

(Veröffentlicht mit Unterstützung seitens der *Rask-Ørsted-Stiftung*
in Kopenhagen.)

Mikroskopische Studien über Vaccine und Variola.

Von

Prof. S. T. Sørensen und E. Sørensen.

ehem. Direktor des Blegdam-Hospitals cand. med.
in Kopenhagen.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juli 1925.)

Die Impfungen an den Kaninchen geschahen mit gewöhnlicher Vaccine vom hiesigen Vaccineinstitut, während zu den daselbst geimpften Kälbern Vaccine aus besonders gut entwickelten Pusteln angewandt war. Frühere Kulturversuche hatten ergeben, daß die im Laboratorium des Blegdamhospitals im Eisschrank aufbewahrte Vaccine durchgehends keimfrei genannt werden konnte, indem nur mitunter grobe Stäbchen und feinste Körnchen in den Kulturen getroffen wurden, von welchen die ersteren eine Laboratoriumsinfektion darstellten, indem sie auch bei anderen Kulturversuchen, z. B. bei Diphtherie, gesehen wurden, während die feinen Körnchen unkultivierbar waren und möglicherweise nur Ausfällungen darstellten. Sonst wurde in alter und älterer Vaccine nichts Pathologisches getroffen, in $4\frac{1}{2}$ Monate und ein wenig älterer Vaccine ein einziges Mal Streptokokken und einmal gewöhnliche Kokken entdeckt; letztere stellten wahrscheinlich nur eine zufällige Beimischung dar.

Hornhautimpfungen wurden an 28 Kaninchen, gewöhnlich gleichzeitig an beiden, mitunter erst an dem einen, nachher an dem andern Auge gemacht. Die Vaccine war 3—9 Monate, einmal nur einen Monat gelagert. Einmal kam frische rohe Pulpa, einmal Eiter nach subcutaner Infektion mit solcher, einmal pulverisierte Lapineschorfe zur Anwendung¹⁾. Die Einritzungen wurden mit Spatel, Reißfeder, rauher Glas-

¹⁾ Nachdem dieses geschrieben war, wurden im Jahre 1924, wo Vaccination im großen Umfange stattfand, 2 Kaninchen mit frischer Lymphe geimpft. Die Erfolge (Schnittpräparate) waren dieselben wie früher, einmal reichliche Leukozyteninfiltration mit einzelnen Guarnierischen Körperchen, einmal spärliche Infiltration, keine sicheren Körperchen.

spritze und Morphinspritze gemacht ohne erkennbaren Unterschied in den Ergebnissen, und dasselbe war der Fall in 5 Fällen, wo Cocain, in destilliertem Wasser gelöst, eingeträufelt war.

Von den 28 Kaninchen zeigten 21 Keratitis, 6 mit Conjunctivitis, 3 nur Conjunctivitis, 4 nichts Pathologisches. Von den letzten waren aber 2 nur einmal geimpft, 1 mit Lapineschorfen, 1 früher mit Eiter nach subcutaner Impfung vaccinirt.

Erst durch wiederholte Impfungen wurde aber das genannte Ergebnis erreicht. Bei der ersten sind 9, bei der zweiten 4, bei der dritten 2 negative Ergebnisse zu verzeichnen, und von den letzten bekam ein Tier bei einer folgenden Impfung nur Keratitis an dem einen Auge und das andere Kaninchen nur eine leichte, mit nachfolgender schwerer durch eine spätere Impfung mit roher Pulpa.

Die Keratitiden wurden 2—8 Tage nach der Impfung festgestellt. Von den 21 sind 15 als ausgesprochen, 6 als leicht oder unbedeutend bezeichnet, eben die ersten waren doch nur ausnahmsweise schwer, bestanden gewöhnlich nur in einer begrenzten Infiltration mit folgender oberflächlicher Ulceration. Alle Augen wurden auch — gewöhnlich schnell — wieder gesund; Iritis mit schwerer geschwüriger Keratitis zusammen kam nur einmal vor. Da in diesem Falle feine Kokken und Stäbchen vorhanden waren, konnte an diese als die Ursache des schweren Verlaufs gedacht werden, dieselben Bakterien wurden aber auch bei leichteren Veränderungen, dreimal bei unbedeutender Conjunctivitis, achtmal unter den ersten 13 mikroskopierten Augen getroffen, und wenn sie später gar nicht erwähnt sind, so ist dies wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß der Befund ohne Bedeutung erschien.

Im abgeschabten Corneainfiltrat und Conjunctivitisekret wurden außer den genannten Bakterien Epithel, Leukocyten und feine und etwas größere Körnchen gefunden. Die Epithelzellen zeigten mitunter Vakuolen und feine Körner, die Kerne waren häufig schlecht gefärbt, feinkörnig, zeigten gewöhnlich keine Nucleolen; in den Leukocyten wurden fast immer einzelne, oft besonders im Conjunctivalsekret reichliche, kerngefärbte Körner von wechselnder Größe, aber doch immer weit voluminöser als gewöhnliche neutrophile Granula getroffen. Guarnierische Körperchen wurden unter den 21 Keratitiden 14 mal gesehen, immer doch in geringer Zahl und oft nicht in der typischen juxtanucleären Lage, nicht selten gar extracellulär. In letzter Beziehung ist doch zu vermerken, daß das Material trocken auf die Objektgläser ausgestrichen wurde. 3 Tiere wurden 6—8 Tage nach der Impfung getötet und die Hornhäute an Schnitten untersucht, aber nur ein Kaninchen zeigte einzelne G.-Körperchen, die anderen nur fleckweise Epitheldegeneration und Leukocyteninfiltration. Die typischen G.-Körperchen lagen in der Regel einzeln, waren von runder oder ovaler

Form, färbten sich schwächer als Leukocytenkerne, mit Gentiana-violett häufig rötlich, und glichen Nucleoli (s. Abb. 6, 7 und 9).

Subcutan geimpft wurden 10 Kaninchen, von denen 4 früher an Cornea, 1 jedenfalls mit positivem Ergebnis, geimpft waren. Die Impfung geschah in der Weise, daß ein kurzes, an einem Ende ausgezogenes, hier mit einer kleinen Menge Vaccine beladenes Glasrohr zwischen den subcutanen Fascien eingeführt und die Wunde durch Naht geschlossen wurde. Angewandt wurde 6 mal gewöhnliche Vaccine, 1 mal rohe Pulpa, 1 mal Eiter nach dieser, 1 mal Vaccine von revaccinierter Frau, 3 mal Glycerin (2 Tiere wurden 2 mal geimpft).

Nach etwa einer Woche war der gewöhnliche Befund, daß die Wunde geheilt war, das Rohr im Vaccineende rötliche, im andern weiße, mehr konsistente, fibrinähnliche Masse enthielt, während dasselbe einmal (Eiter nach roher Pulpa) von Eiter umgeben war. In einem Falle (Vaccine von revaccinierter Frau) war nach 5 Tagen die Wunde geschlossen, im Stichkanal kein Rohr und kein Eiter. 2 Monate später zeigte das Tier hier einen fistulösen Absceß, aber immer kein Rohr. In den 3 Fällen, wo Glycerin eingebracht war, wurden am spitzen Ende des Rohres Reste davon, am anderen gräulicher, fibrinöser Eiter, zweimal reichlich, einmal spärlich, angetroffen.

Mikroskopisch wurden im Röhreninhalt amorphe Massen, Leukocyten, Mononucleäre mit wechselnder Protoplasmamenge, feine Körnchen in den Zellen, den amorphen Massen und den Zwischenräumen, ganz feine Cocciden mitunter Kleinstäbchen, selten größere Kokken und nur einmal Streptokokken gefunden. In den Glyceringläsern wurden auch Leukocyten, amorphe Massen und mitunter Bakterien gefunden, aber nur in einem Falle waren dieselben Körner wie in den Vaccinegläsern anwesend, in den beiden anderen nur ganz feine, nicht charakteristische. In einem derselben wurden extracellulär einige den Guarnierischen ähnliche Gebilde gesehen¹⁾.

Von Meerschweinchen wurden 11 geimpft, fast alle an beiden Augen und 4 zweimal. Die Impfung geschah bei 9 Tieren (15 Augen) mit gewöhnlicher Vaccine, einmal (2 Augen) mit roher Pulpa, einmal (2 Augen) mit Eiter nach subfascialer Impfung mit roher Pulpa. 2 Tiere (2 Augen) wurden nach negativer Impfung an einem Auge mit Eiter von Kaninchenkeratitis am andern geimpft, 3 (3 Augen) mit Streptokokkenkultur aus demselben Material, zweimal nach negativem Ergebnis mit gewöhnlicher Vaccine am andern Auge, einmal vor solcher.

1) Unter den 7 mit Vaccine geimpften Tieren kamen bei 3 solche vor. 4 mit gewöhnlicher Vaccine und 1 mit Pulpa infiziertes Tier wurden auch an den Augen geimpft; es entstand unbedeutende oder keine Keratitis, von den ersten zeigten 2 ein einzelnes Guarnierisches Körperchen.

Die Ergebnisse waren:

		positiv	negativ
bei 9 mit gewöhnlicher Vaccine geimpften		3	6
„ 1 „ roher Vaccine geimpften		1	—
„ 1 „ Eiter nach Vaccine geimpften		1	—
„ 2 „ von Kaninchenkeratitis geimpften		—	2
„ 3 „ Streptokokkenkultur geimpften		—	3

Das mit roher Vaccine geimpfte Tier zeigte leichte Keratitis an einem, schwere am andern Auge mit starker Infiltration hier, an der erstgenannten Stelle nur Epithelnekrose. Das mit Eiter nach subcutaner Infektion geimpfte Meerschweinchen starb nach 4 Tagen, zeigte nur leichte Keratitis am rechten, zweifelhafte am linken Auge, auf Schnitten nur epitheliale Nekrosen. Von den 3 mit gewöhnlicher Vaccine geimpften zeigte ein Tier nach 4 Tagen nur Keratoconjunctivitis an einem Auge und wurde dann getötet. Mikroskopisch war hier nur Epithelabstoßung und einzelne Leukocyten vorhanden. Die zwei andern zeigten schwere diffuse Keratiten mit zahlreichen Bakterien, hauptsächlich feinen Kokken, aber beide Augen heilten doch. Ein Guarnierisches Körperchen wurde einmal gefunden.

Vacciniert in gewöhnlichem Sinne wurden 20 Kaninchen, alle ganz jung, 10 nicht ausgewachsen, 9 weiß.

Die angewandte Vaccine war in 11 Fällen gewöhnliche, 2—8 Monate alte Kalbsglycerinvaccine. In 3 Fällen war sie mit verdünntem Kaninchen-serum — 1 Teil Serum auf 4 Teile physiologischer Kochsalzlösung — resp. Glycerinserum und Ascitesflüssigkeit verdünnt. In vier Fällen wurde mit pulverisierten kleinen Lapineschorfen, einmal mit Varicellen-serum, einmal nur mit Glycerin und einmal am selben Tier ohne jeden Zusatz, also trocken, geimpft.

Um der Blutung und danach folgender Blutschorfbildung zu entgehen, wurde die Impfung gewöhnlich ganz oberflächlich, einige Male, besonders wo mit Schorfpułver geimpft wurde, doch etwas tiefer gemacht. Sie geschah gewöhnlich mit stumpfem Vaccinespatel, mitunter mit scharfem Messer oder Irislanze ohne erkennbaren Unterschied in den Ergebnissen.

Von nicht spezifischen, feinen, roten Blutschorfen auf den Ritzen abgesehen, wurde makroskopisch, und mitunter auch später, nichts gesehen, zuweilen kam geringe Schwellung der Ritze, manchmal an einzelnen Stellen stärker ausgesprochen, vor und bei der gewöhnlichen Technik nur an 2 Tieren auf einigen Ritzen reihenweise geordnete, kleine helle Schorfe. In den 4 Fällen, wo mit Staubmaterial in etwas tieferen Ritzen geimpft wurde, kamen solche immer vor; in den 2 Fällen jedoch nur ein einzelner kleiner Schorf.

Im Gegensatz zum recht negativen makroskopischen Befunde wurden mikroskopisch in allen untersuchten Fällen pathologische Veränderungen festgestellt, und nur in einem Falle, wo intracutan und subcutan infiziert und makroskopisch nichts Abnormes gesehen war, wurde nicht mikroskopiert.

Wie die Abb.¹⁾ (1 und 2) zeigen, bestanden dieselben in einem leukocytären Exsudat im Epithel, mitunter ganz klein, zwischen den Lamellen der Hornschicht liegend, gewöhnlich im Stratum mucosum hauptsächlich dessen inneren Teil sitzend.

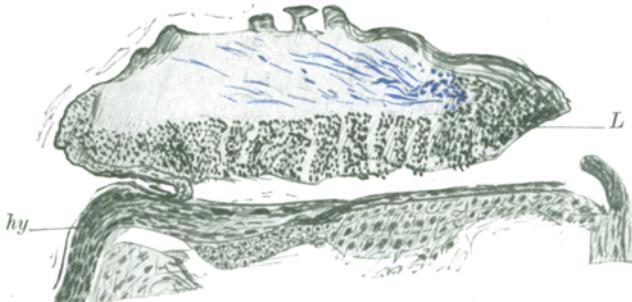


Abb. 1. Kaninchenbläschen 2 Tage nach Impfung am Rücken mit Kalbsvaccine. *hy* = hypertrophisches Str. corn. Vergr. $1/500$.

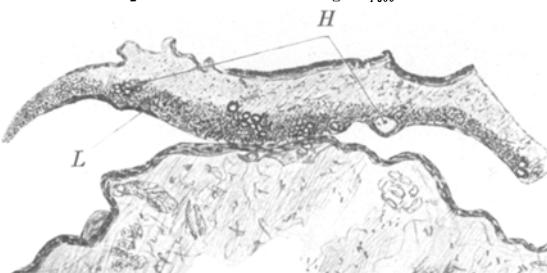


Abb. 2. Schorf 4 Tage nach ähnlicher Impfung. *H* = Haarbälge. Vergr. $1/75$.

An seiner Unterseite erstreckte sich eine Schicht von länglichen epithelialen Zellen vom Rande des Exsudats mehr oder minder weit gegen sein Zentrum hin; es lag demnach auch hier zwischen Hornhautlamellen und löste sich später als ein gewöhnlicher mikroskopischer Schorf ab (siehe Abb. 2). Die Zahl der Pusteln oder Membranen wechselte an den Querschnitten der Ritze von 1—3 und einmal 5, oft in der Weise, daß 1 größere und 1 oder 2 kleinere vorkamen, und während die ersten auf Impfritze zurückgeführt werden können, sind die anderen wahrscheinlich durch kleine bei der Rasierung entstandene Excoriationen zu erklären. Nicht selten saßen die kleinen Exsudate in Mündungen der Haarbälge.

Die feinere Struktur der mittelgroßen Membranen war wie die Zeichnung 1 zeigt. Die ganz kleinen gewöhnlich mononukleären Exsudatzellen waren in verti-

1) Dieselben sind zum Teil mit schwacher Vergrößerung, Zeiss-Obj. B-Ocular 2 = 75 mal, zum Teil mit starker Vergrößerung Zeiss-Imm. $1/12$ Ocular 2 = 500 mal gezeichnet. An allen Bildern bedeutet: *b* = ballonierte Epithelzellen; *g* = Guarnierische Körperchen; *k* = Keratohyalinhaltige Zellen; *L* = Leukocyten.

kalen Reihen geordnet, und über der Exsudatschicht lag bis zum Stratum corneum eine helle, glänzende Zone, mitunter fibrilläre (lamellöse) Züge mit einzelnen länglichen, zuweilen ovalen Kernen zeigend. Die Fibrillen ließen sich mitunter zwischen den Zellpfeilern in die Exsudatschicht verfolgen, aus mehr horizontaler in die vertikale Stellung übergehend. Gewöhnliche Retezellen waren nur an der Basis des Exsudates darzustellen, zwischen den Exsudatkernen wurden keine solchen gesehen. Die genannten Epithelzellen waren wie diejenigen in den an die Membran grenzenden, weniger veränderten Teilen geschwollen mit perinukleären Vakuolen und einzelnen interzellulären Leukocyten. Vom deckenden Stratum corneum losgelöste strukturierte Fasern kamen mitunter vor, an seiner Unterseite nicht selten ein oder zwei Reihen von stark gefärbten länglichen Kernen, am Rande des Exsudates — auf geschwollenem Stratum mucosum — mitunter (siehe Abb. 1) eine lebhafte corneale Hyperplasie. Im Corium wurde gewöhnlich eine vermehrte Zahl von Lympho- und Leukocyten gesehen, während Wucherungen der fixen Zellen wenig hervortrat. Die Zellvermehrung war wechselnd, durchgehend gering, zum Teil wohl, weil gewöhnlich 1 und 2 Tage alte Ritze untersucht wurden, was geschah, um die ersten Stadien der pathologischen Prozesse zu studieren. Einmal wurden auch Ritze angelegt 5 resp. 11 Stunden voraus untersucht, mit demselben Ergebnis wie in den anderen Fällen. 2 Tage alte Ritze zeigten wie einige jüngere reichliche Leukocyt- und Polyblastinfiltration. In einem Falle, wo Schnitte von 1 und 2 Tage alten Ritzen gewöhnliche Membranen mit einzelnen Zellen im Corium gezeigt hatten, wurden an einem 7 Tage alten Ritz kleine Membranen an der Oberseite des kaum veränderten Stratum corneum mit einzelnen Leukocyten in dem unterliegenden Corium gesehen, während an anderen Stellen keine Membranen, aber Vermehrung der Retezellen, schlecht gefärbte Kerne in der Hornschicht und Lymphocytinfiltration im Corium vorkamen, und hier waren gewiß Membranen abgestoßen. Dieses Fall ist dadurch bemerkenswert, daß zur letztgenannten Impfung 4 Jahre alte, ganz klare Vaccine, während zu den 1 und 2 Tage alten Ritzen gewöhnliche, trübe, 4 Monate alte Vaccine gebraucht war.

Zum Zellenreichtum des Coriums sind gewiß aber auch andere Faktoren als der seit der Impfung verflossene Zeitraum mitwirkend.

Um meine Ergebnisse mit den von einem erstklassigen Vaccinator erreichten zu vergleichen, bat ich den Laboratoriumsdiener des hiesigen Impfinstitutes, einige Kaninchen für mich zu impfen, was er schon früher im Institut getan hatte. Seine Technik zeigte sich dabei der meinigen ähnlich, nur brauchte er reichlichere Vaccine, und die von ihm mitgebrachte war gewiß besonders kräftiger Art. Von den Kaninchen waren 1 (55) braun, 1 (56) weiß. An Nr. 55 waren die Ritze die ersten Tage nur ein wenig, nach 4 Tagen etwas mehr geschwollen. Nach 6 Tagen zeigten sie kleine Schorfe, nach 9 Tagen waren diese größtenteils abgestoßen. Schnitte von 3 Tage alten Ritzen zeigten gewöhnlich eine größere und eine kleinere Membran und unter ersterer reichliche Lympho-, Leuko- und Polyblastinfiltration, unter der letzten unbedeutende Infiltrationen. 4 und 6 Tage alte Ritze zeigten große Pseudomembranen mit Blutungen in und auf der Haut und reichliche Lymphocytinfiltration im Corium mit Wucherung der fixen Zellen. 8 Tage alte Ritze zeigten hauptsächlich dasselbe, nur alles, besonders die Membranen, weniger ausgesprochen. Das weiße Kaninchen (56) zeigte gleich Blutschorfe an allen Ritzen, und dieses blieb unverändert

bis zum 6. Tage, da das Tier durch einen Unglücksfall verendete. Schnitte von 2 Tage alten Ritzen zeigten eine große Pseudomembran, nichts Besonderes im Corium. 4 Tage alte Ritze zeigten hübsche Pseudomembranen mit Blutungen, eine Anzahl von Leukocyten im anstoßenden Epithel und im Corium.

Trotzdem die Tiere in ganz derselben Weise behandelt waren, war das Ergebnis, besonders was das Corium anbetrifft, recht verschieden.

Die mit verschieden stark — siehe oben — verdünnter Vaccine geimpften Kaninchen zeigten ganz dieselben Ergebnisse wie die schon erwähnten, und ebenso ein mit Varicellenserum geimpftes Tier, nur war bei diesem schon an 1 und 2 Tage alten Ritzen etwas vermehrte Zellmenge im Corium vorhanden. Die Ritze waren hier mit der rauhen Spalte des abgebrochenen Glasrohres gemacht.

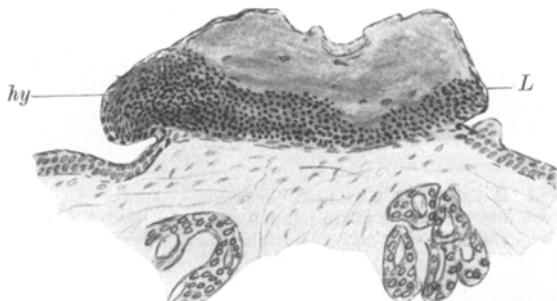


Abb. 3. Bläschen 2 Tage nach steriler Impfung. *hy* = hypertroph. Str. corn. $1/500$.

In der Versuchsreihe, wo mit Schorfen geimpft wurde, geschah dieses in der Weise, daß ein Schorf nach Kalbsvaccine auf ein anderes Tier, ein Schorf von diesem auf ein zweites, ein Schorf hiervon auf ein drittes, von diesem auf ein vierthes gebracht, und wo demnach mit Lapine infiziert wurde, kamen wie erwähnt immer Schorfe vor, mitunter jedoch nur ein einzelner und kleiner. Eine mikroskopische Untersuchung erfolgte hier nicht.

In allen Fällen war der mikroskopische Befund also derselbe, intraepitheliale oder nur intracorneale Exsudate, zuweilen in Abstoßung begriffene kleine Schorfe, während makroskopisch unbedeutende Schorfe nur an den mit Lapine geimpften Ritzen als Regel vorkamen, und dies, wie etwas stärkere Zelleninfiltration im Corium an älteren Ritzen, das einzige Ungewöhnliche darstellte.

Des Vergleiches wegen wurde ein weißes junges Kaninchen an der einen Seite des Rückens mit Glycerin, an der anderen trocken geritzt, und an beiden Stellen nach 1 und 2 Tagen Membranen, oft mehrere an einem Schnitte gefunden und diese waren wie die gewöhnlichen gebaut, siehe Abb. 3, aber häufig klein und von geringen Coriumveränderungen begleitet.

Demzufolge sind die erwähnten Membranen z. T. nichts Spezifisches, sondern nur als Folgen der Verletzung zu deuten. Daß sie oder das darunterliegende Gewebe dessenungeachtet das spezifische Agens enthalten können, ist deshalb natürlich nicht ausgeschlossen, zur Lapinegewinnung ist aber die Schnittmethode nicht geeignet.

Von Kälbern wurden 2, 3 und 4 Tage alte Vaccinepapeln untersucht. Die Impfungen waren vom Vaccinator des hiesigen Impfinstitutes ohne Rücksicht auf eine folgende mikroskopische Untersuchung gemacht.

An den *gefärberten Schnitten* lag (siehe Abb. 4, 5, 6) unter der zerrissenen Hornschicht, oft in Verbindung mit Fetzen derselben, in der Mitte der Papeln eine bald

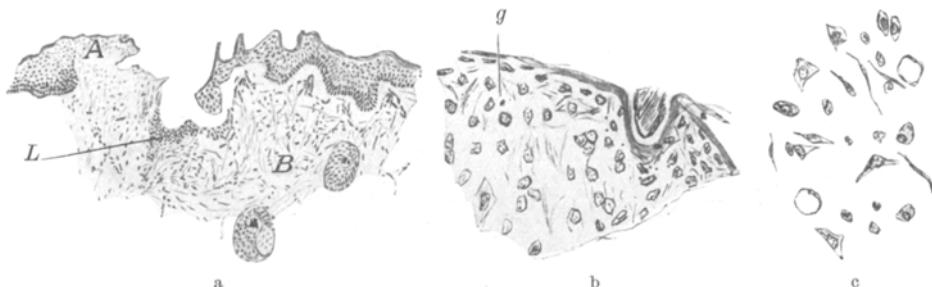


Abb. 4. Vaccinepapel bei Kalb am 3. Tage nach der Impfung. An der Läsionsstelle in der Mitte kleines leukocytäres Infiltrat. b und c zeigen mit Immersion im Epithel bzw. Haut Zellenproliferation, b ein einzelnes Guarnierisches Körperchen.



Abb. 5.

Abb. 5. Vaccinepapel am 4. Tage. Das zum Teil traumatische Infiltrat in der Mitte hervortretend, in einem Schweißkanal 2 bei dieser Vergrößerung fast unsichtbare Guarnierische Körperchen. Vergr. $1/75$.

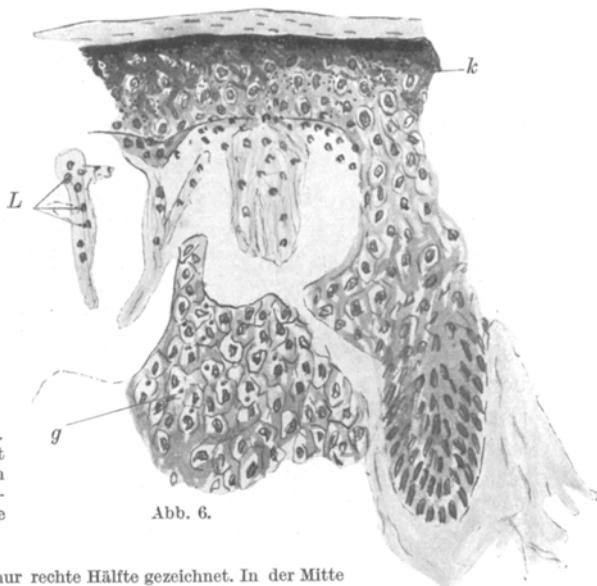


Abb. 6.

Abb. 6. Vaccinepapel am 5. Tage, nur rechte Hälfte gezeichnet. In der Mitte Hohlräume mit Leukocyten im koagulierten Serum; nach oben reichliches Keratohyalin im Epithel, nach unten Guarnierische Körperchen in ballonierten Epithelzellen. Vergr. $1/500$.

größere, bald kleinere, stark gefärbte Masse, zusammengesetzt aus kleinen runden, hauptsächlich in vertikalen, nur nach oben mitunter in horizontalen Reihen geordneten Leukocytenkernen, also dasselbe, was bei den Kaninchenimpfungen beobachtet worden war. Nach unten zu schloß sich an diesen Abschnitt nekrotisches Gewebe an mit eingeschlossenen epitheloiden, mitunter wie zerfallenen Kernen, Haufen von Leukocyten mit wuchernden Kernen und gefärbten Pseudopodien, Lymphocyten und unregelmäßig geformten kleinen Zellen mit hellen, verschieden geformten Kernen. Nach oben schlossen sich seitlich mitunter Anhäufungen an von länglichen, zuweilen langen, den Pseudopodien der Leukocyten ähnlichen Gebilden. Nur an den 2 Tage alten Papeln und an einigen 1 Tag älteren waren diese zentralen Massen durch zellärmeres Gewebe vom übrigen Papelinhalt einigermaßen getrennt, an den 3 und 4 Tage alten Ritzen gingen dieselben gewöhnlich unmerkbar in den übrigen Papelinhalt, welcher ja auch hauptsächlich aus kleinen epitheloiden Zellen, Lympho- und Leukocyten bestand, über. Nach oben wurden jedoch an den Seitenrändern der genannten zentralen Masse größere und kleinere Lücken mit strukturlosem, einige wenige Leukocyten einschließendem Serum entsprechenden Inhalts getroffen.

Die Peripherie betreffend schwanden in der Nähe der Papeln die hellen Linien zwischen den Epithelzellen, die jetzt wie zusammengeschmolzen erschienen, was wohl auf Schwellung des Protoplasmas zurückzuführen ist. An ihrer Stelle traten helle, perinucleäre Räume auf, was wohl jedenfalls zum Teil durch centrifugale, durch die Härtung hervorgerufene Schrumpfung des Protoplasmas zu erklären ist, von welcher auch die dunklere Farbe der Scheidewände möglicherweise abhängt.

In der hypertrophischen Randzone der Papeln wurden die perinucleären Räume größer und größer, besonders an Schnitten von 2 Tage alten Ritzen (siehe Abb. 4) und man bekam hier das Bild von durch feinere und gröbere Scheidewände begrenzten kernhaltigen Alveolen. Gegen die Papelhöhle hin waren diese zum Teil offen, die Begrenzungslinien in Fetzen aufgelöst, dies besonders an den jüngsten Papeln, wo auch die Alveolen größer waren, während es an den älteren weniger hervortrat. An den erstgenannten Präparaten zeigten die in den Alveolen liegenden Epithelkerne lebhafte Wucherung, mitunter mit ausgesprochener Riesenzellenbildung, an den letztgenannten trat dies weniger hervor. Ob dieses durch Aufsaugung des Reizstoffes seitens der hier reichlich vorhandenen kleinen epitheloiden Zellen erklärt werden kann, bleibt ja nur eine Vermutung.

Gegen die Papel hin wurden im Stratum spinosum ausgebildete Nucleolen seltener, während eine Anzahl von kleinen Chromatinkörpern an der Innenseite der Kernmembran der gewöhnliche Befund war. Ob ausgetretene Nucleolen vorkamen, war schwer zu entscheiden, da die kleinen aus den Leukocytenkernen hervorgegangenen Abkömmlinge bei weniger starker Färbung denselben ähnlich aussahen. Kleinkügelchen von derselben Größe und Form (siehe Abb. 6) aber von ausgesprochen roter Farbe — einen Anstrich von solcher können Nucleoli bei Hämatoxylinfärbung auch darbieten —, wurden in spärlicher Zahl hauptsächlich am Grunde des Stratum spinosum und dem obersten Teil von Schweißkanälen und Haarbälgen gesehen; dieselben waren zwar grammnegativ, lagen aber nicht wie typische Guarnierische Körperchen in die Kernmembran eingedruckt; oft war der nächstliegende Kern geschrumpft, und nicht selten war kein Kern in dem betreffenden hellen Raume sichtbar. Die Kerne in den umliegenden Zellen zeigten keine roten Nucleoli.

In den hellen perinucleären Räumen über und seitwärts von den Papeln kamen (siehe Abb. 6) Keratohyalin-ähnliche Gebilde häufig vor, gewöhnlich in der Weise, daß an der Innenseite der die perinucleäre Höhle begrenzenden Randzone ein oder einige gröbere und mehrere kleine und ganz kleine durch Chrom-Alaun-

Hämatoxylin fast schwarz gefärbte Körner lagen. Diese Schicht erstreckte sich vom Stratum granulosum, das oft wenig hervortrat, mehr oder minder weit in die Tiefe; die Körner waren von runder, die größeren mitunter von ovaler Form, färbten sich, doch nur zum Teil, durch Gram. Sie kamen nur an einigen Papeln oder vielleicht besser an einigen Schnitten vor, während an papellosem Stellen desselben Hautstückes reichliches typisches Keratohyalin vorkam. Bei diesen waren perinucleäre Räume wenig ausgesprochen, die gefärbten Körner lagen auch im Protoplasma, die größeren waren von unregelmäßiger Form, die kleinen in großer Menge vorhanden. Diese Keratohyalinmassen kamen durchgehends an begrenzten Stellen vor, waren am mächtigsten an Haarbalgmündungen.

Im Corium unter den Papeln wurden an Präparaten vom 3. Tage nur spärliche Leukocyten und Polyblasten gesehen und es trat deshalb die Erweiterung der Gefäße und die Hyperplasie von Fibroblasten, Endothelien und Adventialzellen deutlich hervor (siehe Abb. 4 B), während an den älteren Papeln dieses durch die reichliche Leukocyt- und besonders Polyblastinfiltration verdeckt wurde.

Im ganzen war in den Papeln Wucherung hervortretend. Dieselbe betraf nicht nur die normalen Gewebezteile, sondern auch die zugekommenen Leuko- und Lymphocyten, und auch Nucleolen und Keratin zeigten etwas ähnliches. Irgendeine Ursache dafür konnte nicht entdeckt werden. An einigen Stellen, sowohl in hellen Spalten als in strukturlosem Gewebe wurden zwar Massen von feinsten, bei Hämatoxylinfärbung rötlichen Körnchen gesehen; von der Farbe abgesehen glichen dieselben aber ganz denjenigen, die man bei mangelhafter Entfärbung bei Gram mitunter trifft, und die Grenzen der Körner waren hier auch unscharf.

Außer der vollentwickelten Papel wurden an anderen Stellen der Schnitte mitunter kleine, flächenförmige Leukocytanhäufungen, ähnlich denjenigen bei den Kaninchen, im Epithel gesehen, während das übrige Gewebe keine deutlichen Veränderungen zeigte.

Zum Variolastudium stand mir ursprünglich nur altes Material, Spirituspräparate und mikroskopische Schnitte zur Verfügung. Daselbe umfaßte Organe von einem ungeimpften 5jährigen Kinde mit Purpura variolosa und drei an Variolae confluentes gestorbenen Erwachsenen.

Das Kind zeigte bei der Aufnahme beginnendes hämorrhagisches Exantem und profuse Nasenblutung, starb am 3. Spitaltage, Zeitpunkt in der Krankheit nicht angegeben. Bei der Sektion wurden Blutungen in den meisten Organen, Pleuritis gelatinosa und Pneumonia hypostatica gefunden. Von den Organen wurden Haut, Nieren und Darm bald nach dem Tode, die Haut auch mehrmals in den folgenden Jahren untersucht.

Die Hautschnitte — siehe Abb. 7 — zeigten in erster Reihe das Bild einer fulminanten Septichämie; Thromben von feinen Streptokokken in den oberflächlichen Hautgefäßen und Haufen derselben Art im Corium und den darüberliegenden Pockenanlagen waren der gewöhnliche Befund, während von reaktiven Erscheinungen nur Hyperplasie der Retezellen hervortrat. Dieser Befund konnte, besonders wenn derselbe, wie in der von *v. Prowazek* und *de Beaupaire, Aragao*¹⁾ beschriebenen bös-

¹⁾ Variolauntersuchungen, Münch. med. Wochenschr. 1909, ref. im Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1910.

artigen Epidemie in Rio Janeiro, ein häufiges Ereignis wäre, auf den Gedanken leiten, die ganze Krankheit, auch das Exantem, auf die Streptokokkeninfektion zurückzuführen, die Streptokokken als das Pockenvirus anzunehmen, eine Auffassung, die aus vielen Gründen nicht gutgeheißen werden kann.

Sehr bemerkenswert ist die schon von *Weigert*¹⁾ hervorgehobene enge Verbindung zwischen Thromben und Pockenanlagen (siehe Abb.). Die selben kamen an der überwiegenden Mehrzahl der Schnitte zusammen vor, unter z. B. 49 Schnitten 12 Thromben und 10 Pockenanlagen, und diese lagen immer gerade über den erstgenannten.

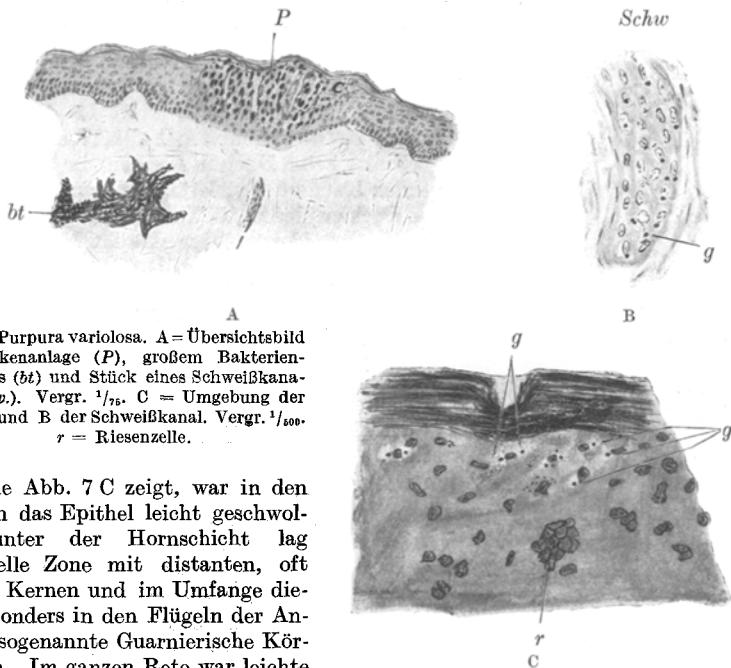


Abb. 7. Purpura variolosa. A = Übersichtsbild mit Pockenanlage (P), großem Bakterien-thrombus (bt) und Stück eines Schweißkanals (Schw.). Vergr. $1/75$. C = Umgebung der Anlage, und B der Schweißkanal. Vergr. $1/600$.
r = Riesenzelle.

Wie Abb. 7 C zeigt, war in den Anlagen das Epithel leicht geschwollen, unter der Hornschicht lag eine helle Zone mit distanten, oft blässen Kernen und im Umfange dieser, besonders in den Flügeln der Anlagen, sogenannte Guarnierische Körperchen. Im ganzen Rete war leichte bis starke Wucherung der Kerne, mitunter bis zu Riesenzellenbildung, oft in vertikalen Reihen am meisten ausgesprochen, und Hohlraumbildung vorhanden, in den breiten Scheidewänden zwischen den letzten die Zellen kernhaltig. In den gewöhnlich leeren Hohlräumen — man erinnere sich, es handelt sich hier meistenteils um Schnitte von alten Spiritus-präparaten — wurden zuweilen gut gefärbte Streptokokken in wechselnder Menge gesehen (siehe Abb. 8). Leukocyten wurden kaum getroffen. Im Corium war daselbe der Fall. Die Wandzellen der Gefäße waren nur leicht verändert oder vermehrt, und auch in den Thromben kamen Leukocyten nicht vor.

Die sogenannten Guarnierischen Körperchen, die jedenfalls fast immer gram-negativ waren, zeigten 2 Erscheinungsformen. Oberflächlich im geschwollenen Rete lagen um kleine, blasse Epithelkerne größere und kleinere, blau oder violett

¹⁾ Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken. Breslau 1874.

gefärbte Körner, oft von länglicher, mitunter hantelförmiger, am häufigsten jedoch rundartiger, nicht selten aber an den Seiten spitz ausgezogener Form, und im Anschluß an diese größeren kleine und kleinste Körner von derselben Farbe. Zusammen bildeten die Körner oft einen Ring um den Kern, mitunter lagen größere, gewöhnlich runde Körner nur an dem einen oder an beiden Polen der Kerne (siehe Abb. 7 C). Die Einschlüsse schlossen sich mitunter enger an den Kern, mitunter mehr an die Innenseite der ihn umgebenden Vakuole; da diese wenig ausgesprochen war, trat aber der Unterschied nicht auffallend hervor. Helle Höfe um die Einschlüsse waren eher eine Ausnahme; Nucleoli wurden in den betreffenden Kernen nicht gesehen.

Bei Färbung — wie oben — mit Giemsa oder Gentianviolet war die andere Form der Einschlüsse von roter oder rötlicher Farbe, die Größe wechselnd, die Form fast immer rund oder oval, ein heller Hof die Regel (siehe Abb. 7 Schw und die Vaccineabbildungen 4 und 6). Ein einziges Mal kam im perinucleären Raum statt eines Korns ein Haufen von rotem Staub vor. Diese Einschlüsse kamen einzeln und besonders in tieferen Epithelschichten und dem oberen Teil von Schweißkanälen und Haarbälgen vor. In den betreffenden oft geschrumpften Epithelkernen wurden auch hier keine Nucleoli gesehen, in den umliegenden blau oder violette. Im ganzen waren in den Pockenanlagen die Nucleoli gut gefärbt, häufig waren 2 oder mehrere mit der Neigung, sich der Kernmembran anzunähern, vorhanden. In oder vielleicht zwischen den Kernen der durch Wucherung entstandenen Riesenzellen wurden auch Nucleoli gesehen.

In den Nieren wurden Streptokokkenthromben in Gefäßen und Glomerulischlingen gefunden, während Gewebsveränderungen, auch im Umfange der Thromben, wenig hervortraten. Im Darme

Abb. 8. Eine andere Anlage mit Streptokokken. Vergr. $\frac{1}{500}$.

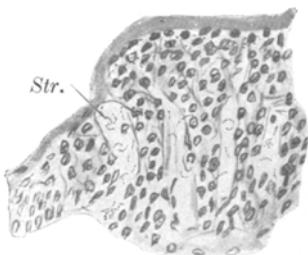
wurden keine Thromben gesehen.

Unter den Erwachsenen waren zwei jüngere Seemänner, welche sich die Krankheit auf einem gestrandeten, infizierten Schiffe geholt hatten, und eine ältere Frau, die das erwähnte Kind gepflegt hatte. Alle drei zeigten confluierende, z. T. leicht hämorrhagische — bläulich gefärbte — Pocken, und am Schluß der Krankheit Respirationsbeschwerden. Der Tod trat bei dem einen Mann 8, bei den beiden anderen 10 Tage nach dem Beginn der Krankheit ein. Bei der Sektion wurde bei allen drei eine reichliche Efflorescenz im Schlunde und Luftwegen, bei den Männern auch ausgebreitete pneumonische Infiltrate getroffen.

Wie die klinische Diagnose Variola confluentes war, so wurde auch mikroskopisch eine sehr reichliche Efflorescenz, oft 3 Elemente an jedem, gewöhnlich etwa 1 cm langen Schnitte gefunden. Bei allen 3 Kranken wurden sowohl ausgebildete Pusteln, als auch Anlagen zu solchen und Zwischenformen getroffen.

Die Anlagen verhielten sich in den großen Zügen wie beim Kinde erwähnt¹⁾, siehe Abb. 9 T. Das leicht geschwollene Epithel zeigte hypertrophische Zellen so-

¹⁾ Der ersterwähnte Fall von 1924 zeigt doch besser die Anfangszustände (siehe Abb. 11.)



wohl im Stratum corneum als mucosum, erweiterte Spalträume, besonders zwischen den erstgenannten, und perinukleäre Vakuolen mit einzelnen größeren und mehreren kleineren Körnern, besonders in den letzteren. Diese färbten sich mit Gentiana-violett und Giemsa bzw. dunkelviolett und blau, mit Chrom-Alaun-Hämatoxylin fast schwarz, und in dieser Beziehung glichen sie dem an anderen Stellen vorhandenen mehrschichtigen Stratum granulosum mit Körnern der gewöhnlichen Art, unter den größeren jedoch mit reichlicheren runden Formen als sonst. Leukocyten wurden hier selten getroffen und Wucherung der Epithelkerne trat gewöhnlich weniger hervor. Die Pusteln und Zwischenformen zeigten außer denselben Veränderungen ein mehr oder weniger reichliches, mehr oder minder leukocytenhaltiges

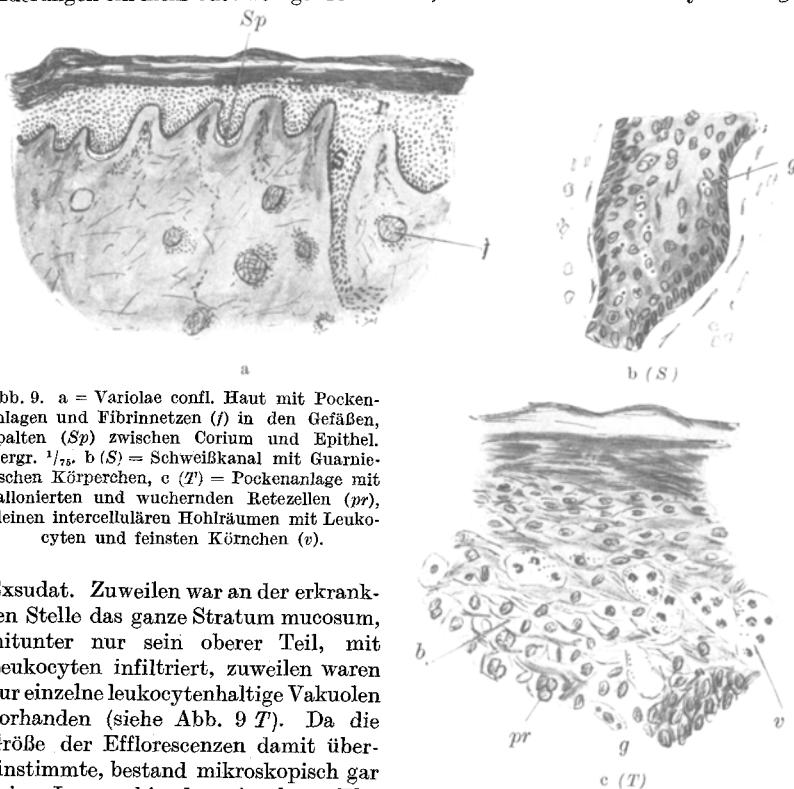


Abb. 9. a = Variolae confl. Haut mit Pocken- anlagen und Fibrinnetzen (f) in den Gefäßen, Spalten (Sp) zwischen Corium und Epithel. Vergr. 1/15. b (S) = Schweißkanal mit Guarnierischen Körperchen, c (T) = Pockenanlage mit ballonierten und wuchernden Retezellen (pr), kleinen interzellulären Hohlräumen mit Leuko- cyten und feinsten Körnchen (v).

Exsudat. Zuweilen war an der erkrankten Stelle das ganze Stratum mucosum, mitunter nur sein oberer Teil, mit Leukocyten infiltriert, zuweilen waren nur einzelne leukocytenhaltige Vakuolen vorhanden (siehe Abb. 9 T). Da die Größe der Efflorescenzen damit übereinstimmte, bestand mikroskopisch gar keine Isomorphie der einzelnen Elemente, wie sie klinisch vorhanden ist. Dies um so mehr, als sowohl in den aufbewahrten Schnitten als in den Spirituspräparaten von weiter über der Haut hervorragenden Elementen Abstand genommen worden ist.

Die Exsudate, auch die größeren, zeigten mitunter keine scharfe Abgrenzung gegen das wuchernde Rete, häufig waren sie jedoch, wie schon *Auspitz* und *Basch*¹⁾ angeben, mehr oder minder eingekapselt, nicht nur nach oben, sondern auch an den Seiten und mehr oder weniger vollständig nach unten, wo eine Hornschicht sich kürzer oder länger gegen die Mitte einschob (siehe Abb. 10, 12 u. 13). Unter dieser lag ein mehrschichtiges Stratum granulosum mit zum Teil großen

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 28. 1863.

perinucleären Körnern (siehe Abb. 10 u. 12). Nicht nur die größeren eigentlichen Pusteln, sondern auch die kleinsten Exsudate zeigten (siehe Abb. 10 u. 13) mitunter eine Einkapselung und solche müssen deshalb als abortive Formen, nicht als Vorstufen zu größeren betrachtet werden.

Nicht nur im Umfange zeigen die Pocken Hornbildung, sondern die Scheide-wände in ihrem Innern bieten oft ähnliches dar, und die charakteristische Härte der Pockeneffloreszenzen — besonders den Varicellen gegenüber — wird dadurch zwanglos erklärt.

Die Leukocyten boten wie die anderen Gewebssteile lebhafte Kernvermehrung dar, dieselbe erinnerte aber an Zerfall, indem die sekundären Abkömmlinge zwar rund blieben, aber kleiner und kleiner, zuletzt staubartig wurden. Auch diese Formen färbten sich wie die ursprünglichen Kerne stark mit den gewöhnlichen basischen Farbstoffen.

Außer den genannten fanden sich mitunter feinste, an der Grenze des Sichtbaren stehende Körnchen, besonders schön an den Wänden noch leukocytenfreier

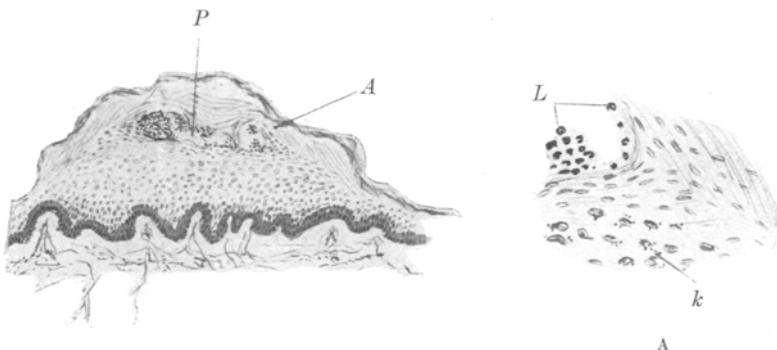


Abb. 10. Abortive, eingekapselte Vesikel. Vergr. $1/75$. A $1/500$.

Hohlräume (siehe Abb. 9 c). Dieselben kamen aber mit wechselnder Häufigkeit an verschiedenen Stellen und in verschiedenen Präparaten vor, und ihre Verteilung zeigte nichts Charakteristisches.

Was die Zelleinschlüsse anbetrifft, so wurden sie in 2 Formen und in derselben Anordnung wie in den Anlagen angetroffen.

Ebensowenig wie in Anlagen und Pusteln wurden im Corium Bakterien gesehen. Unter den beiden erstgenannten kamen aber in Gefäßen mitunter Fibrinnetze vor, und diese, übrigens nur leicht veränderten Gefäße lagen wie die vorn erwähnten Streptokokkenthromben dort, wo die, mitunter nur geringfügigen, Veränderungen im Epithel vorhanden waren (siehe Abb. 9). Zwischen den fibrinösen Strängen lagen zuweilen winzige, runde, schwach gefärbte Körperchen, die möglicherweise nur Querschnitte von Fäden darstellten. Zwischen der Oberfläche des Coriums und dem Epithel kamen in der Nähe von größeren Pusteln, gewöhnlich an der Spitze und der einen Seitenfläche einer Epithelverlängerung zwischen Coriumpapillen Spalten mit gefärbten feinsten Körnchen und an ausgewaschene, rote Blutkörperchen erinnernde Gebilde vor (siehe Abb. 9).

Nachdem dieses geschrieben war, kam im Frühjahr 1924 eine kleine Pockenepidemie in Kopenhagen vor, und dadurch erhielt ich Hautstücke von 4 Kranken, unter welchen 3 weiter entwickelte Stadien der Pockenefflorescenz als die schon erwähnten darboten.

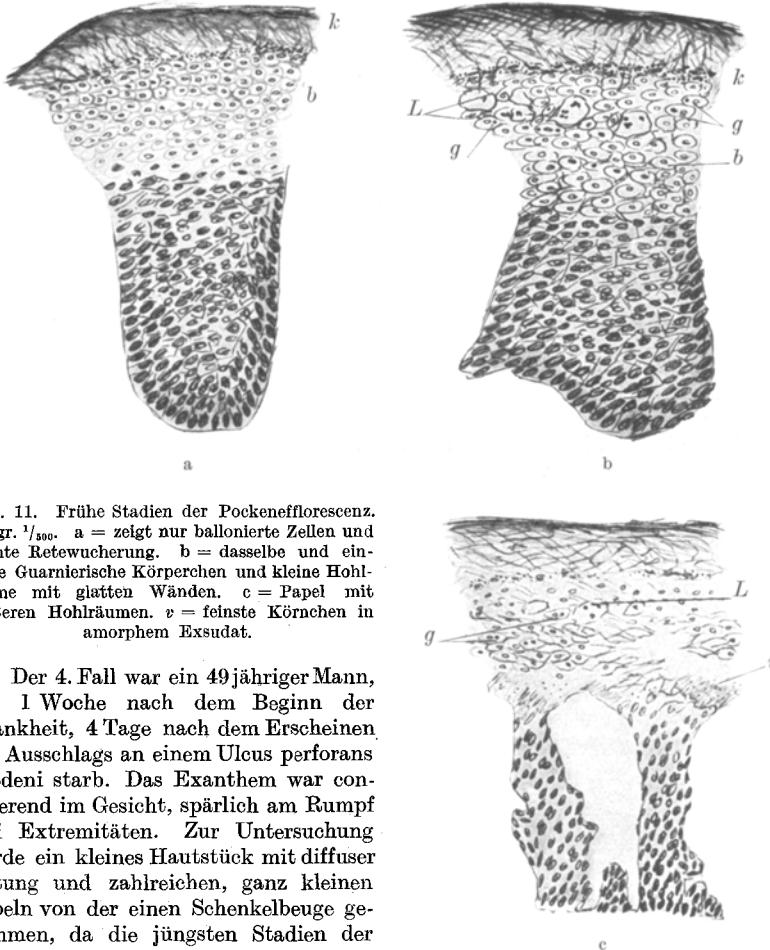


Abb. 11. Frühe Stadien der Pockenefflorescenz. Vergr. $1/500$. a = zeigt nur ballonierte Zellen und leichte Reticulation. b = dasselbe und einzelne Guarnierische Körperchen und kleine Hohlräume mit glatten Wänden. c = Papel mit größeren Hohlräumen. v = feinste Körnchen in amorphem Exsudat.

Der 4. Fall war ein 49 jähriger Mann, der 1 Woche nach dem Beginn der Krankheit, 4 Tage nach dem Erscheinen des Ausschlags an einem Ulcus perforans duodeni starb. Das Exanthem war confluierend im Gesicht, spärlich am Rumpf und Extremitäten. Zur Untersuchung wurde ein kleines Hautstück mit diffuser Rötung und zahlreichen, ganz kleinen Papeln von der einen Schenkelbeuge genommen, da die jüngsten Stadien der Pocken mich immer am meisten interessierten.

An den mikroskopischen Schnitten lag (siehe Abb. 11) den kleinsten Papeln entsprechend, unter dem geschwollenen oft kleine, intercelluläre Spalten zeigenden Stratum corneum eine helle Zone, gebildet von ballonierten Zellen mit gut gefärbten, gewöhnlich runden Kernen, vereinzelten rötlichen Guarnierischen Körperchen und nach oben Keratohyalinkörper in wechselnder Menge. Unter dieser Zone kam eine schmalere oder breitere Schicht von leicht getrübten Retezellen mit wuchernden Kernen, und zuletzt die wenig veränderten Basalzellen. Um die Hautoberfläche geringe Zellfiltration, in denselben mitunter losgelöste anscheinend ver-

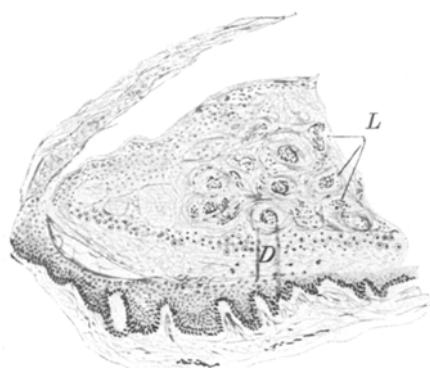
größte Endothelien. Auch die Wandzellen der Lymphgefäß schienen vergrößert, hauptsächlich verlängert. In der Mitte solcher Anlagen kam zuweilen Bläschenbildung vor, und zweifelhaft schien es mitunter, als ob die reinen, frühesten Anlagen nicht nur Seitenschnitte solcher darstellten. Die Bläschen stellten sich dar teils als ganz kleine, den Umgrenzungen der ballonierten Zellen entsprechende Hohlräume und durch Zusammenfließen mehrerer solcher gebildete größere Kavitäten mit gleichsam angefressenen Wänden (siehe Abb. 11 C), teils als durch intercellär eingedrungene Flüssigkeit hervorgebrachte, häufig vertikal gestellte, mit glatten Wänden und länglichen zuweilen sich vermehrenden Kernen in den umgebenden Septa. Diese Hohlräume kamen besonders nach unten in den Papeln vor, die größeren anderen mehr nach oben, wo jedoch auch runde Hohlräume mit glatten Wänden getroffen wurden. Diese können aber als Querschnitte der vertikalen gedeutet werden, für welche Annahme spricht, daß sie in Gegensatz zum umgebenden Gewebe früh einzelne, wenig veränderte Leukocyten enthielten (siehe Abb. 11 B). Die Hohlräume waren übrigens gewöhnlich leer, enthielten sonst spärliche, mehr oder weniger degenerierte Epithelien und amorphe, wohl geronnenem Serum entsprechende Massen häufig mit feinen, ungleich großen, gefärbten Körnchen (Abb. Cv). Nach oben hatten die Septa ein ähnliches Aussehen, indem sie hier trübe und kernlos waren, während sie weiter nach unten helle Grundsubstanz mit gefärbten, mitunter wuchernden Kernen darboten. Leukocyten waren nur spärlich vorhanden, Guarnierische Körperchen wurden sowohl oberflächlich als in der Tiefe getroffen, waren mitunter auffallend groß (ödematos?), doch immer weit kleiner als der naheliegende Zellkern. Über den Hohlräumen war zuweilen Hyperplasie der basalen Hornschicht, sonst keine als beginnende Einkapselung zu deutende Veränderungen vorhanden.

Die drei anderen Kranken, ein Mann in den Sechzigern, eine 58jährige Frau und ein 10 Monate altes Kind, hatten klinisch das gewöhnliche Bild der confluierenden Pocken dargeboten, und waren mit voll entwickelten Ausschlag, auch an den Gliedmaßen, gestorben.

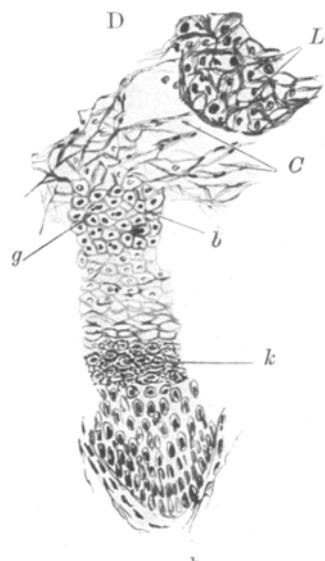
Mikroskopisch zeigten bei der Frau (siehe Abb. 12) die Bläschen sich zusammen gesetzt aus einer Anzahl kleinerer Hohlräume, z. T. leer, nur oft ein feines, nicht gramfestes Netzwerk zeigend, zum Teil eine kleinere oder größere Anzahl Zellen, hauptsächlich Lympho- und Leukocyten, einschließend. Nach abwärts schloß sich an diese Mittelpartie eine Schicht ballonierter Zellen, nach unten mit gutgefärbten Kernen, nach oben mit blassen oder fehlenden an. In letzterem Falle traten kleine Hohlräume mit dunklen Umrahmungen (verdichtetes Exoplasma), welche in die Septa zwischen den kleinen Bläschen übergingen, auf. Diese Septa zeigten nach unten gut erhaltene Epithelzellen, dann spärlichere, und zuletzt nur die kernlose amorphe Grundsubstanz. In den genannten ballonierten Zellen häufig Guarnierische Körperchen, unter denselben — also nach dem Corium hin — gewöhnliche Retezellen mit blassen Kernen und weiter unten Keratohyalinkörnchen, dann wenig veränderte, nur Andeutung von Vermehrung zeigende Retezellen. Nach oben wurde der Bläschenbezirk durch hyperplastisches, besonders an den Seiten teilen reichliches Horngewebe begrenzt.

Der ältere Mann zeigte mikroskopisch ähnliche Verhältnisse wie die Frau, nur waren die Hohlräume kleiner, aber in größerer Zahl vorhanden, durch feine Scheidewände getrennt und gewöhnlich größtenteils leer. Nach oben waren sie durch neugebildetes Horngewebe, nach unten durch ödematosé Retezellen begrenzt; Zeichen von beginnender Einkapselung nicht deutlich. In den geschwollenen Retezellen einzelne Guarnierische Körperchen, in den oberflächlichen Haut gefäßern mitunter Fibrinnetze.

Das kleine Kind war 8 Tage nach dem Beginn der Krankheit, 6 Tage nach dem Erscheinen des Exanthems gestorben, hatte dann, besonders an den Extremitäten, schöne, bullöse, leicht bläuliche Bläschen, welche aber schon 5 Stunden nach dem Tode zum größten Teil zusammengefallen und verschorft waren. Mikroskopisch wurden gewöhnlich an jedem Schnitte 2 Vesikeln, am häufigsten eine größere und eine kleinere, oft nur durch einen Stratum corneum ähnlichen Streifen getrennt, ge-



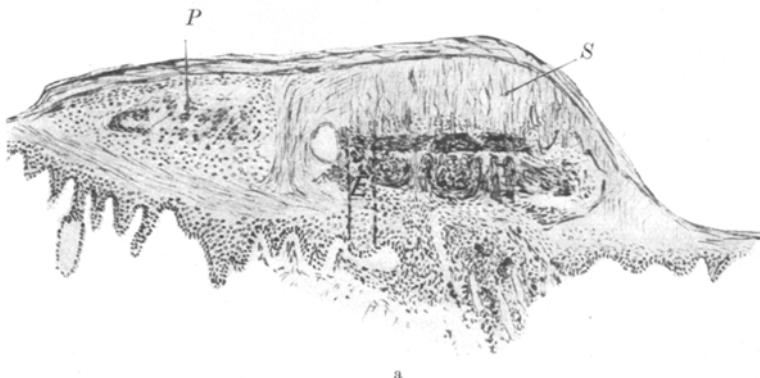
a



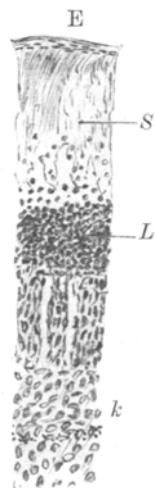
b

Abb. 12. a Pockenpustel von der S. 638 erwähnten Frau. Vergr. $1/15$. b Abschnitt D. Vergr. $1/500$.
C = unregelmäßige Hohlräume nekrotischen Zellen entsprechend.

troffen. Die Bläschen (siehe Abb. 13), wurden durchgehends von einer Schicht ödematöser, nach außen keratohyalinhaltiger Retezellen begrenzt, an welche sich nach innen, dem Innenraum also am nächsten, eine Schicht länglicher Kerne, ähnlich denjenigen der basalen Hornschicht anschloß. Häufig lag jedoch zwischen ihnen eine strukturlose Schicht mit runden oder



a



b

Abb. 13. Große Vesikel und eingekapselte abortive Anlage (P) beim 10 monatigen Kinde. Vergr. $1/15$. E = Ausschnitt an einer nicht eingekapselten Stelle. Vergr. $1/500$. S = koagulierte Lymphe, L = Leukocyten und zerfallene Epithelkerne.

länglichen Maschen, und mitunter war nur diese vorhanden; es fehlte also die genannte Hornschicht. Eine ausgesprochene Einkapselung war hier demnach vorhanden.

Im Innern der Bläschen wurden — besonders zentral — nach unten größere und kleinere Hohlräume, zuweilen von den länglichen mehr oder minder stark gefärbten Kernen der Septa begrenzt. In diesen lagen Kerne mannigfacher Art. In der Mitte der Bläschen, wo ihr Inhalt mit dem Corium in Verbindung stand, übertragen längliche, teils polyblastische, teils pyknotische, in die Länge gezogene epitheliale Kerne, zwischen welchen mehr normale Retekerne und stark gefärbte kleinere Zellen derselben Art zweifelhaft erschien. Durch ein gefärbtes, streifiges Protoplasma schimmerten mitunter blasse Kerne durch, zum Teil 2 oder 3 zusammenliegende runde, zum Teil zusammenliegende Bruchstücke von größeren, epithelialen Kernen. Von diesen Zellen gingen mitunter längere Ausläufer aus, die zuweilen die Hohlräume überbrückten und mit gefärbten Kernen in Verbindung waren.

Weiter nach oben kam eine dicke Schicht von diesen Zellen, weiter aufwärts waren dieselben spärlicher und spärlicher vorhanden, und im obersten Abschnitt der Bläschen lagen nur strukturlose, undurchsichtige Massen mit einzelnen leukocytenähnlichen Zellen, über diesen die hyperplastische basale Hornschicht.

In den die Bläschen umgebenden Epithelzellen wurden einzelne Guarnierische Körperchen gesehen; die Kerne zeigten teils Vermehrung, teils Zeichen von beginnendem Zerfall.

Zusammenfassung.

Der diagnostische Wert der Corneaimpfungen ist nach diesen Untersuchungen nicht groß, und wird weiter dadurch beschränkt, daß das Ergebnis erst einige Tage nach der Impfung vorliegen kann. Andererseits ist die differentielle Diagnose zwischen Variolae und Varicellen, um welche es sich gewöhnlich handelt, für einen Pockenkenner ohne Schwierigkeit und kann gleich gestellt werden.

Bei Variola haben wir ein ausgesprochenes, mehrtägiges Vorstadium mit Schmerzanfällen, besonders Rückenschmerzen, das Exanthem tritt zuerst im Gesicht auf und bleibt hier am meisten ausgesprochen; es ist einförmig, die Papeln hart anzufühlen. Bei Varicellen kein Vorstadium, das Exanthem weniger hervortretend im Gesicht, am stärksten auf Brust und Rücken, oft gleich vesiculös, durch das Hinzukommen neuer Schübe vielfältig, rote Flecke, Bläschen, Schorfe. Mehrmals habe ich auch erfahren, daß Impfungen von unzweifelhafter Variola keine spezifischen Corneaveränderungen, also wohl keine Guarnierischen Körperchen, gegeben haben.

Mikroskopisch ist die Pockeneffloreszenz aber gar nicht einförmig, an demselben Schnitt trifft man sowohl vollentwickelte als ganz kleine Effloreszenzen. Die letzteren waren hier aber abortive, in Rückbildung begriffene Anlagen, nicht Vertreter spärlicherer Nachschübe und bleiben ihrer Kleinheit wegen klinisch unbeachtet.

Das bei der Impfung hervorgebrachte Leukozyteninfiltrat an der Impfstelle ist sowohl bei Kaninchen als Kälbern jedenfalls zum Teil nicht spezifisch, kann bei Kaninchen auch durch Glycerin und trockene Impfung hervorgebracht werden. Auch für die Hornhaut trifft gewiß

dasselbe zu, indem *Wasielewski*¹⁾ durch sterile Impfung Leukocytenansammlungen hervorbringen konnte²⁾. Bei den Kaninchen waren die Hautveränderungen nach Impfung mit Kälbergvaccine im ganzen gering, bei Lapineimpfung zwar etwas besser, aber zur Lapinegewinnung eignet die Schnittmethode sich nicht, wie ja auch von bedeutenden deutschen Impfärzten hervorgehoben wird.

Sowohl in den Hornhautinfiltraten als im conjunctivalen Sekret nach der Vaccination wurden in den Leukocyten gewöhnlich rundliche, ungleich große, basophile, grammnegative Körner getroffen, welche in Größe den *Prowazeckschen* Initialkörnern und *Paaschens* Körnchen ähnlich, d. h. sehr klein (ca. $1/4 \mu$) waren. Um zu prüfen, ob dieselben in irgendeiner Beziehung zum ultramikroskopischen Pockenvirus standen, brachte ich bei Kaninchen kleine, mit Vaccine beschickte Glasröhren unter Haut und oberflächliche Fascie und fand in den reichlich zugeströmten Leukocyten dieselben Körner in großer Menge. In einem Versuch, wo das eingeführte Rohr nur Glycerin enthielt, wurde aber ein ähnliches, nur weniger ausgesprochenes Ergebnis erreicht. Enthalten die genannten Körner das Virus, so wird dadurch die Ansteckungsfähigkeit des Pockeneiters leicht erklärlich.

Vom obengenannten leukocytären Infiltrat an der Impfstelle abgesehen, wurden in Vaccine- und Pockeneffloreszenzen dieselben pathologisch-anatomischen Prozesse, Degeneration, Hypertrophie und Zellwucherungen, und dieses sowohl der alten als der mit dem Exsudat zugekommenen neuen, getroffen. Ganz bemerkenswert ist in dieser Beziehung das Verhalten der Leukocyten. Ihre Kerne zerfallen oft in eine Anzahl Kleinkügelchen von der Größe typischer Guarnierischer Körperchen und später in eine staubartige Masse, deren Körner gewiß mit dem Virus nichts zu tun haben.

Typische Guarnierische Körperchen kamen bei allen drei Kälbern und allen 8 Pockenfällen vor. Ihre Anzahl war aber sehr verschieden, recht häufig fehlten sie an einigen Schnitten, waren an anderen sehr spärlich vorhanden, kamen mitunter an begrenzten Stellen in reichlicher Menge vor. Ihr Lieblingssitz war der Leib der ballonierten Retezellen, und dies ist zwanglos dadurch zu erklären, daß die Schwellung des Protoplasmas auf zugeflossenes, gegebenenfalls virushaltiges Serum zurückzuführen ist (siehe Abb. 11 C. v.).

Vom Falle von Purpura variolosa abgesehen, wurden Bakterien, jedenfalls in nennenswerter Menge, weder bei Kälbern, noch bei Menschen gesehen. Im erstgenannten Falle war die enge Verbindung zwischen Pockenanlagen und Streptokokkenthromben bemerkenswert, und in einigen gewöhnlichen Pockenfällen bestand ein ähnliches Verhältnis zwischen Anlagen und Fibrinnetzen in den darunterliegenden Gefäßen.

1) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **38**. 1901.

2) In 2 Versuchen gelang mir dieses aber nicht.