

Der Tierversuch
zur
objektiven Erkennung zweifelhafter Blatternfälle.

Von

Regierungsrat Dr. Gustav Paul,
Direktor der Staatsimpfanstalt in Wien.

Vortrag, gehalten den 14. November 1917.

Mit 1 Abbildung im Texte.

Die Blattern oder Pocken gehören zu jenen Infektionskrankheiten, die bei voller Entwicklung ihrer klinischen Erscheinungen ein Krankheitsbild liefern, das der Diagnose keine besonderen Schwierigkeiten bietet, wenn man es vorher einmal gesehen hat. Hingegen kann der Blatternausschlag in seinen Anfangsstadien mit anderen hitzigen Ausschlagskrankheiten; z. B. Masern, Scharlach u. a., verwechselt werden. Ebenso kann die Unterscheidung der Schafblattern (Varizellen), die mit den echten Blattern nur den Bläschencharakter gemein haben, von den durch eine vorangegangene erfolgreiche Impfung veränderten, abgeschwächten Blatternformen unter Umständen selbst dem erfahrenen Kliniker ganz erhebliche Schwierigkeiten bereiten, ja ganz unmöglich sein.

Diese abgeschwächten Blatternformen verlaufen für den Träger recht harmlos, sind jedoch sehr ansteckend und der Ansteckungsstoff vermag bei Ungeschützten die allerschwerste Blatternerkrankung hervorzurufen. Solche unerkannte ambulatorische Fälle können daher zu einer sehr großen Gefahr für ihre Umgebung werden und zur Entstehung von Blattern-

epidemien Veranlassung geben. Es ist auch ohne weiters einleuchtend, daß es keineswegs gleichgültig sein kann, ob ein als varizellenkrank beurteilter, tatsächlich mit einer abgeschwächten Blatternform behafteter Patient im Krankenhause auf eine Varizellenabteilung gebracht oder umgekehrt ein wirklich Varizellenkranker als Blatternpatient auf die Blatternabteilung gebracht wird und erst durch eine dort erworbene Blatternansteckung der Beweis erbracht wird, daß es sich um eine Fehldiagnose gehandelt hat. In der Tat ist der Ursprung sogenannter Spitalinfektionen häufig genug in solchen Fehldiagnosen zu suchen. Also gerade bei solchen zweifelhaften Blatternfällen ist die objektive Sicherstellung von ganz besonderer Bedeutung.

Zum erstenmal wage ich den Versuch, vor einem nichtärztlichen Auditorium an der Hand von Lichtbildern über eine experimentelle Untersuchungsmethode bei Blattern zu sprechen, die knapp vor Kriegsausbruch von Wien ihren Ausgang genommen, in Österreich-Ungarn, in Bosnien und der Herzegowina bereits heimisch geworden ist und auch im Deutschen Reiche seit ungefähr zwei Jahren ein weites Anwendungsgebiet gewonnen hat. Der Blatterneinbruch während der Kriegszeit in unsere verbündeten Reiche gab ausreichende Gelegenheit, die Brauchbarkeit und Verlässlichkeit des neuen Untersuchungsverfahrens zu erproben und seine Bedeutung für eine wirksame Blatternbekämpfung zu erweisen.

Zur wirksamen Bekämpfung der Volksseuchen ist in erster Reihe die möglichst frühzeitige Erkennung der ersten Erkrankungsfälle durch objektive Sicherstellung der Krankheitsdiagnose unbedingt erforderlich, da erst dann die übrigen Abwehr- und Tilgungsmaßnahmen: Isolierung, Desinfektion, prophylaktische Maßnahmen usw. ihre volle Wirkung entfalten können. Wenn auch der Impfschutz der Bevölkerung das wirksamste Mittel gegen die Entstehung und Weiterverbreitung der Blattern ist und bleiben wird, so ist doch dieser Impfschutz mit der Zeit mehr oder weniger vergänglich, so daß es in der Bevölkerung immer eine relativ große Zahl von ungeschützten oder unzureichend geschützten Menschen gibt, die an Blattern erkranken können. Je früher man also den Blatternherd entdeckt, desto wirksamer wird sich Abwehr und Tilgung gestalten.

Ich darf es wohl als bekannt voraussetzen, daß wir bei Typhus, Malaria, Tuberkulose, Cholera, Pest, Syphilis, Rückfallfieber, Milzbrand, Rotz u. a. Verfahren besitzen, die es uns ermöglichen, durch Untersuchung des Blutes, der Auswurfstoffe, der Gewebs-säfte, des Blutserums usw. der Erkrankten die Art der Krankheit auf objektivem Wege viel sicherer zu erkennen, als dies durch Beurteilung der klinischen Krankheitserscheinungen möglich ist, namentlich dann, wenn diese sich nur in unbestimmten Formen äußern.

Diese objektive Diagnose kann 1. durch den Nachweis der Krankheitserreger, wie z. B. bei der

Tuberkulose, Malaria, Cholera, Pest usw., 2. durch die sogenannten serodiagnostischen Untersuchungsmethoden, wie beim Typhus, Syphilis u. a., und 3. durch Kombination der beiden genannten Methoden gestellt werden.

Die Serodiagnostik gestattet auch nach Ablauf der Erkrankung, wenn der Krankheitserreger aus dem Organismus bereits verschwunden ist, die Krankheitsart festzustellen.

Dazu ist nun in neuerer Zeit auch die objektive Blatterndiagnose getreten, die auf einem neuen Untersuchungsprinzip beruht.

Bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, wie Masern und Scharlach, kennen wir den Erreger noch nicht; bei Blattern, Kuhpocken, Fleckfieber u. a. hat man wohl Elementarkörperchen festgestellt, die als die Krankheitserreger betrachtet werden, sie sind jedoch von so winziger Kleinheit, auf künstlichen Nährböden nicht züchtbar und mit anderen korpuskulären Elementen leicht zu verwechseln, so daß sich ihr Nachweis für diagnostische Zwecke noch keine allgemeine Anerkennung zu erringen vermöchte.

Die Beobachtung und Verfolgung der feineren Veränderungen in den von der Blatterninfektion betroffenen Gewebszellen der überaus kompliziert gebauten und außerordentlich gefäßreichen Haut gestalten sich sehr schwierig. Diese Schwierigkeiten hat der italienische Gelehrte Guarnieri im Jahre 1892 in genialer Weise dadurch behoben, daß er als Versuchs-

feld für seine ätiologischen Forschungsversuche bei Blattern die gefäßlose und einfach gebaute Hornhaut des Kaninchenauges wählte. Er impfte nämlich die Hornhautoberfläche mit dem Inhalte von Kuhpocken, die den Menschenblattern nahe verwandt sind und ähnliche Veränderungen an den Impfstellen hervorrufen wie diese. Guarnieri hatte seine Impfversuche in der Absicht angestellt, um den vielgesuchten Blatternerreger zu finden. Es gelang ihm zwar, in den Wucherungsherden, die sich an den Impfstellen im Epithel der Hornhaut bilden, eigenartige, nur dieser Infektion eigentümliche Zelleinschlüsse zu entdecken, die er für die gesuchten Parasiten hielt, als Protozoen ansah und ihnen den Namen *Cytoryktes*, Zellannager beilegte. Diese Zelleinschlüsse, die nach ihrem Entdecker „Guarnierische Körperchen“ genannt werden, haben sich indessen wohl als spezifische, d. i. nur der Blattern- und Kuhpockenerkrankung eigentümliche Gebilde erwiesen, sind jedoch nach der jetzt allgemein geltenden Auffassung nur als eigenartige Reaktionsprodukte der von der Infektion betroffenen Epithelzellen anzusehen. In der Folge hat man auch auf die hohe diagnostische Wichtigkeit des Guarnierischen Impfversuchs, beziehungsweise der Feststellung der Guarnierischen Körperchen für die Blatterndiagnose hingewiesen. Die unleugbaren Schwierigkeiten der histologischen Untersuchungstechnik und der schweren Erkennbarkeit dieser subtilen Gewebsveränderungen waren die Ursachen, daß man von dem Hornhautversuch in der

epidemiologischen Untersuchungspraxis nahezu keinen Gebrauch gemacht hat.

Kurz vor Beginn des Weltkrieges ist es mir gelungen, den Cornealversuch (cornea = Hornhaut) Guarnieris technisch und methodisch so umzugestalten, auszubauen und zu vereinfachen, daß er nunmehr als leicht gangbarer Weg zur objektiven Feststellung der Blatternerkrankung gelten kann. Mein Untersuchungsverfahren hat sich dank der kraftvollen Initiative des Leiters der Medizinalabteilung in Preußen, des Ministerialdirektors Prof. Martin Kirchner, zuerst im Deutschen Reiche, dann in Ungarn und etwas später auch bei uns und in Bosnien und der Herzegowina unter der Bezeichnung: „Experimentelle Pockendiagnose nach Paul“ eingebürgert.

Bis zum Jahre 1913 hat man sich bei der diagnostischen Verwertung des mikroskopischen Befundes beim äußerst selten angewendeten Cornealversuch beinahe ausschließlich auf den Nachweis der Guarnierischen Körperchen beschränkt, deren Anwesenheit als ausschlaggebendes Kriterium für die Eigenart der Blatternreaktion auf der geimpften Kaninchenhornhaut galt.

Im Jahre 1913 habe ich die Entdeckung gemacht, daß man die beim lebenden Versuchstier mit freiem Auge nahezu unsichtbaren Veränderungen auf der mit Blatterngift geimpften Hornhaut schon makroskopisch mit verblüffender Deutlichkeit in ihrer unverkennbaren Eigenart plastisch hervortreten sieht,

wenn man den ausgeschälten Augapfel des getöteten Kaninchens kurze Zeit in Sublimatalkohol bringt. Dadurch habe ich die diagnostische Beurteilung des Untersuchungsbefundes beim Cornealexperiment auf eine prinzipiell neue Grundlage gestellt und wesentlich vereinfacht. In weiterer Ausgestaltung meines Untersuchungsverfahrens habe ich die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungsergebnisse im Lichtbilde festgehalten und dadurch den leicht kontrollierbaren Beweis von der Überlegenheit der auf pathologisch-anatomischen Grundlagen ruhenden Methode gegenüber dem bloßen Nachweise der Guarnierischen Körperchen erbracht. Erst in dieser Form hat sich der Cornealversuch in der sanitätspolizeilichen Untersuchungspraxis eingelebt und sehr rasch ein weites Geltungsgebiet erobert. Dem durch seinen Symptomenkomplex wohlcharakterisierten, jedoch bisher namenlos gebliebenen Infektionsprozesse auf der mit Blatterngift geimpften Kaninchenhornhaut habe ich jüngst den Namen Pockenepitheliose (Epitheliosis, Epithelerkrankung) gegeben.

Diese etwas langatmigen, aber zum Verständnis der vorzuführenden Lichtbilder unvermeidlichen Ausführungen werden wahrscheinlich den unbeabsichtigten Eindruck hervorgerufen haben, daß es sich um eine für den ärztlichen Laien schwer verständliche und deshalb für eine volkstümliche Darstellung nur wenig geeignete Materie handle, die ich zum Vortragsthema gewählt habe. Und doch ist gerade die ex-

perimentelle Pockendiagnose vielleicht das einzige biologische Untersuchungsverfahren, das einer populären Darstellung zugänglich ist, weil es eine Vorführung in allen seinen Teilen in leicht faßlichen Lichtbildern gestattet.

Ich hoffe daher zuversichtlich, daß der folgende Teil meiner Darstellung, der der Vorführung einer größeren Reihe von Lichtbildern mit kurzen Erläuterungen gewidmet sein soll, diesen Eindruck wieder verwischen und den Beweis vom Gegenteil erbringen wird. Halbschematische Durchschnitte des Augapfels, der Hornhaut, histologische Präparate einer normalen Kaninchenhornhaut sollen das Verständnis der vorzuführenden Schnittpräparate von Hornhäuten mit den durch die Blatterninfektion hervorgerufenen Veränderungen erleichtern. Auch die im folgenden kurz skizzierte Technik und Methodik des Cornealversuchs soll durch Lichtbilder illustriert werden:

Die Entnahme und Versendung des Untersuchungsmaterials geschieht auf folgende Weise: Einige der jüngst aufgeschossenen, unversehrten und noch unbehandelten Bläschen werden mit einer sterilisierten Nadel aufgestochen; der hervorquellende Inhalt wird mit einem Glasplättchen (Objektträger) durch Auftupfen aufgenommen. Der so beschickte Objektträger wird so lange liegen gelassen, bis das aufgenommene Material lufttrocken geworden ist, was in wenigen Minuten eintritt. Hierauf wird der Objektträger in einem eigenen Versandkästchen aus gefalztem

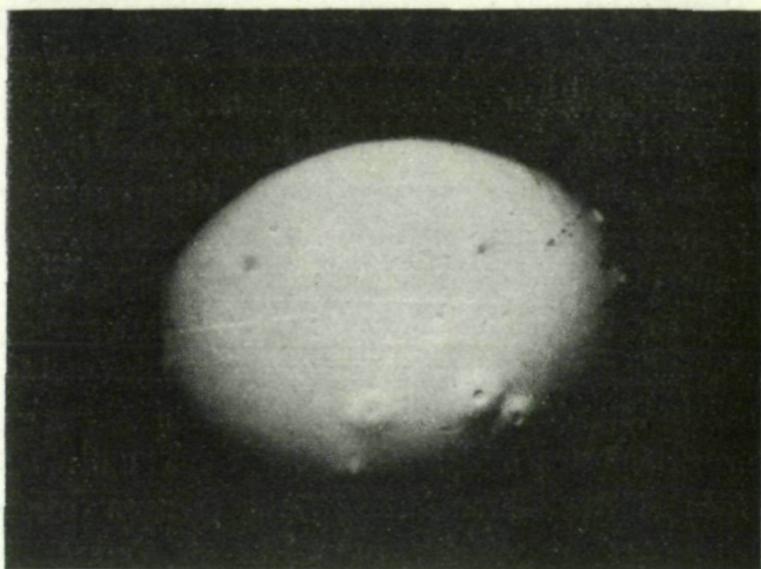
Blech bruchsicher verwahrt und an die Untersuchungsstelle gesendet.

Die Impfung des Kaninchenauges geschieht folgendermaßen: Beide Augen des Versuchstieres werden durch Einträufelung einer Cocaïnlösung unempfindlich gemacht; hierauf wird mit einer sterilisierten Impfnadel die Hornhautoberfläche gitterförmig zart geritzt und auf das Impffeld etwas von dem in Kochsalzlösung erweichten und verteilten Untersuchungsmaterial gebracht. Hiermit ist die Impfung vollendet und das Versuchstier wird in einen versperrbaren Käfig gebracht.

Die Übertragungsversuche dürfen selbstverständlich nur in einem hierfür eigens bestimmten, isolierten Raume unter den für hochvirulente Infektionskrankheiten gebotenen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt werden. Nach 48 Stunden werden die geimpften Augen bei guter Seitenbeleuchtung mit einer Lupe untersucht. Werden hierbei krankhafte Veränderungen irgendwelcher Art festgestellt, so wird das Versuchstier durch Genickschlag rasch getötet.

Untersuchung am getöteten Tier: Der Augapfel wird herausgehoben, abgebunden und kunstgerecht ausgeschält (enukleiert), so daß er am Bindfaden hängen bleibt; dann wird er in Schwebestellung in alkoholische Sublimatlösung gebracht. Schon nach Einwirkung des Sublimats von wenigen Minuten erscheinen die am lebenden Tiere vollkommen durchsichtigen und daher dem freien Auge kaum wahrnehmbaren Wucherungsherde infolge der Eiweißgerin-

nung in Form kreisrunder, isolierter Knöpfchen, die satt weiß sich von dem mehr mattweißen Grunde der nicht infizierten Epithelpartien weich konturiert abheben. Im Zentrum des peripher weiter wachsenden Hügels beginnt nach 48 Stunden eine Abstoßung der



Epithelwucherungen (Pockene epitheliose)

auf der mit Blatterninhalte geimpften Hornhaut des Kaninchenauges; 96 Stunden nach der Einimpfung. Sublimatfixation; vierfache Vergrößerung.

zuerst von der Infektion ergriffenen Epithelzellen, wodurch es nach etwa 96 Stunden zur Bildung eines kreisrunden, wie mit einem Locheisen ausgestanzten Kraters kommt. Diese Kraterbildung ist für die Blatterninfektion kennzeichnend. Es ist also in den meisten Fällen schon auf Grund des mit freiem

Auge wahrnehmbaren Befundes die Stellung der Blatterndiagnose möglich. Nicht immer, namentlich dann, wenn es sich um bereits keimarm oder keim schwach gewordenes Untersuchungsmaterial handelt, kommt es zu einem solchen eindeutigen Bilde. In einem solchen Falle muß die Hornhaut mit dem Mikrotom in feine Schnitte zerlegt, entsprechend gefärbt und mikroskopisch untersucht werden.

Die mikroskopische Untersuchung bringt dann in allen Fällen die sichere Entscheidung.

Die Durcharbeitung der Untersuchungsmethode hat aber auch bemerkenswerte Ergebnisse rein wissenschaftlicher Natur gezeitigt, die auch für andere Infektionskrankheiten von grundlegender Bedeutung sind. Es ist mir nämlich in jüngster Zeit geglückt, den Rätselschleier, der über Art, Herkunft und Entwicklung der sogenannten Guarnierischen Körperchen hing, zu lüften. Der Demonstration der Bilder der von mir entdeckten interessanten Zellveränderungen muß ich zu ihrem Verständnisse einige wenige Bemerkungen über die wichtigsten Lebenseigenschaften der tierischen Zelle vorausschicken.

Zu diesen gehören unter anderem die Teilung und Vermehrung der Zelle, ihre gestaltende Tätigkeit und ihr Wachstum, ihre Reizbarkeit, die Stoffaufnahme und ihre Wiedererzeugung oder Erneuerung. Die Zelle besteht bekanntlich aus dem Zelleib oder dem Zellkörper und dem von ihm eingeschlossenen Zellkern. Die Grundlage beider bildet die rätselhafte,

mit den Eigenschaften des Lebens begabte Substanz, die wir als Protoplasma bezeichnen. Zelleib und Zellkern bilden zusammen eine lebensfähige Einheit und sind für sich allein nicht existenzfähig; beide besitzen eine mikroskopisch wahrnehmbare Gerüststruktur. Besonders deutlich wird diese Gerüststruktur des Zellkernes bei der Behandlung mit gewissen Farbstofflösungen, die bestimmte Teile des Kerngerüsts intensiv färben. Man bezeichnet diese färbbare Substanz als Chromatin.

Das Wachstum der Zelle erfolgt nur durch Assimilation von zugeführten Nährstoffen, d. h. die gebotenen Nährstoffe müssen durch die assimilierende Tätigkeit der Zelle erst organisiert, d. h. in Bestandteile des lebenden Zelleibes verwandelt werden. Eine vollständige Neubildung von Protoplasma aus seinen Nährstoffen kommt niemals zustande; so daß alles Protoplasma von bereits früher dagewesenem Protoplasma abstammt. Ebenso stammen alle Zellkerne von Kernsubstanzen ab. Alle Zellbestandteile können nur durch Teilung von ihresgleichen gebildet werden.

Bei der Zellvermehrung spielt die Kernteilung eine wichtige Rolle. Sie findet auf zwei ganz verschiedene Arten statt: 1. durch einfache Durchschnürung, die man direkte Kernteilung nennt, und 2. durch indirekte Teilung, Mitose genannt. Die Mitose stellt einen höchst verwickelten Bewegungs- und Umlagerungsvorgang der Chromatinsubstanzen des

Kernes dar; sie bildet den normalen Vorgang bei der Zellneubildung, während die direkte Kernteilung als Anzeichen einer Entartung der betreffenden Zelle gilt. Deshalb findet man die letztere besonders häufig bei krankhaften Wucherungsprozessen.

Durch Assimilation verschaffen sich die Zellen das nötige Material, um neue Zellen aufzubauen. Diesen Aufbau bezeichnet man als Wachstum, die Funktion der Zelle hierbei als gestaltende oder formative Tätigkeit. Eine sehr wichtige, ganz allgemein verbreitete Eigenschaft der lebenden Substanz ist ihre Reizbarkeit. Man versteht darunter die Fähigkeit der lebenden Zelle, auf die verschiedensten äußeren Einwirkungen in bestimmter Weise zu reagieren. Die Einwirkung solcher von außen kommender Reize kann eine abnorme Höhe erreichen und zu einer krankhaften Steigerung und Richtungsänderung der gestaltenden Zelltätigkeit führen. Ein in die Augen springendes Beispiel hiervon bietet die Pockenepitheliose auf der geimpften Kaninchenhornhaut.

Nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse sind als die Blatternerreger kleinste, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Elementarkörperchen zu betrachten, die Paschen in Hamburg am genauesten studiert und beschrieben hat, weshalb sie als Paschensche Körperchen bezeichnet werden. Die Einwanderung dieser winzigen Schmarotzer in das Hornhautepithel wirkt als starker Reiz auf den vegetativen

und formativen Apparat der Zelle, wodurch es zunächst zur erhöhten Aufnahme von flüssigen Nährstoffen und infolge davon zur Zellschwellung kommt, die sich später zu ausgesprochener wassersüchtiger Entartung der Epithelzelle steigert (krankhafte Steigerung der vegetativen Zellfunktion).

Doch auch die gestaltende Tätigkeit der infizierten Zelle erfährt eine krankhafte Steigerung und Richtungsänderung. Es erfolgt nicht nur eine pathologische Vermehrung der Zellen durch direkte Kernteilung, wodurch eine Epithelwucherung an der Infektionsstelle entsteht, sondern es kommt auch zur Bildung von sogenannten Riesen- und Schachtelzellen.

Ein besonderes biologisches Interesse bieten die letztgenannten Schachtelzellen, deren Bildung, nach meinen Beobachtungen, auf folgende Weise zustande kommt:

Es kommt zunächst infolge der krankhaften Reizwirkung zum Austritte von Kernsubstanzen (Chromatin) in den Zelleib in Form eines verschieden gestalteten „Chromatinnebels“, der zunächst pilzhutartig einem Kernpole aufsitzt. In einem weiteren Entwicklungsstadium erfolgt die Verdichtung des Chromatinnebels zu einem tropfenartigen Gebilde, das mit einer Plasmahülle umgeben erscheint, also zur Entstehung des „Guarnierischen Körperchens“. Dieses vergrößert sich durch echtes Wachstum und nimmt immer mehr den Charakter einer neugebildeten (primitiven) Epithel-

zelle an. Diese verjüngte Zelle buchtet den durch den Verlust von Kernsubstanz schlaff gewordenen Kern der Mutterzelle nischenartig ein, der weiterhin durch die immer weiter wachsende junge Zelle platt an die Zellwand gedrückt wird. Doch auch dieser auf parasitischer Grundlage aufgebauten Existenz der neu gebildeten Tochterzelle ist nur ein ephemeres Dasein beschieden. Infolge der Fortwirkung des auslösenden pathologischen Wachstumsreizes wiederholt sich derselbe Reaktionsprozeß: es kommt zur Bildung einer Enkelzelle, beziehungsweise zu einer mehrfachen Schachtelzelle. Die Schachtelzellen lösen sich allmählich von ihrer Umgebung los, wodurch es zur Bildung der kreisrunden Krateröffnungen im Zentrum der Wucherungsherde kommt. Diese Abstoßung der Schachtelzellen stellt einen Abwehrvorgang des Organismus dem eingedrungenen Parasiten gegenüber dar, um ihn zu eliminieren.

Überzeugendere Aufschlüsse, als sie die bloße Betrachtung der photographischen Aufnahmen einer Gruppe von solchen Schachtelzellen in drei Entwicklungsstufen bietet, kann selbst die genaueste Schilderung nicht liefern.

Die Guarnierischen Körperchen stellen also nach den Ergebnissen meiner Untersuchungen nur ein bestimmtes Entwicklungsstadium von im Innern der infizierten Epithelzellen, also endogen entstehenden, sich verjüngenden Epithelzellen dar, deren Bildung durch die pathologische Reizwirkung der eingedrungenen

genen Parasiten auf den formativen Apparat zustande kommt. Diese pathologische Zellverjüngerung erscheint also, fachlich ausgedrückt, als eine Art von Parthenogenesis durch adäquaten Reiz. Sie ist in der Zellulärpathologie bisher noch nicht beschrieben worden, bedeutet also eine ganz neue Beobachtung. Dieser Umstand möge es auch entschuldigen, daß ich so lange bei ihrer Besprechung verweilte.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Schriften des Vereins zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntnisse Wien](#)

Jahr/Year: 1918

Band/Volume: [58](#)

Autor(en)/Author(s): Paul Gustav

Artikel/Article: [Der Tierversuch zur objektiven Erkennung zweifelhafter Blatternfälle. 149-166](#)