th. Fischer 1882. Koch, Gaffky und Löffler: Experimentelle Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbacillen und Milzbrandinfection durch Fütterung. Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. II. 1884. 147 ff.

gischen Eigenschaften einzubüssen. Die virulente Energie der Bacillen nahm mit der Dauer der Kulturen in der Weise ab, dass nach einer Reihe von Tagen nur noch kleinere Tiere, sodann nur noch Mäuse und Meerschweinchen, nicht aber mehr Kaninchen, nach noch längerer Zeit nur, mehr Mäuse und zuletzt nicht einmal diese mehr tödlich infiziert werden konnten. Aus den verschiedenen Stadien der Abschwächung wurde dann Material den Kulturen entnommen und bei 37° C. fortgezüchtet, wobei man sporenhaltige Milzbrandbacillen mit abgeschwächter Virulenz erhielt und meistens mit konstant bleibender Abschwächung weiter fortpflanzen konnte. Koch bestimmt die Virulenz der Bacillen nicht allein nach der Zeitdauer der Kulturen, sondern vorzüglich nach der Klasse der Tiere, welche noch durch dieselben getötet werden. Bisher ist es Koch und seinen Schülern nicht gelungen, Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen zu immunisieren, jedoch konnten in ihren Versuchen Hämmel immun gemacht werden. -- Da es sich hier nur um die wissenschaftlich wichtige That- sache handelt, dass durch abgeschwächte Bakterien Immunität gegen die mit voller Virulenz begabten Bakterien derselben Art erzielt werden kann, so gehen wir auf die Versuche, welche an Schafen, Pferden und Rindern in landwirtschaftlichem Interesse in grossem Massstabe in mehreren europäischen Ländern vorgenommen wurden, nicht näher ein. Jedoch bleibt es vom wissenschaftlichen Standpunkte wichtig, das Verfahren von Pasteur, welches zur völligen Immunisierung grosser Tiere angewendet wird, dahin genauer zu präzisieren, dass Successiv-Impfungen vorzunehmen sind, so zwar, dass das Tier erst mit sehr schwachem Virus infiziert, später mit stärkerem, um es allmählich gegen die Infektion von maximaler Inten- sität unempfänglich zu machen. Es liegt auf der Hand, dass die konstatierte Möglichkeit der Immunisierung durch Successiv- Impfungen für die Theorie der Immunität von Wichtigkeit ist.

c. Sehr bedeutungsvoll sind die Untersuchungen von Arloing, Thomas und Cornevin<sup>11)</sup> über den Rauschbrand

11) Revue de médecine 1881 Nr. 1; ibidem 1883 Nr. 9; Koch: über die Milzbrandimpfung S. 34.

(Charbon symptomatique), eine besonders bei den Rindern vorkommende Krankheit, welche durch bewegliche, an den Enden abgerundete, sporenbildende Bacillen hervorgerufen wird. Dieselbe äussert sich durch Tumoren an der Haut des Halses, des Rumpfes u. s. w., welche sich allmählich vergrössern, in die Tiefe übergreifen und zu brandigem, mit Gasentwickelung einhergehendem Zerfall der Gewebe führen. Nach den genannten Forschern sind Kaninchen meistens, Schweine, Hunde, Wasserratten, Enten und Hühner gänzlich unempfänglich, Meerschweinchen mässig, Rinder, Schafe, Ziegen sehr empfänglich für die Infektion; weisse Ratten, Esel und Pferde reagieren durch lokale Abszesse. Bei Rindern gelang es jenen Forschern, künstliche Immunität zu bewirken, wenn sie weniger als 5 Milligramm einer aus Blut oder Muskelbrei gefallener Tiere durch Vermischung mit der gleichen Quantität Wasser hergestellten Impfflüssigkeit subkutan am Rumpfe einführten. In das Gefässsystem können direkt weit grössere Mengen eingebracht werden, ohne zu töten, — mit immunisierender Wirkung. Ferner wurde gezeigt, dass die Sporen der Rauschbrand-Bacillen durch sechs Stunden lange Erwärmung auf 85° C. ihre Virulenz sehr beträchtlich verlieren, die immunisierende Wirkung aber behalten.

Sehr wichtig, wenn auch nichts weniger als abgeschlossen, sind fernere Untersuchungen, welche wir wiederum Pasteur verdanken. Dies betreffen zuvörderst:

d. Die Hundswut. Pasteur hatte schon 1881 gezeigt, dass man bei gesunden Hunden Wutkrankheit hervorrufen könne, wenn man Cerebrospinalmasse wutkranker Hunde ersteren durch eine Trepanationsöffnung in den Arachnoidearaum eintrage; die so erzeugte Krankheit könne in Heilung übergehen und hinterlasse dann Immunität gegen eine erneute gleichartige Infektion.<sup>2)</sup> So unbefriedigend auch nach unsern gegenwärtigen Ansprüchen Pasteur's Angaben über den Infektionserreger der Rabies sind, so scheint doch nach den Versuchen festzustehen, dass Hirn- und Rückenmark die

---

12) Bulletins de l'académie de médecine de Paris 1882. S. 1440.

Lokalisationen, die Infektionsheerde der Krankheit sind. Pasteur hat sodann einen höchst wichtigen neuen Schritt gethan, indem er dazu überging, das Material von höchster Virulenz durch Inokulationen auf andere Tierspecies künstlich abzuschwächen. Er behauptet, dass das Wutgift (aus Hirn oder Rückenmark wutkranker Tiere) durch Uebertragung auf Affen und von Affen zu Affen fortschreitende Abschwächung erfahre. Impfe man nunmehr von Affen auf den Hund, so erkranke der letztere an einer milden Form der Hundswut und sei gegen die bösartige Form derselben geschützt. (Durch Inokulation von Kaninchen und Meerschweinchen mit dem abgeschwächten Gifte soll dieses mehr und mehr die ursprüngliche Malignität wieder erreichen.)<sup>13)</sup> Die Angaben von Pasteur sind durch eine Kommission der Pariser Akademie der Wissenschaften geprüft und bestätigt worden. Hierüber berichtete Bouley<sup>14)</sup>: Die vorher geimpften 23 Hunde wurden nach Trepanation mit Hirnmasse eines wutkranken Hundes geimpft; es erkrankte nicht eines der Tiere, dahingegen von den Controlehunden 66 %!

e. Ebenso wenig abgeschlossen, aber schon jetzt von nicht geringerer wissenschaftlicher (und praktischer) Wichtigkeit sind Pasteurs Untersuchungen über die Verhütung des Schweinerotlaufs (Rouget des pores.) Pasteurs mikrobiologischen Mitteilungen sind nicht ganz genau, doch ist es ihm gelungen, durch einen dem kranken Tier entstammenden, in Fleischbrühe gezüchteten Pilz nach Verimpfung desselben auf gesunde Schweine die charakteristische Krankheit hervorzurufen. Pasteur teilt nun mit, dass das Rotlaufgift durch Impfungen von Taube zu Taube in seiner Virulenz gesteigert, von Kaninchen zu Kaninchen geschwächt werde. Wurde nach fortgesetzter Züchtung der letzteren Art das Gift auf Schweine übertragen, so erkrankten dieselben unter weniger intensiven, wenn auch charakteristischen Erscheinungen und blieben in späteren Rotlaufepidemien verschont, während alle

---

13) Comptes rendus de l'académie des sciences 1884. 19. Mai.

14) Revue scientifique 1884. II. No. 12.

andere, sonst unter gleichen Bedingungen gehaltenen Schweine der Seuche zum Opfer fielen.<sup>15)</sup>

Soweit das heute vorliegende thatsächliche Material über die Infektionskrankheiten, welche Immunität zurücklassen, und über die bisherige Abschwächung bakterieller Infektionsstoffe.

[Wenn wir die neuesten Mitteilungen über die Abschwächung der Cholerabakterien und deren Einimpfung nicht berücksichtigt haben, so geschah es erstlich, weil aus den bisher vorliegenden Nachrichten über die Methoden des spanischen Arztes weniger hervorzugehen scheint, dass ihm die Abschwächung gelungen sei, als vielmehr eine durch abnorme Züchtungsbedingungen verursachte pathologische Veränderung der Choleravibronen, wahrscheinlich verbunden mit Verunreinigung der Kulturen; — sodann weil nirgend der Beweis erbracht ist, dass Dr. Ferran mit seinen Kulturen bei Tieren und Menschen wirklich die Cholera oder eine abgeschwächte Cholera hervorgebracht habe.] — —

Wie kommt nun der Schutz zu Stande, welchen die virulenten oder die abgeschwächten Pilze bestimmter Art gegen erneute Invasionen derselben Art bewirken?

a. Die älteste Hypothese verglich die erworbene Immunität mit der Gewöhnung an narkotische Gifte wie Opium, Nikotin, Alkohol u. a. Als Vertreter dieser Anschauung nennen wir Juncker.<sup>17)</sup>

Man sollte vielleicht glauben, dass schon a priori jede Analogie der Infektionen mit Intoxikationen von der Hand gewiesen werden dürfte. Nun wird aber in neuerer Zeit von den Meisten der Einfluss der Pilze auf die menschliche Organisation durch chemische Wirkungen zu erklären versucht, und damit wäre die volle Berechtigung gegeben, für die Immunitätstheorie die Bedingungen der Intoxikationen

---

16) Bulletins de l'académie de médecine de Paris. 27. Nov. 1883.

17) Vgl. dessen Archiv der Aerzte und Seelsorger wider die Pockennot. Erstes Stück. Leipzig 1796. S. 37.

heranzuziehen. Dr. Wolffberg<sup>18)</sup> hat aber darauf aufmerksam gemacht, dass in Krankheiten, welche sich durch Ansiedelung der Pilze in den Geweben, beziehungsweise Zellen einleiten, chemische Wirkungen erst sich entfalten können, wenn eine Vermehrung, d. h. Ansiedelung der Pilze, vorhergegangen; da aber eine Ansiedelung der Pilze ohne Zerstörung von Zellsubstanz undenkbar ist, so ergibt sich als erste Frage: woher diese Zerstörung von Zellsubstanz? Denn alle bei der Vermehrung der spezifischen Bakterien entstandenen chemischen Produkte können auf das Bild der Krankheit, wenn auch vielleicht wesentlichen oder bedeutenden, so doch immer nur sekundären Einfluss ausüben. Von denjenigen Autoren, welche die spezifische primäre Wirkung der Bakterien (die Nekrose) von derartigen chemischen Substanzen, den s. g. Ptomainen, herleiten, darf man den Nachweis verlangen, dass durch Ptomaine spezifischer, immunisierender Bakterien, abgetrennt von diesen Bakterien selbst, Immunität gegen diese letzteren bewirkt werde. Dies wird z. B. auch das Experimentum crucis für R. Koch's Annahme bleiben, dass der Choleraprocess hervorgerufen werde durch toxische Substanzen, welche sich bei der Vermehrung der von ihm entdeckten Choleravibrionen im Innern des Darms bilden sollen. Niemand wird im Hinblick auf das Symptomenbild der asiatischen Cholera die Möglichkeit bestreiten, dass Zersetzungspprodukte der Nährflüssigkeiten, in denen die Choleravibrionen gewachsen waren, — frei gewonnen von den Vibrionen selbst —, Erbrechen, Diarrhoe u. s. w. hervorrufen. Es ist uns nicht bekannt, ob dieser Versuch bereits ausgeführt worden ist; doch darf man nach den bisherigen Mitteilungen aus dem Berliner Gesundheitsamte erwarten, dass derartige Versuche geplant sind. Um aber beweisend zu sein, werden dieselben zugleich zeigen müssen, dass man ohne die Choleravibrionen selbst im Stande sei, lediglich durch die toxischen Zersetzungstoffe Immunität gegen die Infektion durch die Vibrionen zu erzeugen. Bis dahin besitzen bereits das höchste Interesse Untersuchungen, welche

---

18) Ergänzungsheft 4 zum Cbl. f. allg. Gesundh. 1885. S. 273.

sich auf etwaige Ptomaine einer andern Immunität gewährenden Bakterienart beziehen, nämlich der Milzbrandbacillen, und welche, da sie von Nencki herrühren, jeden Zweifel ausschliessen.<sup>19)</sup> Nach Nencki habe der Gedanke nahe gelegen, dass vielleicht die pathogenen Pilze ganz besonders giftige Zersetzungprodukte erzeugten, und dass diesen wenigstens ein Teil der pathogenen Wirkung zur Last falle. Nencki hat nun gefunden, dass die filtrierte Nährösung, auf der reichlich Milzbrandbacillen gewachsen sind, selbst in grösserer Menge in den lebenden Organismus gebracht, nicht giftig wirkt. Für den Milzbrand fällt also die Theorie von der toxischen Wirkung dahin.

Hiernach scheinen für diejenigen Forscher, welche alle und auch die immunisierenden Wirkungen der Pilze auf chemisch-toxische Substanzen beziehen, die Aussichten der Beweisführung einstweilen nicht eben günstig zu liegen. Wäre aber in der That die Immunisierung durch Intoxikation bedingt, so würde der Vorgang der Immunisierung selbst nicht im geringsten klarer gestellt sein. Es hat für jetzt kein wissenschaftliches Interesse, alle die verschiedenen Möglichkeiten zu diskutieren; das letztere wäre nur dann der Fall, wenn damit die Aussicht auf erfolgreichere experimentelle oder sonstige wissenschaftliche Untersuchung des Gegenstandes sich eröffnete. Nur eines wollen wir betonen, dass, wie man sich auch die Wirkungsweise der Pilze auf die Elemente des Körpers denken mag, irgend eine brauchbare Analogie der Immunisierung mit der Gewöhnung (an Intoxikationen) nicht besteht. Dies ist schon von Rossbach<sup>20)</sup> hervorgehoben worden. Es ist besonders daran zu erinnern, dass die Gewöhnung an Alkohol, Opium u. s. w. beständige Uebung voraussetzt, die Vaccination beispielsweise aber im Kindesalter Schutz gibt gegen die Erkrankung noch nach Dezennien.

---

19) Schweizer Corr.-Bl. 1885. No. 3. Deutsche mediz. Woch. 1885. No. 27, S. 487.

20) Pflüger's Archiv. Bd. XXI.

Eine Gewöhnungshypothese ist auch von E. Metchnikoff formuliert worden; auf diese komme ich später zurück.

b. Die Vorstellung, dass alle Wirkungen der Pilze im Körper auf chemisch-toxische Produkte zu beziehen seien, fand ihre ursprüngliche Begründung in dem Umstände, dass man bisher die Pilze lediglich kannte als Erreger chemischer Umsetzungen, meist in Spaltungen komplizierterer Verbindungen, in Reduktionen und Oxydationen bestehend, wobei toxisch-wirksame Substanzen sich bilden. Durch eine oder verschiedene Arten von Spaltpilzen entsteht die Fäulnis unter Bildung giftiger Stoffe; durch einen Sprosspilz zerfällt bei der Gährung das Zuckermolekül in Alkohol, Kohlensäure und andere Stoffe. Solchen Gärungen chemischer, lebloser Substanzen verglich man alle im Körper des Erkrankten (des Infizierten) durch die spezifischen Infektionerreger hervorgerufenen Wirkungen, daher der Name der zymotischen Krankheiten, welcher unsers Erachtens irrig gewählt ist und jedenfalls dann erst Berechtigung hätte, wenn der Nachweis erbracht wäre, dass die wesentlichsten Symptome der Infektion — vor allem also die Zerstörung von Zellen — durch die bei der Vermehrung der Pilze entstehenden supponierten Giftstoffe bewirkt würden. Diese Vorstellung, welche an die Gärungen lebloser Substanzen anknüpft, auf die Vorgänge im Tierkörper übertragen, müsste naturgemäß als eine humoralpathologische bezeichnet werden, und in der That sprach man bisher fast stets von der „Gärung im Blute“, und an die Gärung im Blute oder in den Säften dachte und denkt man, wenn man die Infektionskrankheiten alle oder zum Teil als Allgemeinkrankheiten bezeichnete, die sich erst später, gleichsam sekundär lokalisierten. So nannte es noch Curschmann in seiner vor trefflichen Darstellung der Variola in Ziemssens Handbuch der spez. Pathologie und Therapie eine naive Auffassung, anzunehmen, die Hautaffektion stelle bei den Pocken das Wesen des Prozesses dar<sup>21)</sup>; und noch L. Pfeiffer verlegt den Sitz

---

21) l. c. II. 2. 2 pg. 329.

der Krankheit bei Pocken, Masern, Scharlach, Typhus, Cholera in's Blut und betrachtet die Lokalisationen als sekundäre Ereignisse.<sup>22)</sup> — Diese humoropathologische oder zymotische Auffassung der Infektion hat zu zwei Immunitätshypothesen geführt, welche von einigen noch heute als die allein berechtigten angesehen werden.

Von diesen nimmt die eine an, dass dem Blute oder den Säften durch die immunisierenden Bakterien ein für ihr Wachstum notwendiger Stoff, eine chemische Substanz, entzogen werde, welche den „Nährboden“ für alle Zukunft steril mache; die andere, dass durch die „Gärung“ antiparasitäre Stoffe sich bilden, alkoholoide Stoffe, wie man sie nennen könnte, da die Alkoholbildung bei der Zuckergärung zuerst die Aufmerksamkeit darauf lenkte, dass bei den durch Pilze veranlassten Zersetzungsergebnissen organischer Substanzen in häufigen Fällen Produkte gebildet werden, welche zuletzt der Zersetzung durch Lähmung und Tötung der Pilze Einhalt thun.

Beide Hypothesen sind wegen ihres humoropathologischen Charakters von vornherein abzuweisen. Es sei gestattet, hier auf die Beweisführung in Dr. Wolffberg's Untersuchungen zur Theorie des Impfschutzes hinzudeuten, durch welche gezeigt ist, dass die Prozesse, welche bei der Pocken- und der Vaccinationskrankheit zur Immunität führen, nicht an die Säfte, sondern lediglich an die Gewebe gebunden sein können. Insbesondere hebe ich die klinische Thatsache hervor, dass das Kind im Mutterleibe an den Pocken erkranken kann, während die vaccinierte Mutter, welche durch Einatmung ihrem Kinde das Gift zuträgt, gesund bleibt. Hieraus geht mit Bestimmtheit hervor, dass bei den Pocken die Bedingungen der Immunität nicht an das für Mutter und Kind gleiche Blut, sondern lediglich an die Zellen der Haut gebunden sein können.

Man hat dann versucht, den genannten Hypothesen (der Erschöpfungs- und der Gegengifthypothese) ein celluläres Kleid zu geben, indem man annimmt, dass der Verbrauch

---

22) Die Vaccination und ihre Technik 1884. Tübingen.

der für das Pilzwachstum erforderlichen Stoffe, sowie die Erzeugung der antiparasitären Stoffwechselprodukte die chemische Zusammensetzung der Zelle auf die Dauer ändere. Wernich meint, dass, wenn man auch zugebe, dass die antiseptischen Gärungsprodukte nicht lange in den Geweben verharrten, so sei doch durchaus nicht ausgeschlossen, dass gerade die Aufnahme solcher sonst nicht im Körper vorfindlichen neugebildeten Stoffe, die Imprägnation mit ihnen es sei, was der lebenden Gewebszelle die Fähigkeit erwirke, ihren Epigonen jene neue Eigenschaft mitzuteilen, in deren Besitz sie von denselben Infektionen nicht mehr invadiert werden könnten.<sup>23)</sup>

Ist diese Hypothese von dem für die Immunitätserklärung erforderlichen Geiste der Cellularpathologie in Wahrheit erfüllt? Offenbar nur scheinbar, da sie für den Ablauf des Infektionsvorganges innerhalb der Zelle von dem lebendigen Inhalt, von den vitalen Kräften vollkommen absicht und den Infektionsprozess mit dem Wachstum von Pilzen in unorganisierten Nährösungen vergleicht. Diese Hypothese gebraucht das Wort Zelle und identifiziert die Zelle mit einer homogenen Nährösung, sie bleibt in Wahrheit humoralpathologisch. Zugleich sieht man, dass sie durch den Uebergang zur Spekulation der wissenschaftlichen Diskussion entzogen bleibt. Sie steht völlig ausserhalb der Thatsachen; denn es ist lediglich Spekulation, dass der wesentliche biologische Prozess der Infektion mit dem Wachstum von Pilzen in leblosen Flüssigkeiten zu vergleichen sei; dass beim Wachstum der spezifischen Pilze in den Geweben Substanzen schwinden, die nicht ersetzt würden; Substanzen sich erzeugten, die nicht ausgeschieden würden; sowie dass die letzteren teilweise den Charakter antiparasitärer Stoffe besäßen; dass diese der Zelle durch Imprägnation andauernde andere biologische Qualitäten verleihen sollten; sowie dass diese letzteren in den nachwachsenden Zellen beharrten!

Um nicht missverstanden zu werden, betonen wir, dass

---

23) Desinfektionslehre. Wien und Leipzig. Urban und Schwarzenberg 1882. S. 234.

es nicht unsere Absicht ist zu bestreiten, dass, wenn die Pilze in den Geweben wachsen, Stoffe verbraucht und andere erzeugt würden; aber es muss die Zerstörung der lebendigen Gewebe vorhergehen, und wir haben a priori kein Recht, diesen für die spezifische Erkrankung offenbar wichtigsten Prozess, die Zerstörung, die Nekrose der Zelle völlig zu ignorieren, — wie wir ferner durch keine einzige Thatsache die Behauptung stützen können, dass jene Stoffwechselprodukte der Pilze in den Zellen persistierten oder die letzteren dauernd influenzierten.

c. Auf dem Boden der Cellularpathologie stehen nun zuvörderst die Hypothesen von H. Buchner und P. Grawitz.

H. Buchner entwickelte unsers Wissens als Erster die Anschauung, dass die Immunität erworben werde nicht durch eine Veränderung aller Zellen des Körpers, sondern gerade derjenigen Zellengebiete, welche überhaupt nur für die Ansiedelung des bestimmten z. B. des Blatternkontagiums empfänglich sind. Er erkannte, dass das Spezifische des Immunisierungsprozesses in der Lokalisierung liege.<sup>24)</sup> Die Art der Veränderung, meinte Buchner, sei für den Erfolg im wesentlichen gleichgültig; immer geschehe die Veränderung in der Richtung, welche zu erhöhter Widerstandsfähigkeit, zu geringerer Disposition des Gewebes gegenüber dem Kontagium führe. Wenn nun auch nach Buchner hierfür unendlich viel verschiedene Möglichkeiten denkbar sind, so stellt er selbst doch als diejenige Reaktion des Gewebes, welche zur Immunität führe, überall die Entzündung in den Vordergrund. So betont schon Buchner aus theoretischen Gründen, dass nach der Vaccination im ganzen Gebiet der Haut das Kontagium sich entwickele, und findet den Beweis für eine post vaccinationem in der ganzen Haut zur Entzündung hinneigende Veränderung des Gewebes durch die bekannten Versuche erbracht, welche zeigen, dass bei wiederholter, an mehreren auf einander folgenden Tagen ausgeführten Vaccination des

---

24) Ueber die Wirkungen der Spaltpilze im lebenden Körper. Aerztl. Intelligenzblatt 1880. No. 14. S. 147.

lehren sollten, dass auch die niedrigen Organismen — bestimmte Arten von Schimmelpilzen — einer allmählichen Anpassung zu höheren Energien, harmlose Saprophyten zu höchster Pathogenität, fähig wären.<sup>27)</sup> Für gewöhnlich nämlich vegetieren die Schimmelpilze, mit denen Grawitz experimentierte, *Penicillium* und *Eurotium glaeicum*, auf säuerlichen, festen Substraten bei niedriger Temperatur. Durch Umzüchtungen suchte man die Pilze allmählich an ein flüssiges, alkalisches, 39° C. warmes Nährmittel zu akkommodieren. Hierbei schien es zu gelingen, die sonst harmlosen Pilze derart zu verändern, dass sie, in das Blut von Tieren injiziert, Kaninchen in 80, Hunde in ca. 100 Stunden töteten.

Von grossem Interesse waren die Versuche, in welchen Kaninchen kleine Mengen maligner Schimmelpilze injiziert wurden, und, falls sie der nun folgenden Erkrankung nicht erlagen, einer 4 bis 6 Wochen später unternommenen Masseninjektion vollkommen widerstanden: nicht vorbereitete Tiere erlagen der letztern regelmässig. Diese Versuche zeigen, dass die immunisierende Kraft nicht nur gewissen Spaltpilzen, sondern auch gewissen Schimmelpilzen eigenthümlich zu sein scheint. Die Grawitz'sche Anpassungshypothese aber würde nur dann eine (noch immerhin bezüglich ihrer Verwertbarkeit für die Immunitätslehre zweifelhafte) faktische Grundlage besitzen, wenn jene Experimente zweifelsfrei erwiesen hätten, dass harmlose Schimmelpilze in der That energischere Qualitäten, die Malignität erwerben könnten. Nun haben aber die im Gesundheitsamte ausgeführten Untersuchungen von Gaffky<sup>28)</sup> gezeigt, dass bei den Umzüchtungen, welche Grawitz vornahm, Verunreinigungen erfolgt waren durch andere Schimmelpilze, die von Haus aus pathogen sind. Von Koch und Gaffky wird übrigens die Möglichkeit einer „Anzüchtung“ pathogener Qualitäten nicht ein für allemal ge-

27) Vgl. Ueber Schimmelvegetationen im tierischen Organismus. Virchows Archiv Bd. 81. 1880. 355 ff.; Experimentelles zur Infektionslehre. Berliner klin. Wochenschrift 1881. Nr. 14.

28) Experimentell erzeugte Septichämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkommodative Züchtung. Mitteil. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. I. 80 ff.

leugnet, bisher aber ist sie nicht bewiesen. Auch von Löffler (l. c.) und von Lichtheim sind gegen die Anpassungshypothese erhebliche Bedenken ins Feld geführt worden. Wie uns scheint, leidet sie vorzüglich an der Unklarheit, welche dem Begriffe der Anpassung von Zellen anhaftet, wenn wir denselben nicht mit dem Begriffe der „Gewöhnung“ identifizieren. Und worin besteht der Kampf, an welchen die Zellen sich anpassen sollen? Nach Grawitz in einem Kampfe um die Nahrung: die Gewebszellen sollen ursprünglich nicht an das energische Assimilationsvermögen der Pilze angepasst sein. Wäre dies nun auch richtig,<sup>29)</sup> so würde die Kräftigung der Zelle, die Erwerbung einer höhern Assimilationskraft physiologisch nur durch einen der Entzündung äquivalenten Vorgang sich verstehen lassen. Thatsächlich ist ja auch die Entzündung der einzige Vorgang, der sich unmittelbar wahrnehmen lässt. Die Grawitz'sche Hypothese ist daher, sobald man versucht, sie mehr konkret zu fassen, mit der Buchner'schen identisch. Wie diese behält sie ihren spekulativen Charakter, so lange keine Thatsache, keine Beobachtung dafür angeführt werden kann, dass z. B. die Zellen der Haut nach der Vaccination thatsächlich in einem entzündlichen Zustand verharrten oder irgend welche physiologische oder anatomische Qualitäten erlangt hätten, welche sie vorher nicht besessen. Müssten nicht die Zellen durch ihre „höhere Assimilationsenergie“ auch abwehrtüchtiger gegen die Masern-, Scharlach-, Erysipelpilze sein? Vor Allem aber ist nicht einzuschauen, wie eine „Anpassung“ binnen 10 Tagen nach der Vaccination erfolgen könne und nun in häufigen Fällen, ja nach energischer Impfung regelmässig, auch ohne jeden ferneren Kampf, für das ganze Leben bestehen bleibt? Ein derartiger Vorgang ist gewiss nicht mit den Phänomenen der Anpassung in der belebten Welt zu vergleichen. — Grawitz meint ferner, dass die neu nachwachsenden Zellen durch ihre Abstammung von den angepassten Zellen die höheren Energien der letzteren erhielten; aber diese Vererbung erworbener Qualitäten ist durch Thatsachen bisher nicht zu unterstützen.

29) Vgl. aber Wolffberg, l. c. S. 187.

[Anmerkung. Am wenigsten lässt sich die Behauptung stützen, dass die erworbene Immunität des Individuums vererbbar sei. Die Empfänglichkeit für Masern z. B. ist heuer so regelmässig bei den Kindern vorhanden wie im vorigen Jahrhundert diejenige für Pocken, trotzdem fast immer die Eltern immun gegen Masern sind, beziehungsweise gegen Pocken dereinst gewesen sind].

d. Auch die Hypothese der Immunität, welche E. Metschnikoff formuliert hat, geht von thatsächlichen Beobachtungen aus<sup>30)</sup>. Zunächst aber muss ich hervorheben, dass diese Hypothese mehr gelegentlich geäussert wurde und nicht das eigentliche Ziel der Untersuchungen des russischen Forschers war. Derselbe hatte an niederen Tieren (insbesondere den Wasserflöhen) beobachtet, dass sic einer Sprosspilzkrankheit dadurch Herr zu werden scheinen, dass die weissen Blutkörperchen die Pilze einschliessen und verdauen. Er hat dann Analoges an Fröschen und anderen Tieren beobachtet, welche Milzbrandbacillen in gleicher Weise unschädlich machen. Metschnikoff betrachtet die Beseitigung pathogener Bakterien innerhalb widerstandkräftiger Organismen als einen Akt der intracellularen Verdauung, und er nimmt hierfür vorzüglich die weissen Blutkörperchen in Anspruch, welche er Phagocyten nennt, deren physiologische „Bestimmung“ es sein soll, Fremdkörper zu „fressen“ und zu verdauen. Pathogene Kräfte sollen nach Metschnikoff die in den Körper aufgenommenen Bakterien dann entwickeln, wenn sie von den Leukocyten nicht gefressen werden, sondern die letzteren durch die Absonderung einer chemischen Substanz in Lähmung versetzen.<sup>31)</sup> Kann man nun auch zugeben, dass unter Umständen „gefressene“ Bakterien im Innern der Zellen zu Grunde gehen, so fehlt für die Behauptung, dass

30) Vgl. insbesondere 1) über die pathologische Bedeutung der intracellularen Verdauung. Fortschritte der Medizin. 1884 II. Nr. 17, sowie 2) über die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Virchows Archiv. Bd. 97. 1884. 502 ff.

31) Vgl. die gegen Metschnikoff erhobenen Bedenken von Wolffberg (d. c. 273 ff.) und von Baumgarten. (Berl. klin. Wochenschrift 1884.)

sie in ihnen immer zu Grunde gehen, jeglicher Beweis. Im Gegenteil, bei der Tuberkulose und andern Infektionen sieht man die Bakterien im Innern der Zellen ; und Koch <sup>32)</sup> beschreibt, dass die Bacillen im Innern von epithelioiden Zellen wuchern und hierdurch selbst die Zelle vernichten. Nicht allein die abgesonderte chemische Flüssigkeit, durch welche die Bakterien die Zellen lähmen sollen, und welche Metschnikoff supponiert, weil er die Milzbrandbacillen in seinen Präparaten zuweilen von einem hellen Saum umgeben sah; — sondern auch die Behauptung, dass, indem und insoweit alle Arten spezifischer Bakterien von weissen Blutkörperchen aufgenommen werden, die Gefahr der Infektionen beseitigt werden soll, ist rein willkürlich. Ebenso willkürlich ist die für Metschnikoff naheliegende Annahme, dass auch die erworbene Immunität an die weissen Blutkörperchen gebunden sein soll. Die Untersuchung des Pockenprozesses z. B. gibt keinen Anhalt dafür, dass den weissen Blutkörperchen eine andere als sekundäre Rolle zu kommen. Die weissen Blutkörperchen gehören vielleicht zu den vergänglichsten Zellen des Organismus; welche Hülfsypothesen wären nötig, um es plausibel zu machen, dass diese nach Attacken der ersten Jugend für Lebenszeit höhere Energien gewännen zur „Verdauung“ von Pocken-, Masern-, Scharlach-, Typhoidpilzen? Metschnikoff bezieht die erworbene Immunität auf „die allmähliche Gewöhnung der Phagocyten an die Aufnahme von Substanzen, welche sonst von ihnen vermieden werden.“ Nach der Vaccination also sollen binnen zehn Tagen die Phagocyten sich „allmählich daran gewöhnen,“ Pockenpilze „zu fressen.“ Und diese so schnell und so geheimnisvoll erworbene Eigenschaft sollen ohne fernere Uebung nach energetischer Impfung die Phagocyten regelmässig noch im Greisenalter bewahrt haben!

Man wird nicht behaupten können, dass diese Immunitäts-theorie durch besondere Klarheit sich auszeichne.

e. Eine eigenthümliche Hypothese hat Pohl-Pineus for-

32) Die Aetiologie der Tuberkulose. Mitteil. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 1884. Bd. II. S. 21.

muliert — zunächst speziell mit Rücksicht auf die Schutzimpfung — und zwar auf Grund sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung der Veränderungen, welche in der Haut des Kalbes durch die Erstimpfung sowie durch die später darauf folgende zweite Impfung bewirkt werden.<sup>33)</sup> Leider aber können, wie ich glaube, diese Untersuchungen deshalb keinen ganz sicheren Aufschluss geben, weil Pohl-Pincus durch seine Kalbsimpfungen eine volle Immunität thatsächlich nicht bewirkt hat. Ueber den Verlauf der zweiten Impfung wird nämlich, falls die erstere Immunität erzeugt habe, folgendes angegeben: es entwickele sich sehr rasch ein Papel, aus dieser am Ende des ersten Tages oder am Anfange des zweiten ein Bläschen, dessen Basis sich hart anfühle; im Laufe des dritten Tages schwinde diese Härte; am vierten bezeichne nur ein kleiner bräunlicher Schorf die Impfstellen: das Tier sei mit der zweiten Infektion fertig. Man wird zugeben müssen, dass eine relative Immunität bewirkt war, aber keine vollkommene. Wenn nun Pohl-Pincus zu dem Resultate gelangt, dass bei der zweiten Impfung das Gift ein kleines Zellterritorium zerstöre und sich darin vermehre, die Immunität aber darin sich zeige, dass „die Blutgefäße oder Nerven der Nachbarschaft sich nicht mehr wie bei der Erstimpfung im Sinne der Herabsetzung des Saftstromes stimmen lassen, sondern sofort mit einer intensiven Verstärkung des Saftstromes antworten, welcher das Gift in die allgemeine Cirkulation entführt“: so legt also dieser Forscher das Hauptgewicht nicht darauf, dass eine Zellenzerstörung und eine Pilzvermehrung im immunen Organismus überhaupt nicht erfolge, sondern auf die von ihm supponierte „Umprägung“ derjenigen Organe, welche Hyperämie und Entzündung vermitteln. Und doch ist es für die absolute Immunität charakteristisch, dass überhaupt keine Reaktion erfolgt. Während die immunen Kälber von Pohl-Pincus noch Bläschen hervorbrachten, verhält sich der absolut-immune Mensch nach der Vaccination wie nach einem

---

33) Untersuchungen über die Wirkungsweise der Vaccination. Mit 4 Tafeln. Berlin. Hirschwald 1882.

blossen Trauma; jede auf Wucherung von Bakterien zu beziehende Reaktion bleibt aus. Nicht minder fehlt jede Spur von Krankheit, wenn das völlig immune Individuum der Pocken-, der Maserngefahr sich ausgesetzt hatte. Es müsste also erst noch bewiesen werden, dass trotz der Immunität Pilzvermehrungen und Zellenzerstörungen eintreten. Bis dahin spricht alles dafür, dass die volle Immunität eben darin besteht, dass die Pilze sich nicht vermehren, sich nicht ansiedeln, d. i. trotz eventueller Aufnahme in dem menschlichen Körper zu Grunde gehen und keine Nekrosen der Zellen erfolgen. Die Immunitätserklärung müsste zeigen, warum die Pilze überhaupt nicht zur Vermehrung und Ansiedelung gelangen.

Indessen stimmen Pohl-Pineus' histiologische Beobachtungen am relativ-immunen Kalbe mit der Erfahrung überein, dass nach der Revaccination schneller und ergiebiger ein entzündlicher Prozess sich ausbildet. Der Unterschied gegenüber dem völlig empfänglichen Individuum besteht darin, dass hier die entzündliche Reaktion später einsetzt, bei dem relativ-immunen schneller. Pohl-Pineus nimmt eine „Umprägung“ der die Entzündung vermittelnden Organe an, aber damit ist leider nichts erklärt; es ist eine Umschreibung für dieselbe Thatsache, welche H. Buchner dadurch zu erklären suchte, dass er einen von der ersten Infektion her persistierenden Entzündungszustand supposed. Dieser letztere würde die Thatsachen begreiflicher machen, wenn er eben nachgewiesen wäre.

f. In der That gehört es zu den wichtigsten Anforderungen, welche an eine Immunitätstheorie zu stellen sind, dass sie — ohne Zuhilfenahme von weiteren Hypothesen ad hoc — erkläre, warum nach der Revaccination von nicht ganz unempfänglichen Individuen die Entzündungs- oder Reizphänomene<sup>34)</sup> schneller sich ausbilden. Grawitz, Buchner, Pohl-

---

34) In dieselbe Kategorie klinischer Erscheinungen gehören, wie Dr. Wolffberg wahrscheinlich gemacht hat, die sog. initialen Exantheme der Pockenkrankheit.

Pincus nehmen an, dass Veränderungen der einzelnen Zellen oder Apparate durch die erste Infektion sich ausbilden, während man doch zugeben muss, dass persistierende Veränderungen im höchsten Grade unwahrscheinlich, jedenfalls niemals nachgewiesen sind. Eine Immunitäthypothese, welche darauf verzichtet, an den nach Ablauf der ersten Infektion zurückgebliebenen Gewebeelementen Veränderungen zu supponieren, hat Dr. Wolffberg aufgestellt. Dieselbe betrifft zunächst nur die durch Vaccina und Variola erzielte Immunität und zieht alle in diesem Gebiete bekannten Thatsachen heran, um zu zeigen, dass keine einzige in Widerspruch zu jener Hypothese steht, alle vielmehr auf die einfachste Weise Erklärung finden. Zugleich ist diese Hypothese fruchtbar gewesen durch die Anregung, welche sie gab, die Gesetze der Regeneration der Pockenanlage genauer zu studieren, wobei sich unerwartete Ergebnisse herausgestellt haben. Wolffberg hält für wahrscheinlich, dass das Prinzip seiner Immunitäthypothese auch für die durch andere Bakterien bewirkte Immunität Geltung gewinnen werde. Diese Hypothese wird von ihrem Autor die Selektionshypothese genannt. Mit Buchner nimmt Wolffberg an, dass nach der Vaccination die Haut in ihrer ganzen Ausdehnung die Stätte für die Vermehrung des spezifischen Kontagiums sei; nicht die lokale Bläschenbildung, so wenig wie die etwa generalisiert auftretenden Vaccinolen oder (nach der Variolation) die Variolen, sind das notwendige Postulat der Immunisierung, sondern die Pilzvegetation im Gewebe, auf welche als histiologische Reaktion die Entzündung, die Knötchen- und Bläschenentwicklung folgt; diese aber auch kann ausbleiben, wenn die Reaktion wie regelmässig nach der Vaccination und wie in den scheinbar intakt bleibenden Hautstellen bei Variola discreta geringfügig ist. Wie wenig man berechtigt ist, aus der makroskopischen Intaktheit der Haut zu schliessen auf die Abwesenheit des spezifischen Kontagiums, lehrt der bekannte Fall von Uebertragung der Menschenpocken, welche von einem im Inkubationsstadium der Krankheit befindlichen Individuum durch transplantierte Stückchen Epidermis auf mehrere andere Per-

sonen bewirkt wurde.<sup>35)</sup> Durch die Zusammenfassung der klinischen sowohl wie experimentellen bekannten und neuen Thatsachen ist (in der oben citierten Arbeit) nun wohl unumstösslich nachgewiesen worden, dass sowohl die Variola wie die Vaccinia (Vaccinationskrankheit) spezifische Infektionen — nicht des Blutes, sondern — der gesammten Epidermis sind, und dass in der gesammtten Epidermis qualitativ, wenn auch nicht in derselben Intensität, die gleichen Prozesse ablaufen, wie in den Vaccina-, beziehungsweise in den Variola-knötchen und -Bläschen.

Durch die histiologische Untersuchung der Pocken musste nun versucht werden, die ferneren thatsächlichen Unterlagen zum Verständnis der Immunisierung zu gewinnen, und an den zu diesem Zwecke von meinem Lehrer Herrn Dr. Wolffberg ausgeführten Untersuchungen habe ich mich in der letzten Zeit beteiligt.

Sehr instruktive Bilder erhält man, wenn man die mit dem Mikrotom angefertigten Schnitte des in absolutem Alkohol gehärteten Präparats in Vesuvinbraun färbt. Man benutzt eine concentrirte wässerige Lösung, in der die Schnitte wenige Minuten verbleiben; darauf geben sie in absolutem Alkohol zunächst Farbe ab und kommen nach wiederum 5 Minuten in ein zweites Schälchen mit absolutem Alkohol, sodann in Cedernöl und später in Kanadabalsam. An solchen Präparaten tritt bekanntlich die Färbung der Kerne scharf hervor, und es ist ein Zeichen pathologischer Veränderung, wenn die Kerne ungefärbt bleiben. Wie ich schon hervorhob, ist es das wichtigste Desiderat für diese Untersuchungen, die Beziehungen der Pockenbakterien zu den zelligen Elementen der Haut in- und ausserhalb der Pocken kennen zu lernen, und wenn wir bisher trotz fleissiger Bemühungen und trotz der Anwendung verschiedener Färbungsmethoden zu keinem entscheidenden Resultate gelangt sind, so darf man wohl annehmen, dass grössere Schwierigkeiten für die Färbung dieser Bakterien bestehen. Nach Analogie mit

35) Dr. Schaper, in der Deutschen Militärärztl. Zeitschrift 1872.

andern Erfahrungen aus der Technik der Bakterien-Färbung darf man vielleicht auch folgern, dass in den Pockenheerden selbst die Bakterien vielfach bereits abgestorben und nicht mehr färbbar und nur in den Grenzgebieten der Präparate und innerhalb der Zellen nachweisbar sein könnten. Hier habe ich aber hinzuzufügen, dass es uns bis jetzt auch mit Anwendung der Gram'schen Methode nicht gelungen, unzweifelhafte Funde zu machen. Unumwunden soll hervorgehoben werden, dass abschliessende Vorstellungen über die Immunisierung erst nach Kenntniss der Pockenbakterien und vielleicht nach experimenteller Verwendung dieser, resp. der Vaccinabakterien zu begründen sind.

Zunächst aber handelt es sich darum, die Wirkungen der Pockenbakterien in Gestalt der mikroskopischen gewöhnlichen Veränderungen kennen zu lernen. In dieser Beziehung lehren nun unsere Präparate, wie es zuerst Weigert beschrieben hat, dass die wichtigste Wirkung des Pockengiftes die Nekrose der Zellsubstanz ist. Jede Pocke ist in der Hauptsache ein nekrotischer Heerd: und zwar befindet sich der Sitz der Nekrose wesentlich in den höheren, weniger in den tiefsten Schichten des Rete Malpighii. — An den Fäden, welche bekanntlich die vertikale Pockenebene meist senkrecht, aber auch nach schrägen Richtungen durchziehen, und welche am wahrscheinlichsten aus hornartigen Zellenresten bestehen, haften die mannigfaltig gestalteten, meist sehr feinkörnigen Schollen, welche keine Anilinfarbe annehmen, bei Pikrokarminfärbung gelblich werden. In ihnen gewahrt man entweder geblähte, ganz schwach oder gar nicht gefärbte Kerne, oder es ist von Kernsubstanz überhaupt nichts zu erkennen, oder aber es liegen zahlreiche mehr oder minder deutlich gefärbte Kerne in einer, einer Zelle entsprechenden Scholle; manchmal sieht man, dass zwei Kerne aneinanderliegen, wie wenn eine Teilung eines grössern Kernes durch zwei in entgegengesetzter Richtung senkrecht einsetzende Einschnitte erfolgte. Oder auch gefärbte Körner von verschiedener Grösse bis zu sehr kleinem Detritus liegen teils in Schollen, teils den Fäden unmittelbar anhaftend, teils liegen sie frei. Eben

solche Kerntrümmer sieht man in den untersten Lagen des Rete Malpighii an solchen Stellen, wo die Aushöhlung, die Zerstörung auch in diesem Platz greift und selbst in den Papillen der Cutis und in dieser selbst.

Bei den zahlreichen Pocken, welche Dr. Wolffberg und ich nach mikrotomischer Zerlegung untersucht haben, vermissten wir in denjenigen Schnitten, welche die Mitte der Pocken trafen, d. h. die grössten Durchschnittsflächen gaben, niemals die nekrotischen Heerde in der tiefsten Schicht des Rete Malpighii selbst. Wir stimmen hierin im Gegensatze zu Unna<sup>36)</sup>, welcher die „diphtheroiden“ (Weigert) kernlosen Heerde nur in einem Falle und nur vereinzelt sah, mit der Darstellung von Weigert überein, halten aber die Meinung von Unna doch für berechtigt, dass die so zahlreichen derartigen Heerde, welche Weigert beschrieb, individuelle Eigentümlichkeiten der von Weigert untersuchten Pockenfälle bilden und ein Anzeichen der besonders virulenten Beschaffenheit des variolösen Giftes oder (was auf dasselbe hinauskommt) der besonders geringen Widerstandskraft der in den Leipziger Epidemie erlegenen Individuen geben. Denn darin müssen wir nach unsren, einer kindlichen Pockenleiche (1883, Prag) entstammenden Präparaten den ältern Beschreibungen von Auspitz und Basch<sup>37)</sup> und von Rindfleisch<sup>38)</sup> uns anschliessen, dass den Hauptheerd der Pockenwirkung die obren Schichten des Rete Malpighii (mit Einschluss der Körnerschicht) bilden. Wenn Unna zu dem Resultate kam, dass der eigentliche Heerd der Pocke das Stratum lucidum der Hornschicht sei, so können wir dies nach unsren Präparaten nicht bestätigen und nehmen mit Weigert (cf Unna l. c. 416) an, dass Unna die reaktiven Veränderungen für die Anfangsstadien gehalten hat. — Eine besondere

36) Ueber den Sitz der Pocke in der Epidermis und die ersten Stadien des Pockenprozesses. Virchow's Archiv. Bd. 69, 1877. 409 ff. 415.

37) Untersuchungen zur Anatomie des Blatternprozesses. Virchow's Archiv. Bd. 28. 1863. S. 337 ff.

38) Lehrbuch der pathol. Anatomie.

Schwierigkeit besteht darin, die Beziehungen der hyperplastischen Prozesse zur Nekrose zu deuten. Ist der Reizungs- oder der Zerstörungsvorgang der primäre? Die früheren Autoren bezeichneten als erstes Stadium der Pockenbildung die Hypertrophie der Zellen, die Entzündung, Vermehrung und trübe Schwellung der Zellen. Auch Unna findet zuerst eine Hypertrophie der Stachelsschicht, und in unsren Präparaten ist keines, in welchem nicht die Stachelsschicht Kern- und Zellenvermehrung zeigte; aber da in eben dieser Schicht in jeder Pocke Nekrosen vorkommen, so sind wir geneigt, uns Weigert anzuschliessen, welcher in der Nekrose den ersten Effekt des subsumierten Virus und die entzündlichen Vorgänge und die Reizungerscheinungen als sekundäre Wirkungen betrachtet. Indem vom Centrum der Pocke aus nach der Peripherie hin die Veränderungen vorschreiten, führen sie zur fortschreitenden Nekrose, vorzüglich in den höheren Schichten des Rete Malpighii und in der Körnerschicht, während in der Stachelsschicht die hypertrophischen Vorgänge weit überwiegen; nur stellenweise dringt die Zerstörung auch in die Tiefe des Rete Malpighii. Man sieht in letzterem Falle oft, wie zwischen den nekrotischen Heerden aus der Basis der Pocke geschwollte und vermehrte Zellen, armförmig zusammenhängend, in die Pockenhöhle hineinragen, und in den peripherischen Lagen derartiger armförmigen Fortsätze des Rete Malpighii sind einzelne Zellen kernlos, in einzelnen ist der Kern unverändert geblieben, und zuweilen haben die Zellen selbst die schollenförmige Beschaffenheit der „diphtheroiden Entartung“ angenommen. Wie schon Wolffberg hervorgehoben hat (l. c. S. 212), werden die nekrotischen Prozesse in dem Rete Malpighii und in den verbreiterten, die interpapillären Räume ausfüllenden Zellenlagen nach der Peripherie der Pocke hin regelmässig seltener, und schliesslich umgibt sich die Pocke mit einem schräg abfallenden, hyperplastischen Wall, in welchem alle Schichten der Epidermis, vom Rete Malpighii bis zur basalen Hornschicht an der Zellen-Vermehrung beteiligt sind.

Einen qualitativen Unterschied zwischen Knötchen- und

Bläschenbildung finden wir nicht; auch in den ersteren liegt der Hauptheerd der Pocke im Rete Malpighii und in der Körnerschicht; die Nekrosen (mangelnde Kernfärbung, Schollen- und Fädenbildung) treten aber gegenüber der Hyperplasie der Zellen zurück.

Wolffberg hat (l. e. S. 212) die Vermutung geäussert, dass auch in manchen einzelnen Zellen die Reizphänomene Folgen der in eben denselben Zellen entstandenen Nekrosen sein könnten. Es wurde hierbei auf die Analogie mit dem Prozesse der Riesenzellenbildung bei der Tuberkulose verwiesen, wo nach der Beschreibung von R. Koch unter gleichzeitiger Vermehrung der Bacillen, welche nicht ohne lokale Zerstörung von Zellsubstanz gedacht werden kann, die Zellen wachsen, epithelioid werden, ihre Kerne sich vermehren und dann unter weiterer Vermehrung der Bacillen die Zerstörung der ganzen Zelle erfolgt. Darf man annehmen, dass auch die Pockenbakterien, indem sie aus dem Gefässsystem in das Gewebe gelangen, von den Zellen aufgenommen werden, so könnte man in analoger Weise den Prozess der intracellularen Reaktion (Wachstum der Zellen und Kernvermehrung, welche tatsächlich nachgewiesen sind) als nächste Folge der lokalen, unter Zerstörung von Zellsubstanz einhergehenden Pilzwucherung auffassen, welche zuletzt zur Nekrose der ganzen Zelle führen kann.

Muss man die histiologischen Befunde des Pockenprozesses als Folge der Pilzvegetation im Gewebe der Epidermis auffassen, — was kaum abzustreiten sein dürfte, — so kann man wohl kaum zu einer andern Auffassung gelangen, als diejenige ist, welche zuerst Wolffberg formuliert hat, nämlich dass sie eine Bestätigung dafür geben, dass den Zellen der Epidermis eine verschieden grosse Widerstandskraft gegenüber dem Pockengifte innewohnt.

Besonders scharf tritt dies in dem verschiedenen Verhalten der einzelnen Schichten des Epidermis hervor, da nicht der geringste andere Grund plausibel ist, warum die Zerstörungen durch das Pockengift mehr horizontal in den höheren Schichten des Rete Matpighii und in der Körner- und ba-

salen Hornschicht vorschreitet, dagegen die tieferen Lagen des Rete Malpighii verhältnismässig verschont bleiben. Auch in diesen letzteren sieht man, wie angegeben, einzelne nekrotische Heerde, und die Vermutung dürfte nicht unbegründet sein, dass sich auch in anderen Zellen Pilzherde vorfinden, welche unter beschränkterer Zerstörung von Zellsubstanz sich gebildet haben; hierfür könnten vereinzelte Befunde von Weigert,<sup>39)</sup> Cornil und Babes<sup>40)</sup> sowie von Tappe<sup>41)</sup> angeführt werden.

Schon jetzt darf man folgern, dass da, wo die Pockenpilze zur Ansiedelung gelangen, die „widerstandsschwachen“ d. i. die disponierten Zellen und Zellenteile oder „Zellenkörnchen“ zu Grunde gehen. Nachdem nun im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht ist, dass die Vaccina- und Variolapilze identisch, nur mit verschiedener Virulenz begabt sind, sowie dass sowohl der Variola- wie der Vaccinapilz in der gesammten Haut zur Wirksamkeit gelangen, kann man in der That die Variola sowie die Vaccinia mit Wolffberg als Selektionsprozesse bezeichnen: der wesentlichste Prozess dieser Infektionskrankheiten ist die Vernichtung der dem Pockengifte gegenüber relativ widerstandsschwachen Zellenkörnchen und Zellen im Gesamtgebiete des Rete Malpighii und der Körnerschicht der Epidernis. Aus den zurückbleibenden Elementen, welche grösstenteils von vorne herein durch grösere Widerstandskraft ausgezeichnet waren, baut sich nach Ablauf der Krankheit die Epidermis neu auf, und hiermit ist die regelmässige Immunität hergestellt und auf einfachste Weise erklärt, ohne nötig zu haben, die Persistenz von Zu-

39) Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken I und II. Breslau. 1874 und 1875; s. I. pg. 72 ff.

40) Gazette médicale de Paris 1883. Nro. 33. S. 392.

41) Die Aetiologie und Histologie der Schafpocke. Berlin. Hirschwald. S. 27. Verf. schreibt: „Ausser den unregelmässig gestalteten feinen Granula treten in den Zellen eine grosse Menge von Bakterien auf, die sich durch ihre gleichmässige Grösse und Form, ihre typische Gruppierung, ihr Verhalten gegen gewisse Reagentien und Färbmittel evident von obigen molekularen Niederschlägen unterscheiden.“

ständen oder Stoffen im Gewebe anzunehmen, welche während der Krankheit selbst nachgewiesen oder hypothetisch vorhanden sind, nach Ablauf derselben aber nur mit erheblichem Zwang als persistierend supponiert würden.

Während Wolffbergs Schutztheorie ohne Frage unter allen bisher aufgeführten den Thatsachen am innigsten sich anschmiegt, hat sie bereits dahin gewirkt, die Natur der Regeneration der Pockenanlage entgegen den bisherigen Anschauungen klarer zu stellen.

Noch freilich bleibt das Meiste zu thun übrig; denn noch fehlt es an einem konkreten Verständnisse für das Wesen der „Widerstandskraft“, beziehungsweise der „Disposition“ cellullarer Elemente. Wir müssen uns einstweilen damit begnügen, in dem Kampfe zwischen den Bakterien und den Zellenkörnchen vitale, funktionelle Kräfte als wirksam und als entscheidend dafür anzunehmen, auf welche Seite der Sieg, auf welche der Untergang fällt. Für einstweilen unzulässig halten wir es, chemische Ausscheidungsprodukte des Pilzelementes oder des Zellenelementes hierbei in Thätigkeit zu glauben und damit Unterschiede im Chemismus der Zellen eines und desselben Organes bei verschiedenen Individuen und bei denselben Individuen zu verschiedenen Zeiten anzunehmen, welche durch keine Thatsachen zu begründen sind. Die ungeheuren Molekularkräfte, welche den Pilzen bei ihrer so übergrossen Vermehrungsfähigkeit eigen sein müssen, legen, wie Dr. Wolffberg glaubt, die Möglichkeit nahe, dass unter gewissen Bedingungen eine Uebertragung dieser Kräfte erfolgt und zur Nekrose (Zersetzung) führt, — analog der Annahme der Physiologen, dass die lebendigen Zellen des tierischen Organismus durch Uebertragung molekularer Energien die Zersetzung von Eiweiss-, Fett- und Zuckermicellen herbeiführen und hierdurch deren Verbrennung vorbereiten, — und analog der Uebertragung lebendiger Kräfte, durch welche nach der wahrscheinlichsten Hypothese (Naegelis) die Hefezellen die Gärung des Traubenzuckers veranlassen. — Aber dem sei, wie ihm wolle, die Selektionstheorie zur Erklärung der Immunität darf schon jetzt für sich in Anspruch nehmen,

was Claude Bernard von den zulässigen wissenschaftlichen Theorien verlangt: „il faut les envisager d'abord comme des liens provisoires des notions que nous possédons et ensuite comme des moyens puissants pour remuer les idées et faire surgir des découvertes nouvelles“ <sup>42)</sup>. —

Manche werden vielleicht sagen, dass die obige Selektionshypothese nichts anderes biete als die alte „Erschöpfungstheorie“, welche zur Erklärung der Immunisierung annahm, dass dem Körper ein zur Wucherung der Pockenbakterien notwendiger Stoff entzogen werde. Man kann das letztere zugeben. Allein bei vorurteilsloser Betrachtung wird man einräumen, dass die neue Hypothese sich zum ersten Male präcise auf den cellular-pathologischen Boden stellt, indem sie anstatt mit unbekannten gelösten chemischen Stoffen mit den lebendigen Kräften der Zellen und der Zellenkörnchen rechnet.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Privatdocenten Dr. Wolffberg meinen herzlichsten Dank auszusprechen für die freundliche Unterstützung, welche er mir bei der Ausführung meiner mikroskopischen Untersuchungen und bei der Fertigstellung dieser Abhandlung angedeihen liess.

---

42) *Leçons de physiologie expérimentale*. I. pag. 243.

## VITA.

Geboren wurde ich, Heinrich Haines, katholischer Confession, Sohn des Kaufmannes Heinrich Haines und Elisabeth geb. Vierkotten, am 8. September 1860 zu Bensberg im Regierungsbezirke Köln.

Meinen ersten Unterricht erhielt ich in der Elementarschule und auf der höhern Bürgerschule meines Heimatsortes, besuchte dann, als im Jahre 1873 meine Eltern ihren Wohnsitz nach Mülheim am Rhein verlegten, das dortige Realgymnasium, welches ich Ostern 1879 mit dem Zeugniß der Reife verliess. Darauf besuchte ich noch 1½ Jahr das Friedrich-Wilhelm-Gymnasium zu Köln, um dort das Gymnasial-Abiturienten-Examen nachzumachen. Im Herbste 1880 bezog ich die Universität Bonn, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Nach bestandenem tentamen physicum besuchte ich zwei Semester die Universität Berlin und kehrte von dort zur Vollendung meiner Studien wieder nach Bonn zurück, wo ich am 30. Juli d. J. das examen rigorosum ablegte.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten :

In Bonn :

Binz, Burger, Clausius, Doutrelepont, Finkler, A. Kekulé, Köster, Kochs, Kruckenberg, von Leydig, von Mosengeil, Nussbaum, Pflüger, Ribbert, Rühle, Rumpf, Saemisch, Schaaffhausen, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, von la Valette St. George, Veit, Walb, Wolffberg.

in Berlin :

Bardeleben, von Frerichs, Fräntzel, Gussrow, Hirsch, Liebreich.

Allen diesen meinen hochverehrten Herren Lehrern spreche ich meinen herzlichsten Dank aus.



14864