

## VI.

# Die Theorie der Schutzimpfung.

Experimentelle Untersuchung.

Von Dr. Paul Grawitz,

Assistenten am pathologischen Institut zu Berlin.

Es stammt die Erfahrung, dass das einmalige Ueberstehen der Pockenkrankheit dem davon betroffenen Individuum auf Jahre und Jahrzehnte hinaus einen Schutz gegen einen erneuten Anfall derselben Seuche gewährt, schon aus den ältesten Zeiten der historischen Ueberlieferung, und sie ist seitdem in unzähligen Fällen bei den grossen Blatternepidemien, die Europa im Laufe der Jahrhunderte heimgesucht haben, bestätigt worden. Zu dieser uralten Kenntniss gesellte sich weit später die zweite Beobachtung, dass diese Schutzkraft nicht nur der Impfung mit dem Pockengifte selbst innewohnt, sondern dass sie auch durch die erfolgreiche Uebertragung der Kuhpockenlymphe (*Vaccina*) auf den Menschen erworben werden kann. Es ist wohl nicht zu viel gesagt, wenn ich behaupte, dass der practische Erfolg, den Jenner mit der Anwendung dieses Gedankens auf die prophylaktische Bekämpfung der Pockenseuche erzielt hat, bislang in der ganzen Heilkunde ohne Gleichen dasteht.

Dennoch ist der innere Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung, zwischen Impfung und Schutz noch immer ein ungelöstes, völlig unverstandenes Problem! Der Streit über die Zulässigkeit einer gesetzlichen Zwangsimpfung hat eine Fluth literarischer Werke und einzelner Parteischriften über uns gebracht, allein es ist keine unter ihnen, welche die Frage der Schutzkraft in ihrem innersten Wesen angreift. Niemand kann heute von sich behaupten, dass er aus principiellen Gründen Anhänger oder Gegner der Schutzimpfung sei, da keine einzige Doctrin existirt, welche über die höchst eigenartige Impfwirkung, über die zeitliche oder dauernde Immunität des durchseuchten Organismus gegen spätere Giftwirkungen gleicher Art eine befriedigende Erklärung beizubringen vermöchte. Alle Schriftsteller beschränken sich, statistische Beobachtungen zu häufen,

und den Kampf des für und wider mit einem Heere schwer controlirbarer Zahlen zur Entscheidung zu bringen. — Das Verständniss für die fragwürdige Wechselwirkung hat auch dadurch nicht sichtbar zugenommen, dass sich die Erfahrung, welche seit Alters an den Pocken gemacht war, auch auf einige andere Affectionen, welche nach der modernen Doctrin derselben nosologischen Gruppe der Infectionskrankheiten angehören, ausdehnen liess. Auch bei Masern, Scharlach und Gelbfieber scheint in der Regel ein und dasselbe Individuum nur ein Mal zu erkranken, allein diese Beobachtungen erleiden vielfache Anfechtungen, und selbst gesetzt, sie seien als erwiesen zu betrachten, so vermehren sie nur die Räthsel, ohne zu ihrer Lösung beizutragen.

Selbst die Entdeckung der Bakterien hat kein Licht in das Dunkel der Immunitätsfrage zu bringen vermocht, wie Virchow im 79. Bande dieses Archivs in ausführlicher Besprechung dargelegt hat, und so hart sein Urtheil klingt, so ist bisher noch nicht widerlegt worden, was er S. 213 sagt: „In Wirklichkeit wissen wir nichts darüber und die Kenntniss der Bakterien hat unser Wissen in dieser Hauptfrage auch nicht im Mindesten gefördert.“

Diesem Nichtwissen gegenüber hat es weder früher noch jetzt an Erklärungsversuchen der höchst merkwürdigen und dunklen Vorgänge gefehlt, so dass theils in der Form blosser Muthmaassungen, theils in bestimmterer Formulirung zu einer Hypothese sowohl die solidare als die humoralpathologische Doctrin in dieser Angelegenheit zum öfteren ihr Votum abgegeben hat. So lehrreich es auch wäre, an einer grösseren Fülle von Autoren hier im Detail ihre Conjecturen zu besprechen, und das oft erstaunliche Missverhältniss zwischen der kleinen Zahl ihrer beigebrachten Beweise und den daraus erhobenen Folgerungen kritisch zu beleuchten, so will ich mich hier auf eine kurze Wiedergabe zweier Theorien beschränken, die mit mannichfachen individuellen Färbungen immer wiederzukehren scheinen, und durch ihr Alter und das Gewicht ihrer Vertreter eine bevorzugte Berücksichtigung verdienen:

Die eine derselben nimmt an, dass im Verlaufe der durch das Impfgift hervorgerufenen Krankheit in dem Organismus ein gewisser übrigens unbekannter Stoff aufgebraucht, zerstört oder unwirksam gemacht werde, dessen Vorhandensein für die Reproduction nicht nur des Vaccine-, sondern auch des Variolagiftes unumgänglich er-

förderlich sei. Seitdem durch Hallier, Zürn und Keber Mikroorganismen als der wirksame Bestandtheil der Pockenlymphe nachgewiesen sind, da ist wohl allgemein die Hypothese so aufgefasst worden, dass ein bestimmter (chemischer) Stoff durch die Vegetation der Impforanismen verbraucht werde, der dann bis zum späteren Eindringen der gleichartigen oder doch nahe verwandten Variolabakterien nicht wieder gebildet sei, und somit verhindere, dass die letzteren in dem Körper in gewohnter Weise eine günstige Stätte ihrer Entwicklung finden. Klebs<sup>1)</sup> bezeichnet diese Theorie sehr treffend als Erschöpfungstheorie, und bekennt sowohl sich selbst als ihren Anhänger, wie er auch aus persönlichen Unterredungen mit Pasteur<sup>2)</sup> die Hinneigung dieses Forschers zu derselben kennen gelernt hat.

Die andere Annahme behauptet im Gegentheil, dass bei der Impfung ein fremder hypothetischer Stoff in Blut und Säfte des Körpers hineingelange, der nach Auffassung älterer Autoren (Eichhorn) eine Art von Sättigung bedingen, nach der neueren Lehre dagegen eine antifermentative Wirkung entfalten soll.

Diese Theorie nennt Klebs die Gegengifttheorie, sie ist ursprünglich entstanden aus den Erfahrungen, die man bei der Vergärung des Traubenzuckers machte, wobei bekanntlich der gebildete Alkohol selbst, sobald er in der Mischung in grösserer Menge vorhanden ist, die weitere Vegetation der Hefezellen vernichtet. Sie hat dann eine neue Stütze gefunden durch die Entdeckungen Baumann's, Brieger's und Salkowski's, welche bei der Eiweissfäulniss Spaltungsproducte nachgewiesen haben, die zum Theil von anerkannter antiseptischer Wirkung sind, wie die Carbolsäure, zum anderen Theil durch Wernich als Antiseptica erkannt und erwiesen worden sind. Sie hat endlich in der Debatte über die Impfbarkeit des Milzbrandcontagiums einen warmen Vertheidiger an Chauveau gefunden, der ihr gegen die Erschöpfungstheorie von Pasteur eifrig das Wort redet. — Eine Beweisführung scheint indessen experimentell weder nach der einen noch der anderen Seite versucht zu sein, so dass die Parteistellung der Autoren lediglich durch Analogieschlüsse und Speculation gewonnen ist, und bei der

<sup>1)</sup> Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmacol. Bd. 13. S. 284.

<sup>2)</sup> Pasteur, Sur la non-récidive de l'affection charbonneuse. Compt. rend. Bd. XC.

Nachfrage nach directer Begründung der Urtheilsspruch Virchow's zu Rechte besteht: Ignoramus!

So lange sich die Forschungen nach dem Problem der Immunität ausschliesslich auf dem Gebiet der Pockenkrankheit bewegen, ist nun die Aussicht auf eine befriedigende Lösung sehr gering, da wir über die specifischen Organismen wenig wissen, und über ihre Einwirkung auf die thierischen Gewebe lediglich auf Wahrscheinlichkeitsschlüsse, die wir von anderen Mykosen entlehnen, angewiesen sind. Aus diesem Grunde ist es als ein sehr erheblicher Fortschritt zu begrüßen, dass wir durch die Experimente von Pasteur und Toussaint in die Lage versetzt sind, die Schutzimpfung an zwei weiteren Krankheiten, die sicher mykotischen Ursprungs sind, an der sogenannten Choléra des poules und dem Milzbrand bestätigt zu finden. Die Entdeckung Pasteur's hat viele Monate die Pariser Akademie der Wissenschaften in Athem erhalten, da seine Angaben häufig mehr verhüllten, als sie klarlegten, und stets die Resultate so in den Vordergrund schoben, dass dabei ein genaues Verständniss für seine Methode zur Unmöglichkeit ward. Ich kann mir kein Urtheil erlauben, ob die Hühnercholera, wie Toussaint will, eine Septhämie ist, ich kann auch nur bedauern, dass Pasteur von allen pathologisch-anatomischen Befunden völlig Abstand nimmt, aber für die Impffrage ist seine grosse Untersuchungsreihe von hoher Bedeutung. Pasteur weist nach, dass die Hühnercholera eine Pilzkrankheit ist, dass die Pilze sich in Nährlösungen züchten lassen, dass sie verschiedene Grade der Malignität besitzen, und dass nach der Einimpfung milder Varietäten und dem Ueberstehen einer schwachen Erkrankung für spätere Infectionen mit der bössartigen Pilzvarietät eine mehr oder weniger vollkommene Immunität erzielt werden kann. — Die Beobachtungen Toussaint's beziehen sich auf den Milzbrand. Durch längeres Erwärmen von Milzbrandblut auf 55° C. glaubt er die Anthraxbacillen zu tödten. Die Impfung mit dem so behandelten Blute ist unwirksam, dagegen bewirkt sie einen gewissen Schutz gegen nachfolgende Infection mit lebensfähigen Anthraxpilzen. Die Angaben erstrecken sich leider auf ein sehr geringes Beobachtungsmaterial, und sind in vielen Beziehungen mit Vorbehalt aufzunehmen, von einer eingehenden Kritik kann ich jedoch hier um so mehr absehen, als mein Bruder, Cand. med. Ernst Grawitz, diese Versuche nachgeprüft hat und

über die Ergebnisse in diesem Archiv berichten wird. Das eine Resultat Toussaint's ist jedenfalls für die Lehre der Schutzimpfung von Wichtigkeit, dass nach Impfung mit Milzbrandblut, dessen Schädlichkeit herabgesetzt oder vernichtet worden ist, eine höhere Widerstandsfähigkeit gegen dasselbe Contagium erzielt werden kann.

Weder Pasteur, noch Toussaint<sup>1)</sup>, noch Chauveau<sup>2)</sup> haben es versucht, auf dieser breiteren Grundlage, welche Vergleiche unter drei total verschiedenen Krankheitsprozessen zulassen würde, eine neue und annehmbare Theorie der Schutzimpfung aufzubauen. Da aus den Publicationen nichts über die hierzu nothwendigsten Fragen ersichtlich ist, da weder gesagt wird, in welcher Art das Impfgift gewirkt, welche Veränderungen es bedingt hat, noch irgend etwas über das Schicksal der später beigebrachten Infectionskeime oder die Reactionen des Organismus gegen dieselben verlautet, so ist für die Theorie aus jenen Arbeiten im Augenblick noch nichts gewonnen, und Klebs hat gewiss vollkommen Recht, wenn er das Resultat jener allerneusten Arbeiten einfach formulirt als: „Steigerung der Widerstandsfähigkeit durch frühere Erkrankung“.

Ich bin entfernt mit diesen Ausführungen, welche nur den Stand der Sachlage darlegen sollen, einen Vorwurf gegen die citirten Autoren zu verbinden, ja, ich möchte geradezu behaupten, dass die kurz berührten Fragen, welche vom theoretischen Standpunkte ganz unerlässlich nothwendig der Beweisführung zu Grunde gelegt werden müssen, an den Mikroorganismen der Cholera und des Milzbrandes überhaupt nicht entschieden werden können. Wenn es bei der Cholera oder Septhämie überhaupt schwierig und bisher noch unmöglich ist, den Kampf der pflanzlichen und thierischen Zellen im Einzelnen zu beobachten, so wird es doch zur Unmöglichkeit sowohl bei dieser Affection, als auch beim Milzbrand die Anfänge der Pilzvegetation, die Dauer derselben, das Keimen einzelner Individuen, den Modus des Unterganges und Aehnliches zu

<sup>1)</sup> Toussaint. De l'immunité pour le charbon, acquise à la suite des inoculations préventives. — Procédé pour la vaccination du mouton et du jeune chien. Compt. rend. de l'Acad. Tom. 91. No. 2 und No. 5.

<sup>2)</sup> Chauveau, Sur la résistance des animaux de l'espèce bovine au sang de rate et sur la préservation de ces animaux par les inoculations préventives. ib. No. 16.

verfolgen, und in allen diesen dunklen Gebieten aus dem Labyrinth der Vermuthungen an das Sonnenlicht einer zweifel- und vorwurfsfreien Beobachtung vorzudringen.

Alle diese Schwierigkeiten lösen sich, die feinsten Einzelheiten werden zu Objecten einer mühelosen mikroskopischen Betrachtung, sobald man anstatt der Bakterien die grossen, in ihren Formen wohl charakterisirten, in ihren physiologischen Eigenschaften ungleich einfacheren, besser gekannten Schimmelpilze wählt. In meiner Bd. 81, S. 361 mitgetheilten experimentellen Untersuchung habe ich nachgewiesen, dass durch systematisch fortgeführte Culturen im Wärmeschrank alle Uebergänge von ganz harmlosen, saprophytischen, im Thierkörper unschädlichen Brodschimmeln bis zu ganz malignen, parasitisch lebenden Varietäten derselben Aspergillusart erhalten werden können. Wegen der Grösse ihrer Sporen hat es keine besondere Schwierigkeiten durch Filtration die Pilze von ihrer Nährlösung zu trennen, und bei der Impfung das eine Mal die ersteren, das andere Mal die letztere in aller Reinheit zu verwenden. An demselben Orte ist ferner gezeigt, dass die Stätte der Auskeimung und des ersten Wachstums das Blut ist, dass die Keimlinge in Capillaren oder anderen Gefässen engen Kalibers stecken bleiben, die Wandungen der Gefässe mit ihren Fäden durchbrechen, und oft ein weitverzweigtes Filzwerk bilden, während die Mutterzellen noch immer von dem nährenden Blutstrom umspült werden<sup>1)</sup>. Der Untergang der Fäden endlich, die Abkapselung ganzer Pilzcolonien, die spätere Heilung durch Narbenbildung sind so klar zu verfolgende Vorgänge, dass aus allen diesen Gründen keine einzige andere Pilzkrankheit besser geeignet ist, als die *Mycosis aspergillina*, die Immunitätsfrage zugleich vom mykologischen und vom pathologischen Gesichtspunkte aus in Angriff zu nehmen.

### Impfversuche.

Alle Impfungen, welche ich mit meinen zur Malignität künstlich herangebildeten Schimmeln angestellt habe, sind in der Form directer Venenjectionen ausgeführt worden. Wie in der oben citirten Abhandlung bemerkt ist, haben selbst die bösartigsten Varie-

<sup>1)</sup> Vergl. auch die Abbildungen in der Dissertation von A. Block. Stettin 1870.

täten nicht die Fähigkeit, vom subcutanen Gewebe aus, oder von der Bauchhöhle her, wo sie sofort mit lebenden thierischen Zellen in Conflict kommen, ohne in irgend einer Form eine Zufuhr von Sauerstoff zu erhalten, energisch zu wuchern, und eine generalisirte Verschimmelung einzuleiten. Bei massenhaftem Einbringen in die Bauchhöhle aber, wobei allerdings Sporen in genügender Menge in die Blutbahn übertreten, fällt jede Controle über die Menge des wirksamen Impfmateri als fort, da man nie vorher beurtheilen kann, wie viele Sporen der Einkapselung anheimfallen, und wie viele für die Resorption übrig bleiben werden.

### 1) Impfung mit sterilisirter Nährlösung.

Injicirt man behufs präventiver Impfung 3—4 Ccm. einer klar filtrirten, von allen Sporen sorgsam befreiten Peptonlösung, auf welcher bei 39° C. bö sartige Schimmel gewachsen sind, in die Blutbahn eines Kaninchens, so ist nicht nur der unmittelbare Effect völlig negativ, es entsteht auch später kein Unwohlsein, keine Fieberbewegung, der Eingriff verläuft ohne alle Symptome. Dasselbe findet statt, wenn die Schimmeldecken durch längeres Digeriren bei 55° C. ihrer Keimkraft beraubt, und alsdann in feinsten Partikeln, welche Pilzfäden und Sporen enthalten, der Nährlösung beigemischt werden. Ich habe diese Modification gewählt, um sicher die Stoffwechselproducte der Pilze, die beim Filtriren etwa an den Fäden haften geblieben sein könnten, mit in die Blutbahn zu bringen, und so dem Verfahren von Toussaint möglichst nahe zu kommen. Nach 3—4 Tagen wurden einzelne Thiere getödtet; es stellte sich heraus, dass in keinem Organ irgend eine auch noch so schwache Reaction eingetreten war; der anatomische Befund wenigstens ergab dafür keinen Anhalt.

Liess ich nun auf eine solche Impfung nach 1, 2, 3, 4 Wochen eine Transfusion maligner Sporen folgen, so war weder eine Verzögerung noch eine Abschwächung der Empfänglichkeit, geschweige denn eine Immunität gegen die Parasiten zu bemerken. Die Thiere starben am dritten oder vierten Tage an allgemeiner Verschimmelung nicht anders als intacte, ungeimpfte Kaninchen. Es bedarf hier nicht der Aufzählung specieller Fälle, da ich weder Ausnahmen noch zweifelhafte Befunde zu verzeichnen habe; ich kann überhaupt constatiren, dass ich in der ganzen Literatur über experimentelle

Infectionen nur sehr selten eine solche zuverlässige Gleichmässigkeit in den Wirkungen finde, wie sie die Schimmelversuche mir bisher geliefert haben, bei denen ein reiner Versuch auch stets ein unzweideutiges Resultat hervorbringt.

Die Verwerthung dieses negativen Ergebnisses werde ich später besprechen, ich will hier nur bemerken, dass mich dasselbe nicht eben überrascht hat, da ich an den Culturapparaten schon die Erfahrung gemacht hatte, dass sich auf derselben Nährlösung nach einander mehrere Ernten von *Aspergillus* erzielen lassen, vorausgesetzt, dass durch genügende Ventilation der Absorption grösserer Ammoniakmengen vorgebeugt wird.

## 2) Impfung mit physiologisch schwächeren Schimmelvarietäten.

In Betreff der Definition des Ausdrucks „physiologische Varietät“ darf ich wohl kurz recapituliren, dass eine jede Stufe in der Wachstums-Fähigkeit, -Energie und -Schnelligkeit, welche der Schimmelpilz durchläuft, bevor er von seinem sauren, kalten und festen Nährboden an eine alkalische, warme Eiweissflüssigkeit accommodirt ist, eine physiologisch schwächere Varietät bezeichnet, und dass ebenso auch jede Stufe zu beurtheilen ist, welche der Pilz von dieser Höhe seiner physiologischen Entwicklung nach abwärts betritt, sei es, dass er durch allzu langes Verweilen auf dem Nährkolben, oder durch Aufbewahren im feuchten Raum, oder durch allzu langes Liegen bei kühler Temperatur dieser Abschwächung oder Degeneration verfallen ist. Ich habe zu den Impfungen sowohl die Repräsentanten der auf- als der absteigenden Reihe in Anwendung gezogen.

Die Mengen der injicirten Sporen waren jedesmal so reichlich, dass von der malignen Art der vierte Theil zur acuten Verschimmelung hingereicht haben würde. Der unmittelbare Eindruck auf die Thiere ist höchst unbedeutend, auch in der Folge habe ich keinerlei Symptome eines wirklichen Krankseins wahrnehmen können. Hätte ich mich hier auf den Augenschein verlassen, so wäre ich zu dem Schluss gekommen, dass die Operation ganz indifferent sei, und dass keine Mittelstufen zwischen den Brodschimmeln und der bösartigen Species für den Thierorganismus existirten. In der That war ich verwundert, als ich zuerst bei einem so geimpften, äusser-



lich ganz muntern Kaninchen, das ich am dritten Tage getödtet hatte, eine nicht unerhebliche parenchymatöse Trübung in den Nieren und der Leber fand. Dieser Befund wiederholte sich indess regelmässig, wenn die Pilze schon einigermaassen an die hohe Temperatur gewöhnt waren, so dass sich deutlich mehrere Stadien unterscheiden liessen, die an der Intensität der Reaction einen Schluss auf den Grad der Malignität gestatteten. In den schwächsten Fällen bestand nur eine albuminöse Trübung, in stärkeren fand sich mehr oder weniger vorgeschrittene Fettmetamorphose. Merkwürdigerweise war diese Veränderung nicht, wie man sie bei septischen Leichen gewöhnlich antrifft, diffus über die Organe verbreitet, sondern sie trat heerdweise auf in Mark und Rinde der Niere bei schwacher Vergrösserung dunkle Flecke bildend, in der Leber jedesmal nur einen Theil eines Acinus einnehmend. Je stärker die Fettmetamorphose vorgerückt war, um so mehr erinnerten die Schimmelheerde an die Bilder der malignen Species, nur mit dem Unterschied, dass hier die Keimfäden fehlten, und keine Nekrose der Zellen mit Tyrosinbildung wie dort eingetreten war. Nur ausnahmsweise — und hier handelte es sich um einen physiologisch unvollkommenen Pilz anderer Gattung<sup>1)</sup> — habe ich ganz kleine Keimschläuche in den trüben Heerden der Leber gefunden, die schon am 4. und 6. Tage zweifellos als abgestorben und in Auflösung begriffen recognoscirt werden konnten. Auch hier war keine Nekrose um den Heerd der ausgekeimten Sporen erfolgt, so dass sich die Reaction der Gewebszellen immer nur in denjenigen Breiten bewegte, die Virchow als Phänomene der Reizung anspricht, während eine Nekrose im Sinne der Cellularpathologie bei den schwächeren Varietäten mehrerer Schimmelarten niemals vorgekommen ist.

Höchst merkwürdig ist dabei das Verhalten der anderen Gewebe<sup>2)</sup>. In denjenigen Fällen nemlich, in denen Nieren und

<sup>1)</sup> Der Pilz war ein rein gezüchteter Milchschnitzpilz (*Oidium lactis*), der zu diesen Versuchen besonders brauchbar war, weil bei ihm kein Uebergang zu ganz malignen Arten vorkam, so dass die Stadien einer abgeschwächten Mykose mit Sicherheit eintraten, ohne dass jemals acute Verschimmelungen, wie bei vorgeschrittener *Aspergillus*cultur, zu befürchten waren.

<sup>2)</sup> Vgl. über diesen Punkt meinen Vortrag „Experimentelles zur Infectionsfrage“. Berliner medicinische Gesellschaft am 23. Februar d. J. Ref. in der Berl. klin. Wochenschr. No. 14.

Leber nur schwach afficirt waren, fehlte an den übrigen Organen jede Spur einer pathologischen Störung; waren diese beiden Prädispositionsstellen dagegen stärker betroffen, oder gar wie in den Fällen mit abortiver Keimung gradezu Sitz einer halb malignen Parasitenwucherung, so fand sich ausserdem eine starke feinkörnige Trübung der Herzmusculatur, und hier und da punktförmige Blutungen im M. ileopsoas, der auch bei den malignen Verschimmelungen ein bevorzugter Sitz der mykotischen Heerde zu sein pflegt. Diejenigen Organe jedoch, welche bei der malignen Mykose vom blossen Auge gar keine Veränderungen erkennen lassen, wie Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark, und diejenigen, welche wie das Gehirn und die Haut bei Veneninjectionen überhaupt frei bleiben, diese alle scheinen gegen die schwächeren Angriffe der parasitischen Zellen vollkommen unempfindlich und immun zu sein.

Ich hatte von jeder dieser Kategorien zwei oder drei Thiere in gleicher Weise geimpft, und, da sie scheinbar alle gesund blieben, willkürlich eines herausgegriffen und getödtet, während die übrigen Thiere (im Ganzen 22) später mit bösartigem *Aspergillus* inficirt wurden. Bei dieser zweiten Injection, die 3—10 Wochen nach der ersten gemacht wurde, nahm ich zwar verschieden starke Dosen, doch habe ich niemals mehr injicirt, als ich nach meiner Schätzung zu einer acuten Verschimmelung für eben ausreichend hielt. In ihren Erfolgen bestätigen diese Versuche eine Erfahrung die von Jenner bis auf Pasteur wieder und wieder ausgesprochen ist, dass bei allzu schwacher Reaction des Organismus gegen das Impfgift die Aussicht auf eine spätere Immunität äusserst gering ist. Kein einziges unter sechs Kaninchen, die mit einer sehr schwachen Pilzart geimpft waren, hat sich später refractär erwiesen, sie sind eben so sicher und eben so schnell verschimmelt, als wenn sie niemals präventiv geimpft worden wären. Die anderen mit halb malignen Varietäten geimpften Thiere dagegen erreichten, selbst wenn sie nicht mit *Aspergillus*, sondern mit *Oidium lactis* geimpft waren, eine solche Immunität, dass sie bei späterer Infection nicht nur am Leben blieben, sondern dass man in deren Folge nur äusserst wenige oder gar keine Spuren von Pilzembolien auffinden konnte.

Practisch erwies sich hierbei die Anwendung des *Oidium lactis* am sichersten. Während nemlich die Uebergangsstufen des Asper-

gillus schwer in der Weise zu treffen sind, dass der Pilz einerseits nicht allzu geringe Organveränderungen verursacht, und dass er andererseits keinen allzu hohen Grad der Bösartigkeit erreicht, da kann man von dem bei 35° C. auf klarer Peptonlösung gewachsenen Milchsimmel zuverlässig darauf rechnen, dass die Thiere keinen Schaden nehmen, und dass dennoch die spätere Infection mit malignem Aspergillus ohne jede Reaction ertragen wird, dass also ein vollkommener Schutz gegen dieselbe gewonnen ist.

Die Bedeutung dieses Resultates werde ich weiter unten würdigen, nachdem ich die für die Theorie unerlässlichen Impfungen mit den malignen Arten selbst beschrieben haben werde.

### 3) Impfung mit malignen Schimmeln.

Es bleibt nunmehr noch übrig, die Schutzimpfung mit geringen Quantitäten der schädlichen Art selbst anzustellen. Dies Verfahren ist natürlich für die Impflinge höchst verhängnissvoll, so lange bis der Experimentator gelernt hat, durch Schätzung eine solche Sporenlösung herzustellen, dass er einerseits eine Erkrankung der Thiere erzielt, andererseits aber die Grenze der unschädlichen Gaben nicht überschreitet. Bei diesem Bestreben bin ich weit unter diejenigen Mengen zurückgegangen, welche ich bis zu meiner ersten Veröffentlichung je als Minimum eingeführt hatte, und ich muss bekennen, dass sich mein Begriff von der Malignität der Schimmel hierbei noch erheblich gesteigert hat. Es ist zwar nicht schwer, acute Todesfälle innerhalb der ersten 5 Tage zu vermeiden, um aber vor späteren Krankheiten und Todesfällen sich zu schützen, welche meist in Folge käsiger Entzündungen der Nierenpapillen noch nach drei Wochen nachhinken, bin ich schliesslich zu solchen Verdünnungen gekommen, dass ich nur noch  $\frac{1}{2}$ —1 Ccm. einer anscheinend wasserklaren Suspension zur Impfung verwende, in welcher bei einer 150fachen Vergrösserung nur 2—4 Sporen, oder noch weniger, in jedem Gesichtsfeld zu finden sind.

Die Thiere befinden sich auch nach dieser Impfung äusserlich anscheinend wohl, so dass nach drei Tagen oft keine Spur von Unbehagen an ihnen zu bemerken ist. Ist die Dosis gut getroffen, und ist das Thier vorher vollkommen gesund und kräftig gewesen, so bleibt das Befinden auch ferner gut; hat man indessen die Verdünnung noch nicht weit genug getrieben, oder leiden Lunge und

Leber schon vorher an Entozoen oder dergleichen, so stellt sich Mattigkeit und Schwäche ein, und man darf vor Ablauf von 4 Wochen nicht an die zweite Infection gehen, da erstens die Prognose noch lange Zeit zweifelhaft bleibt, und da ferner die Unterscheidung der älteren Heerde von etwaigen frischen der zweiten Injection Schwierigkeiten finden würde. Untersucht man nun nach 4—5 Tagen diejenigen unter den Versuchsthiere, welche die Impfung ohne jede merkliche Reaction ertragen haben, die also bei einer blos klinischen Beobachtung ohne Zweifel als „gesund“ bezeichnet werden würden, anatomisch, so stellt sich heraus, dass auch die allerwinzigsten Sporen Mengen regelmässig ihre typischen Erkrankungsheerde setzen. Mir ist kein Fall unter einer grossen Zahl, die bald früher, bald später starb oder getödtet wurde, begegnet, bei dem nicht wenigstens einzelne mit freiem Auge erkennbaren Heerde in den Nieren und eine grössere Zahl mikroskopischer Embolien in der Leber vorgelegen hätten, so dass die diagnostische Sicherheit selbst bei einer noch so geringen Anzahl ausgekeimter Sporen gewiss nichts zu wünschen übrig lässt. Es wird also auf diesem Wege ein schwacher Grad der eigentlichen Schimmelkrankheit herbeigeführt, mykotische Heerderkrankungen, die nur numerisch nicht ausreichen den Organismus in ernste Todesgefahr zu bringen. Nach Ablauf von 4 Wochen oder länger lasse ich die Transfusion mit einer tödtlichen Menge maligner Schimmel nachfolgen. Die für die Theorie hohe Bedeutung der hierbei gewonnenen Resultate macht es mir zur Pflicht, an dieser Stelle specielle Versuchsprotocolle mitzutheilen.

Die erste Reihe wurde an 12 Kaninchen angestellt, welche bei der ersten Infusion, also der „Impfung“ sehr verschiedene Mengen von Sporen erhalten hatten, in der Hoffnung, dass wenigstens einige der Thiere am Leben bleiben würden. Acht von ihnen erlebten den 18. Tag, obgleich sie beinahe alle schwere Symptome von Unbehagen, Mattigkeit, leichte Parese der Hinterbeine etc. darboten. Ich liess — bei dieser Gelegenheit machte ich die oben betonte Erfahrung von der Unzweckmässigkeit des zu frühen Inficirens — bei 7 Thieren am 18. Tage die zweite Injection folgen; das achte Kaninchen blieb zur Controle verschont. Die Menge der malignen Schimmel war überreichlich. Dennoch trat nicht in einem einzigen Falle der Tod in der für acute Verschimmelungen üblichen Frist von  $3\frac{1}{2}$  Tagen ein. Das erste Thier starb nach  $5\frac{1}{2}$  Tagen. Bei der Section ergiebt sich eine umfangreiche Pneumonie beider Lungen, in der keine Pilzfäden zu finden waren. Die Nierenkapseln und Nieren zeigen nichts von dem Bilde der zahllosen weisslichen Schimmelheerde, sie enthielten einzelne ältere linsengrosse Knoten mit centralem

Zerfall, alten abgestorbenen Pilzresten und fibröser Umgebung. Die Leber war übersät mit rein weissen, älteren, zweifellos abgestorbenen Pilzheerden. Weder im Darm noch in den Muskeln war irgendwo eine frische Eruption zu bemerken.

Drei fernere Thiere starben am 10. und 12. Tage nach der zweiten Injection. Sie boten eine grosse Uebereinstimmung der Befunde dar, indem sie alle sehr reichlich grosse alte Pilzheerde und käsige Phthisis der Nierenpapille aufwiesen, welche unzweifelhaft den Tod bedingt hatte. Hier war es nun schwer, zu entscheiden, ob man Reste der ersten Impfung oder Resultate der zweiten Infection vor sich hatte. Zum Glück ereignete es sich, dass am nehmlichen Tage das Controlthier verendete, das nur bei der ersten „Impfung“ betheiligt war. Auch dieses hatte dieselben schweren Organerkrankungen, dieselben grösseren Leberheerde und Nierenknoten mit käsiger Ulceration der Markssubstanz wie die doppelt inficirten Thiere, so dass hierdurch die Vermuthung bei mir an Boden gewann, dass in der That gegen die wiederholte sehr reichliche Infection eine Immunität eingetreten sei.

Das fünfte Thier, das eine geradezu enorme Sporenmenge (5 Ccm.) erhalten hatte, starb am 22. Tage, Mitte December an einer doppelseitigen Pneumonie. In den Nieren fanden sich kleine weisse fibröse Narben, zwei kleine Käseknötchen. Die Leber, der Darm und die Muskeln waren völlig frei.

Die beiden letzten Kaninchen, deren eins bei der Infection 1 Ccm., deren anderes die sehr starke Dosis von 4 Ccm. erhalten hatte, blieben gesund.

Aus dieser Reihe erhellt, dass von den geimpften 7 Kaninchen bei späterer Infection mit grossen Dosen maligner Schimmel nicht ein einziges an acuter Verschimmelung gestorben ist, dass die zweite Injection überhaupt keine Heerderkrankungen erzeugt hat, welche als solche von den alten Knötchen der etwas zu starken „Impfung“ gesondert zu erkennen wären.

Bei der nächsten Reihe impfte ich 10 Kaninchen, die Menge war mir zwar sehr klein erschienen, aber ich verlor dennoch 4 Thiere am 6., 9., 9. und 22. Tage, alle an charakteristischer *Mycosis aspergillina*.

Ich wartete nun bis zum 29. Tage, wo ich den 6 überlebenden, wenigleich theilweise kränkelnden Thieren, noch die beiden Ueberlebenden der ersten Versuchsreihe, die jetzt also zum dritten Male injicirt worden, hinzufügte. Alle Thiere erhielten grosse aber gleiche Mengen derselben malignen Sporen, mit denen 4 Wochen früher die 10 Kaninchen geimpft worden waren; ein bisher intactes Controlthier wurde in gleicher Art inficirt. — Am 3. Tage erlag das Controlthier seiner acuten foudroyanten Mycose. Bis zum 10. Tage war unter den anderen kein Erkrankungsfall zu verzeichnen. An diesem Tage starb ein schwächliches Kaninchen, das schon zum dritten Mal gebraucht war, an Erkältungspneumonie, was bei der andauernd herrschenden kalten Witterung in unsern Ställen mehrfach vorkam. Die Section zeigte katarrhalische Pneumonie in der rechten, einzelne tuberkelähnliche Knötchen der linken Lunge. Keine Spur frischer oder subacuter Pilzheerde, weder in den Nieren noch in der Leber; in der linken Niere eine alte, strahlige, tiefe Narbe, wie von einem ausgeheilten Infarct herrührend, rechts eine compensatorische

Hypertrophie und kleinste, fibröse Oberflächennarben, wie man sie bei Syphilis an Menschen vorfindet. In der Leber kleinste weisse Heerde von atrophischem Parenchym mit Resten einer Fettmetamorphose. Die übrigen Organe frei.

Da alle anderen Versuchsthiere keine üblen Folgen darzubieten schienen, so tödtete ich nach einander noch drei der schwächlichsten Exemplare am 12., 19. und 21. Tage nach der eigentlichen Infection. Der Befund war durchaus übereinstimmend; lediglich alte, gänzlich abgelaufene, theils käsige, theils fibröse Nierentuberkel, alte submillare Knötchen der Lunge und ebenfalls alte, pilzfreie submillare Fettmetamorphosen der Leber. Die anderen Organe normal.

Von den übrigen vier Thieren ist das eine später nochmals mit negativem Erfolge infectirt worden, sie sind jetzt ( $2\frac{1}{2}$  Monat) noch am Leben.

Hierauf folgte eine Reihe von 8, dann von 5 Kaninchen, sowie mehrere Einzelversuche, sämmtlich unter Controle der Malignität. Bei kleiner Impfmenge starben von diesen nur zwei schwächliche, junge Thiere an der „Impfung“, die obenein von massenhaften Entozoen in Leber, Peritoneum und Lunge heimgesucht waren. Die spätere Infection, so massenhaft sie auch war, hat nicht ein einziges Opfer gefordert!

Das Resultat ist also, dass nach einmaliger, erfolgreicher Impfung später selbst bei Einführung collossaler Mengen maligner Sporen nicht ein einziger mykotischer Heerd entstanden ist. Es ist nicht nur eine Abschwächung der Pilzkrankheit, wie etwa bei den Pocken, oder der Hühnercholera, oder dem Milzbrand, durch die Impfung erreicht worden, sondern eine gradezu absolute Immunität. Der Erfolg geht in der That weit über dasjenige Maass von Schutzkraft hinaus, das selbst von den kühnsten Enthusiasten für die Schutzpockenimpfung behauptet oder gehofft worden ist, er ist von einer Untrüglichkeit, die an mathematische oder physikalische Berechnungen erinnert, und eben deshalb eignet sich auch keine andere impfbare Krankheit so gut zur Beurtheilung des inneren Zusammenhanges zwischen Impfung und Immunität, als diese, wie ich in Folgendem zu zeigen hoffe.

Zuvörderst werde ich untersuchen, ob eine der beiden bekannten und oben aufgeführten humoralpathologischen Theorien sich hier den klaren Thatsachen gegenüber bewährt, und ob die humorale Doctrin überhaupt im Stande ist, eine befriedigende Erklärung zu liefern. — Die Ernährungsflüssigkeit für die Schimmelsporen ist das Blut, wie ich bereits früher nachgewiesen habe, in dem Blute müssten sich also auch in erster Linie nach der Impfung diejenigen Veränderungen darstellen, welche nach der humoralen Theorie als die Ursache der späteren Widerstandsfähigkeit gelten

sollen. Betrachtet man nun das Blut einfach als Nährflüssigkeit also vom rein humoralen Standpunkt aus, so soll nach der ersten Annahme in dem Blute des geimpften und widerstandsfähig gewordenen Individuums ein hypothetisches Etwas, wahrscheinlich ein chemischer Stoff, verbraucht sein, dessen der infectiöse Pilz zu seiner Vegetation nicht entrathen kann. Demzufolge finden später eingeführte Sporen einen erschöpften, also für ihre Keimung unfruchtbar gewordenen Nährboden vor. Gegen diese Erklärung spricht 1) die Erfahrung, dass der Organismus diejenigen Stoffe, welche am lebhaftesten verbraucht werden, auch am schnellsten zu ersetzen bestrebt ist. Wenn man dies Gesetz nicht anerkennen will, so ist es doch ganz unbegreiflich, dass der Stoff das eine Mal (acute Verschimmelung) ausreichen sollte viele tausende von Schimmelhäufchen zu ernähren, während er bei der „Impfung“ durch eine winzige Menge so vollständig consumirt würde, dass später nie eine einzige Spore noch einen genügenden Antheil vorfände. 2) Bekanntlich unterscheiden sich die Schimmel von den Spaltpilzen gerade dadurch, dass sie nicht, wie diese, in den Nährmedien Spaltungen bewirken, sondern denjenigen Theil, der nicht direct assimiliert wird, in seiner Zusammensetzung intact lassen. Nimmt man von einem Fruchtsaft die Schimmeldecke ab, so ist der übrig bleibende klare Bestandtheil an Farbe und Geschmack unverändert, eine Peptonlösung bleibt auch trotz der Schimmelwucherung auf ihrer Oberfläche eine Peptonlösung, es wird nicht ein specieller Stoff vor dem anderen verzehrt, so dass die Mischung zuerst an dem einen, dann an einem anderen chemischen Körper verarmte, wie man bei Bakterienkulturen so oft beobachten kann. 3) Lehren die Schimmelzüchtungen, dass zur Ernährung der Pilze bei Zufuhr von Sauerstoff eine diluirte Eiweiss- oder Peptonlösung allein hinreicht, die üppigsten Vegetationen zu erzielen, und Niemand wird doch behaupten wollen, dass jemals das Blut an diesen Stoffen erschöpft werden könnte.

Die zweite Theorie, dass ähnlich der Alkoholbildung bei der Gährung und der Phenolbildung bei der Fäulniss durch die Lebensvorgänge der Fadenpilze eine Substanz entstehen könnte, welche eine der specifischen Pilzentwicklung schädliche Wirkung besitzen sollte, ist schon deshalb höchst unwahrscheinlich, weil dergleichen ausser der Ammoniakspaltung nicht existirt. Es müsste andern-

falls doch ebenso wie bei der Hefe und den Bakterien dieser Körper in dem Culturapparat nachzuweisen sein. 2) Zugegeben aber, die Schimmel vermöchten analog den Beobachtungen an *Mucor racemosus* bei behinderter Sauerstoffzufuhr Zersetzungen einzuleiten, zu denen sie bei üppiger Vegetation im offenen Kolben nicht fähig wären, so darf man nicht vergessen, dass Alkohol und Phenol erst in einem späten Stadium der Zersetzung, wenn der grössere Theil des Nährmaterials bereits verbraucht ist, antifermentativ wirken, dass also so kleine Mengen, wie bei der Keimung an einigen hundert eingepflichten Sporen vorausgesetzt werden könnten, gar nicht in's Gewicht fallen würden. 3) aber, und das ist z. B. bei der Ammoniakbildung der Schimmel zu berücksichtigen, steht die Vorstellung, dass der Organismus fremde, ihm nicht zugehörige Stoffe in löslicher Form beliebig lange Zeit im Blutstrom festhalte, ohne sie auszuschcheiden, so ausserhalb aller unserer Erfahrungen, dass man sie in der That nur als absurd bezeichnen kann<sup>1)</sup>.

Diese Widerlegung würde indessen nur für die beiden speciell angezogenen Hypothesen eine Beweiskraft besitzen, und da die Interpreten bekanntlich Unerschöpfliches in Conjecturen über Säfteverderbniss leisten, so würde morgen eine neue Modification zu einer neuen Abwehr nöthigen, wenn es nicht gelänge, die humorale Theorie hier im Princip aus dem Felde zu schlagen. Diese radicale Vernichtung liegt meiner Meinung nach in dem Nachweise, dass das Blut als Nährflüssigkeit für maligne Pilze durchaus nicht durch die Impfung des Thieres an Nährwerth für dieselben Organismen Einbusse erleidet. Aus der Reihe der immun gewordenen Kaninchen, welche unbeschadet die Einführung colossaler Sporenmassen ausgehalten hatten, habe ich mehrere Thiere durch Carotideneröffnung getödtet: Das Blut wurde in einer sauberen erwärmten Schale aufgefangen, sofort in reine Kolben vertheilt, mit *Aspergillus* besät, und unverzüglich in den Wärmeschränk offen hingestellt. Schon nach 24 Stunden waren regelmässig dünne Schimmeldecken mit blossem Auge erkennbar, nach weiteren 24 Stunden trat Fruc-

<sup>1)</sup> In diesem Sinne spricht sich im 78. Bd. dieses Archivs S. 83 auch Wernich aus, der sonst ein rühriger Vertheidiger der Gegengifttheorie ist; seine Analogien mit dem Lyssagifte und der Abnahme des Pockenschutzes treffen schon deswegen nicht zu, weil jene „Gifte“ doch nicht einmal wahrscheinlichweise lösliche chemische Substanzen sind.



tification ein, die Fäulniss blieb während der ganzen Dauer der Culturen (8 Tage) vollständig aus, und das Blut blieb geruchlos. Die Vegetation zeigte sich gleich üppig, ob mehr das Serum oder das Gerinnsel als Nährboden dienten, was sich bei schräger Aufstellung der Kolben leicht getrennt beobachten lässt; in keinem Theile fehlt es für das Wachsthum an einem mysteriösen Etwas, noch ist ein solches antifermentatives Etwas hinzugekommen. — Wie man sich also auch das Blut alterirt denken mag, das Eine ist einleuchtend, dass eine Entmischung, eine *Decompositio*, oder *Dyskrasia*, oder ein *Acrimonium* nicht vorhanden ist, dass das Blut also nicht als Flüssigkeit im humoralen Sinne, sondern nur als lebendes Gewebe in seinen Wechselbeziehungen zu anderen Geweben, also im cellularen Sinne ein anderes geworden sein kann.

An diesen Nachweis schliesst sich nun mit Nothwendigkeit die Frage an: Ist etwa an dem Blut als Gewebe, an seinen Zellen irgend eine Veränderung nachzuweisen, die beim normalen Blute nicht vorhanden, erst nach der Pilzimpfung in die Erscheinung tritt? Ich habe dieser Frage eine eingehende und oft wiederholte Untersuchung nach den besten Methoden der Blutfärbung gewidmet, allein ohne bemerkenswerthe positive Resultate. Nach der Impfung stellt sich regelmässig eine meist schwache, manchmal allerdings recht starke Leukocytose<sup>1)</sup> ein, welche nach 8 Tagen in der Regel gänzlich verschwindet. Da die Zahl der eingeführten Sporen eine so geringe ist, so ist es mir niemals begegnet, dass ich in diesen Fällen in den Blutproben Sporen angetroffen hätte, die sich bei Doppelfärbung mit Eosin und Hämatoxylin roth tingiren, und also mit den blauen Kernen der farblosen Zellen nicht verwechselt werden können. Die farblosen Blutkörper selbst sind auch nicht vom Normalen verschieden; man findet die Vermehrung gleichförmig auf die grossen, einkernigen lymphoiden, und auf die vielkernigen Zellen vertheilt. Die rothen Blutkörper sind intact. Ist nach der

<sup>1)</sup> Ich habe einen Fall beobachtet, in dem das Blut vor der Impfung normal war, nach derselben starke Leukocytose zeigte, die 3 Wochen anhielt, und sich nach der Infection, die übrigens absolute Immunität ergab, bis zu einem Verhältniss von etwa 6:1 bis zum Tode steigerte. Die Milz war dabei ganz klein, das Knochenmark von gewöhnlicher graurother Farbe.

Impfung das normale Verhältniss wieder eingetreten, so pflegt durch die auch noch so massenhafte Infection zum zweiten Male keine Reaction der blutbildenden Gewebe zu erfolgen, die Leukocytose bleibt aus, der Befund ist negativ. In diesen Fällen ist es mir nun oft geglückt, am ersten und zweiten Tage nach der Infection Sporen in den Blutproben anzutreffen, allein dieselben waren niemals in farblose Blutkörperchen eingeschlossen, sondern lagen meist etwas aufgequollen in dem freien Raum zwischen den zelligen Elementen.

Es geht also aus den Befunden hervor, dass bei der ersten Pilzinvasion eine Leukocytose, d. h. eine Reaction, erfolgt, die beim wiederholten Angriff der Pflanzenzellen ausbleibt, dass aber die Blutzellen nicht etwa dadurch die Keimkraft der Sporen vernichten, dass sie dieselben in ihr Protoplasma aufnehmen, und sie geradezu ersticken.

Im Einklang hiermit finde ich die Beobachtungen, welche Pinjcus<sup>1)</sup> an Präparaten nach der ersten und zweiten Impfung mit Vaccine erhalten hat. Bei den Objecten der ersten Vaccination sah er eine heftige Reaction im Rete Malpighi, eine Nekrose um die Impfstellen und Mikrokokkenwucherung in den veränderten Schichten der Epidermis entstehen. Bei der zweiten Impfung verlief die reactive Entzündung ohne Necrose, also weit milder, die Heilung durch interstitielle Zellenwucherung blieb in ihrem Ablauf ungestört. Mikroparasiten gelangten nicht zur Erscheinung. Obwohl ich die Deutung der mikroskopischen Bilder und die Schlussfolgerungen, die Pinjcus daraus zieht, nicht ganz acceptiren möchte, wie schon aus meiner Darstellung hervorgeht, so kann ich doch die Richtigkeit seiner thatsächlichen Angaben nur bestätigen, da der Herr Autor so freundlich war, mir seine Präparate zur Begutachtung vorzulegen.

Die nächste Frage wäre nun dahin zu richten, ob an den Organzellen nach der Impfung anatomisch erkennbare Alterationen auftreten? Diese Frage ist stricte zu verneinen. Die mikroskopische Untersuchung lässt hier total im Stich, und alles weist darauf hin, dass die Erklärung im Bereich der Physiologie gesucht werden muss.

Wie auf Seite 95 angegeben ist, giebt es unter den Organen des thierischen Organismus physiologische Abstufungen derart, dass

<sup>1)</sup> Sitzungsber. der Berl. med. Gesellschaft 18. Februar 1880.

zunächst einige unter ihnen einen exceptionell hohen Grad der Empfänglichkeit für die Pilzansiedelung besitzen, wie Leber und Nieren, welche stets bevorzugte Lieblingssitze der Eruption bilden. Es folgen dann Darm, Muskelgewebe, Herz und Magen, die seltener betroffen werden, aber denn doch mit blossem Auge sichtbare Heerde enthalten. In dritter Ordnung kommen Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark, welche nur mikroskopische Fäden und Schimmelvegetationen zeigen, während endlich Gehirn und Lungen nur dann merklich ergriffen sind, wenn beim Injiciren gröbere Partikel, Fruchtträgerköpfe und dergl. den Boden durch kleinste Capillarembolien für die Sporen vorbereitet haben. Bei der gleichen Nährflüssigkeit also ist das eine Gewebe in hohem Grade vulnerabel, ein anderes immun. Der Unterschied kann also in der Energie liegen, mit der jede der beiden Zellenarten die Nährstoffe des Blutes assimiliert, oder wie die Sprache der Cellularpathologie lautet: „anzieht“.

Die Pathologie ist reich an Beweisen für die Richtigkeit dieser Vorstellung. Das Gehirn hat ein so hervorragendes Sauerstoffbedürfniss, dass eine Absperrung nur einer Carotis oft von Ohnmacht begleitet wird, während der totale Abschluss arteriellen Blutes beinahe momentan die Gehirnthätigkeit vernichtet.

Als schroffsten Gegensatz in Bezug auf Ernährungsenergie erwähne ich die Nieren, denen man eine halbe Stunde lang die einzige Arterie abklemmen kann, ohne in der Folge irgend erhebliche Ernährungsstörungen wahrzunehmen; erst später treten dann Reactionen der Epithelien ein (parenchymatöse Trübung) und erst, wenn man die Ligatur  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden liegen lässt, hat man eine directe Necrose zu erwarten<sup>1)</sup>. Zwischen diesen Extremen bilden die andern Gewebe Mittelstufen, und es hat sich gezeigt, dass bei Pilzen von ganz schwacher physiologischer Varietät, deren Assimilationsvermögen den Nährbedingungen der Blutbahn noch sehr unvollkommen angepasst ist, immer zuerst und ausschliesslich die widerstandslosen, d. h. sich wenig energisch ernährenden Gewebe im Kampf um die gemeinsame Nährflüssigkeit unterliegen. Wird der Pilz besser accomodirt, nimmt seine Fähigkeit dem Blut Nahrung und Sauerstoff zu entziehen zu, so greift er auf die nächst höhere Gewebsgruppe,

<sup>1)</sup> Vergl. hierüber die Abhandlung von mir und O. Israel. Bd. 77.

auf die Muskeln über. Diese werden trübe, enthalten Blutungen, während die Epithelien noch stärker leiden, und der Verfettung anheimfallen. Nimmt man endlich sehr gut angepasste Parasiten, so wuchern die Pilze in den lymphatischen Apparaten relativ schwach, in den Muskeln stärker und in denjenigen Organen, die schon gegen die schwachen Varietäten unterlegen sind, am allerüppigsten.

Was geschieht nun bei der Impfung? Es tritt ein Kampf ums Dasein ein zwischen den parasitären Sporen und den thierischen Gewebszellen. Aus diesem Kampf, der allerdings die Organe entweder in heftige Entzündungsreaction versetzen muss, wie bei den halbmaligen Arten, oder direct die Schimmelnekrose hervorrufen muss, wie bei Inoculation völlig maligner Varietäten, wenn anders er wirksam sein soll, gehen die thierischen Zellen als Sieger hervor, da sie im ersten Falle an Energie stärker, im zweiten an Zahl dem kleinen Häuflein der eingepfunden Sporen gegenüber in unverhältnissmässiger Uebermacht sind. Dieser Kampf bewirkt für die Gewebe dasselbe, was bei den Pflanzenzellen durch eine Cultur erzeugt wird, in welcher die Pilze gegen die hohe Temperatur und die concurrirenden Bakterien widerstandsfähiger werden, er erhöht die Lebensenergie der Thierzellen gegen die Parasiten.

Ich glaube nach den erfolgreichen Schimmelculturen, durch welche ich die Zunahme in der Wachstumsenergie für die Pilze Schritt für Schritt unzweideutig erwiesen habe, hier auf keinen principiellen Widerspruch zu stossen, wenn ich dasselbe, was ich damals für den einen Concurrenten festgestellt habe, nun auch für den andern in Anspruch nehme. Dass in dem ersten Falle mehr Generationen der Züchtung nothwendig sind, als im zweiten, ist ja leicht zu verstehen, da die Organzellen in hohem Grade dem Nährboden bereits angepasst sind, und es nur eine Erhöhung etwa um eine Generationsstufe bedarf, damit sie die Schimmelsporen wieder überflügeln. Ich behaupte daher: Die Immunität nach präventiver Impfung entsteht durch Anpassung der Gewebszellen an das energische Assimilationsvermögen der Pilze, und ihre Dauerhaftigkeit auf Monate und Jahre hinaus beruht auf Vererbung dieser höheren physiologischen Ernährungsenergie von einer Zellengeneration auf die andere.

Bevor ich darauf eingehe, diese Theorie an der Pockenimpfung auf die Probe zu stellen, will ich sie kurz vergleichen mit den Endergebnissen, auf welche die Infectionslehre von Nägeli hinausläuft. Nach Nägeli gehört eine anomale Beschaffenheit der Säfte dazu, damit die Pilze überhaupt im Thierkörper Boden fassen, nach meiner Auffassung bedarf es bei einer gewissen Höhe in der Wachstumsenergie der Pilze keiner andern Prädisposition, als derjenigen, welche bei einzelnen Geweben in einer besonders schwachen Ernährungsenergie besteht, also einer solchen, die wir mit Recht als normal bezeichnen. Nach Nägeli wird die Immunität nach der Impfung bedingt durch eine Rückkehr des abnormen Zellenchemismus zur Norm, nach mir handelt es sich um eine Anpassung schwächerer Zellen an stärkere Ernährungsenergie, um die Umzüchtung normaler Gewebe zu physiologisch abnorm kräftigen Parenchymenten.

Bei dem hohen Ansehen, dessen sich das Werk Nägeli's über die niederen Pilze und deren Beziehungen zu Infectionskrankheiten und Gesundheitspflege allseitig erfreut, glaube ich, diese Differenz in der Grundanschauung vom parasitischen Leben nicht mit Stillschweigen übergehen zu dürfen. Aus jedem einzigen meiner Versuche geht hervor, dass es keiner besonderen krankhaften Disposition bedarf, damit parasitäre Pilze im Thierorganismus gedeihlichen Boden finden, und aus den erfolgreichen Impfungen ist doch ohne Zweifel die Schlussfolgerung erlaubt, dass die Widerstandsfähigkeit des immun gewordenen Körpers und seiner Gewebe sich unzweideutig über das Niveau des Normalen erhoben hat.

Wenden wir nunmehr diese Theorie auf andere Infectionskrankheiten an, so lassen sich ihr die Erfahrungen ohne jeden Zwang unterordnen. Sofern es sich um die Aufnahme rein chemischer Zersetzungsproducte, sogenannter putrider Infectionsstoffe in die Säftemasse handelt, welche wie andere chemische Gifte wirken, da wird man eine Accomodation der Gewebe natürlich nur in demselben beschränkten Maasse erwarten dürfen, wie bei länger fortgesetztem Gebrauch anderer differenten chemischer Mittel, wie Arsenik, Morphinum und ähnlicher Substanzen.

Bei den mykotischen Processen hängt der Erfolg der Impfung ab 1) von der Intensität und Dauer, mit welcher die Pilze das erste Mal eingewirkt haben, und 2) von dem Grade der Malignität, welchen diejenigen Pilzindividuen, die die spätere Infection vermitteln,

schon vorher auf anderm Nährboden erworben hatten, bevor sie in den Kampf gegen die lebenden Gewebszellen eintraten. — In Bezug auf diese Punkte lässt sich eine genaue Parallele zwischen der Umzüchtung der thierischen und der pflanzlichen Zellen ziehen. In den Culturapparaten zeigt sich nemlich im Allgemeinen ein rasches Fortschreiten in der Acclimatisation der Schimmel; jede Generation, die einmal auf alkalischer Lösung einen gewissen Temperaturgrad überwunden und hierbei die Bakterien überwuchert hat, ist in der nächsten Generation vollständig gegen diese Factoren gekräftigt. Trotzdem giebt es aber nicht so selten Ausnahmen. Sind zum Beispiel die gewöhnlichen Fäulniskeime entweder in zu grosser Anzahl vorhanden, oder treten Bakterien in die Concurrrenz ein, die ihrerseits auch bereits acclimatisirt waren, so werden die Schimmel dennoch unterdrückt, weil ihre Wachstumsenergie gegen diese besonders erschwerenden Kampfesbedingungen nicht Stand halten kann.

Ganz analog ergiebt die Krankheitsbeobachtung, dass zwar in der Regel ein Individuum, welches die Vaccinekrankheit oder Masern, Scharlach, Gelbfieber (?) überstanden hat, sich gegen fernere Attacken derselben Infectionskrankheit refractär verhält, allein es giebt Ausnahmen. Wenn die Impfung allzu geringe Reactionen verursacht hat, oder wenn die erste Masern- oder Scharlachaffection sehr gelinde gewesen, so ist nicht mit grosser Zuversicht auf eine Immunität zu rechnen, zumal, wenn später eine sehr heftige Pocken-, Masern- oder Scharlachepidemie eintritt, bei der wir nach der Theorie des *Contagium vivum* annehmen müssen, dass die Krankheitskeime sehr maligne, d. h. sehr gut accommodirte Mikroorganismen sind. Die S. 96 besprochenen Erfolge der Impfungen mit halb-malignen oder mit nahezu malignen Schimmeln illustriren auf's Vollkommenste alle diese Modalitäten. — Um ein anderes Beispiel zu wählen, so ist nicht zu leugnen, dass bei Anatomen und Anatomiedienern, welche sehr häufig schwächere septische Infectionen durchgemacht haben, schliesslich ein hoher Grad von Immunität sich ausbildet; nichtsdestoweniger wäre es unverantwortlich, auf diese erworbene Disposition als einen zuverlässigen Talisman zu rechnen. Nicht ganz wenige traurige Fälle beweisen, dass hier Ausnahmen bestehen, und namentlich, dass die noch nicht abgekühlten Leichen nach septischen Krankheiten Organismen bergen, die selbst einem leidlich accommodirten Körper verhängnissvoll werden können.

Auch die Versuche Pasteur's<sup>1)</sup> über Hühnercholera sprechen in demselben Sinne, und noch mehr die Versuche Chauveau's<sup>2)</sup> welcher Schafen, die gegen Inoculation kleiner Mengen Milzbrandblut widerstandsfähig gemacht waren, grosse Mengen bacillenhaltigen Blutes beibrachte, und dadurch regelmässig die angezüchtete Immunität wieder zu Schanden machte.

Von der Cholera asiatica ist bekannt, dass ein Schutz gegen sie kaum erworben werden kann, — doch wohl deshalb, weil die Infectionsorganismen, wenn es wirklich Pilze sind, eine so enorme Malignität besitzen, dass eine dauernde Accomodation der Gewebe an einen so extremen Grad von Wachstumsenergie nicht zu erreichen ist. — Wenn unsere Kenntnisse von der Natur der parasitären Processe erst weiter vorgeschritten sein werden, so wird sich die Zahl der prägnanten Beispiele gewiss noch vermehren lassen; für jetzt nehme ich Abstand, noch mehr Einzelheiten zur Discussion zu stellen.

Die Vererbung der höheren Widerstandsfähigkeit der Gewebszellen innerhalb desselben Individuums kann durch Thierexperimente eben nur wahrscheinlich gemacht werden. Da wir wissen<sup>3)</sup>, dass die einzelnen Zellen, die ganzen Gewebe und am Ende der ganze Körper dauernd Einbusse und Zuwachs erfährt, und so einem steten Wechsel unterworfen ist, so müssen wir annehmen, wenn noch nach Jahr und Tag jener abnorm hohe Grad der Lebensenergie der Gewebe besteht, der durch die Impfung zuerst hervorgerufen ist, dass diese erworbene Eigenschaft auf die Nachkommen jener im Kampf geprüften Zellen durch Vererbung übertragen ist. Der Gedanke liegt hier nahe, ob die Vererbung sich etwa auch auf die Nachkommen der geimpften Individuen erstreckt, und es liesse sich bei sorgfältiger Bearbeitung der Statistik vielleicht mancher Anhaltspunkt dafür finden. Es ist wohl denkbar, dass die Pocken-seuche, die im Mittelalter die furchtbarsten Verheerungen unter den Menschen anrichtete, nicht allein durch die erst spät eingeführte

<sup>1)</sup> Pasteur, Vorträge über die Choléra des poules, welche sich durch viele Sitzungen der Acad. des sciences hindurchziehen und in den Comptes rendus Bd. XC. vom 13. Sept., 27. Sept., 26. Oct. nachzusehen sind.

<sup>2)</sup> Chauveau, Des causes, qui peuvent faire varier les résultats de l'inoculation charbonneuse etc. ib. p. 1526.

<sup>3)</sup> Vgl. Virchow, Cellularpathologie.

Impfung der einzelnen Individuen an Intensität verloren hat, sondern dass ihre Gewalt zum nicht geringen Antheil an der durch viele Geschlechter nach einander erfolgten Durchseuchung mit dem echten Variolagifte bereits gebrochen ist.

Für diese Annahme einer durch langdauernde Vererbung erworbenen Widerstandsfähigkeit lässt sich ein gewiss beherzigungswerthes Beispiel anführen, das unglückliche Schicksal der unlängst hier weilenden, aus 8 Personen bestehenden Eskimotruppe. In Folge, oder wenigstens im unmittelbaren Anschluss an eine Vaccination mit gewöhnlicher Pockenlymphe gingen zuerst in Deutschland zwei Frauen und ein Kind unter den Symptomen einer acuten Infectionskrankheit zu Grunde. Als darauf in Paris der übrige Theil der Truppe auf Municipalbefehl vaccinirt ward, starben in kurzer Aufeinanderfolge die 3 Männer, 1 Frau und 1 Kind ebenfalls unter gleichen Erscheinungen, die von Pariser Aerzten als schwere Pocken-erkrankung aufgefasst worden ist. Es ist zwar nicht auszuschliessen, dass hier eine individuell abnorm geringe Widerstandsfähigkeit vorliegen mag, es ist aber andererseits wohl zu bedenken, dass in unsern Culturländern schon Väter und Vorfahren durch die Seuche selbst und durch künstliche Impfung im Kampf um's Dasein gegen das Pockencontagium gestählt sind, während auf den Schneefeldern von Labrador noch heute ein Naturvolk lebt, das unvorbereitet und ungeübt im Erhaltungskampfe gegen parasitäre Organismus unterliegen kann, selbst wenn die Krankheitserreger in einer Varietät gegen sie eindringen, welche bei uns mit Sicherheit und ungefährdet selbst von Säuglingen siegreich überwunden wird.

---