

Aus dem Hygienischen Institut der Universität in Bonn.

## Disposition und Virulenz.

Eine klinisch-bakteriologische Studie.

Von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. D. Finkler.

Je größer die Erfahrung ist, die man sich aus eigenen Beobachtungen über den Verlauf der Krankheiten gesammelt hat, desto mehr muß man sich für die Tatsache interessieren, daß eine so enorme Verschiedenheit der einzelnen Krankheitsfälle vorkommt und daß andererseits doch wieder so häufig der schulmäßige Typus vieler Krankheiten gewahrt bleibt. Aus den Erlebnissen möchte man sich gerne eine Erklärung ableiten für die Ursachen der zahlreichen Eigentümlichkeiten der Krankheitsfälle. In diesem Bestreben werfe ich die Frage auf: wie weit sind wir unterrichtet darüber, ob die Disposition, die Krankheitsanlage des Individuums einerseits oder die Virulenz des Krankheitserregers andererseits Verlauf und Bild der Krankheit bestimmt? Nicht nur theoretische Erwägung ist der Zweck dieser Betrachtung, sondern auch praktische Maßnahmen werden von dem Resultat derselben abhängen.

In den letzten Jahren ist so vorwiegend auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten gearbeitet worden, daß dadurch viele tiefere Einblicke in den Ablauf der biologischen Erscheinungen erschlossen wurden. Auf dem Gebiete der Infektionen liegt es deshalb auch am nächsten, die an erlebten Krankheitsfällen gesammelten Erfahrungen auf die Frage Disposition und Virulenz zu prüfen.

Wie in allen unseren medizinischen Diskussionen, ist auch hier eine Schwierigkeit zu erblicken in der Anwendung von Worten und Bezeichnungen, welche im Laufe der Zeiten starke Umwandlungen und Umwertung ihrer Bedeutung erfahren haben. Das gilt namentlich für den Begriff „Disposition“. Als ich vor 25 Jahren Allgemeine Pathologie und Therapie las, pflegte man eine Anzahl von Beispielen dafür anzuführen, daß manche Menschen und Rassen für bestimmte Krankheiten empfänglich oder unempänglich waren, „individuelle Disposition“, daß gewisse Zeiten oder gewisse Orte zur Entstehung von Krankheiten disponierten oder dagegen schützten, „örtliche und zeitliche Disposition“. Klarere Begriffe dafür fehlten. Im Laufe der Zeit haben sich nun für viele Fälle Erklärungen finden lassen, warum Krankheit entstand oder nicht; man kam darauf, daß vielfach die Annahme bestimmter Disposition ganz unzulässig war, daß mit dem Wort Disposition insofern Unfug getrieben wurde, als dieselbe doch erst in Frage kommen kann, wenn die Bakterien oder Krankheitserreger an gewissem Ort oder bis zu einem gewissen Punkt oder Organ eingedrungen sind. Für den Ausbruch der Krankheit beim Einzelnen wie bei Gruppen enthält doch vielfach nicht eine eigenartige Anlage, eine Eigenart des inneren Chemismus des Menschen die Erklärung, sondern dafür sind in allererster Linie äußere Momente

maßgebend. In größtem Sinne zunächst einmal die Tatsache, daß eben nicht alle Menschen von der Infektion getroffen werden. Es gibt Menschen, die nicht nur eine, sondern eine ganze Reihe von blutigen Schlachten mitgemacht haben und niemals von einer Kugel getroffen wurden. So werden auch viele von Krankheitserregern verschont bleiben, selbst inmitten der gefährlichsten Epidemien. Es ist keine Frage, daß z. B. in Choleraepidemien viele Menschen nicht mit Kommabazillen in Berührung kommen. Bei einer durch das Wasser bedingten Epidemie von Cholera und Typhus bleiben nicht nur viele Menschen, sondern auch ganze Gruppen frei, die überhaupt kein Wasser trinken, und an Tuberkulose erkranken sicherlich viele Menschen nicht, weil sie als Glückskinder nicht von Bazillen getroffen werden. Das trifft aber nur einen Teil des Verschontbleibens von einer Infektionskrankheit. Immerhin muß es bei der Besprechung der „Disposition“ bedacht werden. Es ist schon beobachtet worden, daß auf einem Schiffe in einem Malariahafen die Mannschaften, welche auf Deck schliefen, das Fieber bekamen, während die Offiziere, die auf der Brücke schliefen, frei blieben. Das Freibleiben war also schon an eine geringe Niveaudifferenz des Aufenthalts gebunden. Von hohem Interesse sind hier die epidemiologischen Beobachtungen Gotschlichs über die ägyptischen Pestepidemien. Die Sommerepidemien sind dort durchaus verschieden von den Winterepidemien. In den Sommerepidemien scheint die Pest nicht kontagiös, in den Winterepidemien dagegen in hohem Grade. Die Pest ist im Sommer Beulenpest; diese wird fast für jeden einzelnen Fall durch Uebertragung von den Ratten, dem Kehrlicht etc. erzeugt. Wer mit diesen Tieren oder diesen Stoffen nicht in Berührung kommt, ist auch vor der Pestbeule sicher. Kein Wunder, daß bei dieser Verteilung die besser Situiereten von der Krankheit verschont bleiben. Wird aber, wie in den Winterepidemien, die Krankheit zu Lungenpest, so ist es schon viel schwieriger, den herumschwirrenden Pestbazillen zu entgehen, dann steckt sie an wie die Influenza. Hier spielt also die von äußerlichen Verhältnissen abhängige Möglichkeit, überhaupt die Erreger zu fangen, die größte Rolle. So ist es auch zu erklären, daß in Epidemien von Cholera, Typhus abdominalis, Pest die Aerzte sehr oft verschont bleiben. Wir haben es durch die Erziehung gelernt, auch schließlich ganz instinktiv die Einführung der Erreger in den Mund oder in Wunden direkt und indirekt zu vermeiden.

Alles dies ist aus dem Begriff der „Disposition“ auszuscheiden. Dies kann natürlich auch leicht geschehen, wenn

wir es wissen. Natürlich kam man über den Begriff der Disposition nicht ins Reine, wenn man Vorkommnisse damit erklären wollte, die gar nichts damit zu tun haben. Die Kenntnis aber von dem Wege der Uebertragung war früher fast null, ja wir haben in vielen Fällen mit falscher Voreingenommenheit diese Wege in falschen Gegenden gesucht. Erst nach der Begründung der Bakteriologie haben wir angefangen, gut bewiesene Kenntnisse zu erlangen.

Eine andere Frage ist nun aber die: wie steht es mit dem Begriff einer „Disposition“, nachdem die Krankheitserreger den Menschen befallen haben? Gibt es da Anlagen im Körper, welche die Krankheit heftiger oder weniger heftig zum Ausbruch kommen lassen, und solche, welche den Ausbruch ganz und gar unmöglich machen? Das wird jeder Praktiker mit „ja“ beantworten; und dennoch muß auch jetzt etwas schärfer geurteilt werden als früher. Gewiß ist es leicht, Beispiele anzuführen, welche Analogieschlüsse zu lassen, aus der vergleichenden Infektionslehre, wenn ich dieses Wort gebrauchen darf in dem Sinne, wie wir von vergleichender Anatomie und Physiologie sprechen. Für mich war immer am frappantesten der Versuch, daß man einer Taube eine ganze Pestkultur einspritzen kann, ohne daß sie sich darum kümmert, daß man eine Ratte nur aus der gleichen Kultur an der Nase zu pinseln braucht, um sie durch die Pest zu töten, und daß die fast ebenso aussehenden Bazillen der Hühnercholera sich gerade umgekehrt verhalten. Ebenfalls erstaunlich ist auch das verschiedene Verhalten sehr nahe verwandter Tiere gegenüber gleicher Infektion, wie das der Hausmäuse und Feldmäuse gegen die gleichartige Infektion. Aber bleiben wir beim Menschen, und zwar zunächst bei demselben Individuum, welches in verschiedenen Zuständen der Infektion unterliegt. Es ist durch tausendfältige Erfahrung bekannt, daß zur Zeit der Schwangerschaft eine Tuberkulose still steht oder gar heilt, daß sie in der Zeit der Laktation oder überhaupt nach der Niederkunft erschreckende Fortschritte macht. Ein Beispiel für diese erhöhte Empfänglichkeit nach der Niederkunft ist mir besonders in Erinnerung.

Ein junges Mädchen hatte eine kleine Veränderung der rechten Lungenspitze, sie wurde als „suspekt“ bezeichnet. Die Behandlung mit Alttuberkulin hatte eine „vollkommene Heilung“ erzielt. Im Verlauf der Behandlung waren die Reaktionen so typisch, daß es ein Schulfall war. Zum Schluß wurden große Dosen injiziert, ohne jede Reaktion. Das Mädchen blieb gesund, es heiratete, und — im ersten Wochenbett entwickelte sich von der bis dahin normal erscheinenden, „geheilten“ rechten Spitze eine Phthisis florida, die unbeeinflussbar durch irgendwelche Mittel und Methoden in wenigen Wochen zum Tode führte.

Ich denke ferner hier an die Fortschritte, welche die Tuberkulose beim Diabetiker macht, auch daran, daß in dieser Krankheit vielleicht die Empfänglichkeit für Tuberkulose größer ist. Der *Diplococcus pneumoniae* ist ein häufiger Invasor des Mundes und Halses; er führt zur Pneumonie, wie wir jetzt annehmen müssen, nach gewissen Veränderungen, z. B. nach Einwirkung des Erkältungsreizes, nach Trauma der Lunge oder nach Vorarbeit anderer Bakterien, wie der Influenzabazillen. Man könnte also sagen, die Disposition zum Ausbruch der Krankheit muß erst geschaffen werden. Ob das durch chemische Veränderungen geschieht, oder ob rein mechanisch erst das Eindringen an bestimmter Stelle ermöglicht wird, oder ob endlich physiologische Veränderungen in bezug auf die Abwehr des Organismus und deren Schwächung gebildet werden müssen, wissen wir noch nicht. Bei der Prädisposition der Lungenspitzen für Tuberkulose handelt es sich sehr wahrscheinlich doch nicht um eine chemische Eigentümlichkeit dieser Stelle, sondern um mechanische Einflüsse. Auch der Einfluß des Alters gehört hierher. Bei vielen experimentellen Infektionen zeigt sich ein Einfluß des Alters der Versuchstiere. Noch neuerdings habe ich bei Experimenten über die Tuberkulose gesehen, daß bei gleicher Infektion alle Versuchstiere in allen Gruppen, die verschiedenster Behandlung unterzogen wurden, die größten und schwersten Meerschweinchen zu gleicher Zeit und wochenlang vor den kleineren, jüngeren Tieren an Tuberkulose gestorben sind. Man glaubte früher, daß die Kinder gegen Typhus weniger empfänglich seien; nehmen wir jetzt an, daß die Kinder den Typhus leichter

überstehen, daß sie als Bazillenträger so gefährlich werden, weil sie bei nur geringen Krankheitserscheinungen die Bazillen mitschleppen, so ist das immerhin ein Beweis, daß die Jugend einen wenigstens größeren Widerstand gegen den eklatanten Ausbruch der allgemeinen Krankheitserscheinungen besitzt. Ist aber damit erwiesen, daß der gesamte Zustand des Körpers daran schuld ist? Könnte das nicht auch noch erklärt werden durch Vorgänge, welche mehr lokaler, regionärer Art sind und die nichts mit der allgemeinen Anlage des Körpers zu tun haben? Wir haben doch auch sehr ausgesprochenen Typhus bei Kindern erlebt. Man muß unterscheiden zwischen den Darmveränderungen des Typhus und dem gesamten Bilde der Typhusvergiftung. Ich habe einmal folgenden Fall erlebt.

Ein junger, kräftiger Arbeiter kommt ins Krankenhaus, weil er total heiser ist, Schluckbeschwerden und eine heftige Halsentzündung hat. Es findet sich ein Geschwür im Kehlkopf, welches, an der hinteren Wand gelegen, nicht nach Tuberkulose aussieht, sondern mehr Ähnlichkeit mit einem Typhusgeschwür zu haben scheint. Geringes Fieber; das Geschwür wird lokal behandelt, Patient geht herum. Nach vier Tagen bekommt er nachts eine kolossale Darmblutung, die innerhalb 24 Stunden zum Tode führte. Die Autopsie ergibt, daß der ganze Darm, bis herunter zum Rectum, mit Typhusgeschwüren bedeckt ist.

Den lokalen Erscheinungen nach also ein ausgesprochener Typhus abdominalis in einer Ausdehnung, wie sie selten ist. Hätte man die Autopsie nicht gemacht, würde man den Fall sicher nicht als Typhus erkannt haben (das war vor der Zeit der Serodiagnostik). War der Mensch disponiert zum Typhus oder nicht? Zur Ansiedlung der Typhusbazillen, zu deren gewaltiger Einwirkung im Darm war volle, sogar sehr starke „Disposition“ vorhanden; es bestand aber keine Disposition zur Erzeugung der Vergiftungserscheinungen von seiten des Nervensystems einschließlich des Fieberzentrums. Das erinnert mich an das Vorkommen großer, lokal vollkommen ausgebildeter Pneumonien im Greisenalter, ohne entsprechende Allgemeinreaktionen. Auch für die Lungenphthise sieht man analoge Zustände, auch beim Erysipel, bei Entstehung mancher retroperitonealer Infiltrate und Abszesse. Doch darauf komme ich noch bei der Virulenz zu sprechen.

Jedenfalls muß dies alles veranlassen, anzunehmen, daß die sogenannte Disposition sich aus verschiedenen Momenten zusammensetzt. Soweit ich es besprach, aus der Möglichkeit zur Ansiedlung, Aufnahme der Bakterien, lokalen Entwicklung der spezifischen (sit venia verbo) pathologisch-anatomischen Veränderungen und andererseits aus der Empfindlichkeit gegen das betreffende Bakteriengift. Wir sehen, daß die Empfindlichkeit gegen Gifte gesteigert und herabgesetzt werden kann durch Momente, welche der im speziellen Falle vorliegenden spezifischen Infektion fern liegen, mit ihr nur zufällig konkurrieren. Wir sehen ebenso Variationen der Empfänglichkeit für das Wachstum, die Verbreitung von Bakterien wie für deren Gifte.

Es gibt Steigerungen der Empfindlichkeit für Bakterien und deren Produkte. Brieger und Ehrlich haben die grundlegende Tatsache zufällig beobachtet, daß bei typhösen Personen der *Bacillus des malignen Oedems* die schwersten Formen von Erysipel und Gasauftreibung macht, während er bei Gesunden vollkommen indifferent ist. Auf diesem Wege kommt man zugleich zum Verständnis der vielfachen Beobachtungen über die Mischinfektionen. Eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten erzeugt Neigung zur Sepsis. Die sekundären Ansiedlungen von Streptococcen und Staphylococcen nach und bei Typhus, Scarlatina, Pneumonie lassen sich nicht durch zufällige Verschleppung und nicht durch mechanische Momente erklären, wir müssen annehmen, daß durch die eine Infektion der Boden, die Empfänglichkeit oft ganz entfernter Organe und Körperteile für andere, fremde Bakterien geschaffen wird. Großes Material hat uns hierfür die letzte Influenzaepidemie geliefert; die Komplikation mit Streptococcen- und Diplococceninfektionen ist ja dabei für die Erzeugung von Pneumonien ebenso wie für Entstehung sonst ganz seltener Eiterungen (eitrige Peritonitis, Meningitis) verantwortlich gewesen; aber die Influenza hat die Disposition geschaffen. Auch die Streptococceninfektion der Phthisiker, über welche ich an anderer Stelle berichtet habe, gehört hierher.

Daß es sich bei manchen dieser Vorkommnisse um Aeußerung gewisser chemischer Veränderungen im Organismus handelt, wird durch die wichtigen Arbeiten Briegers über die „Fäulniskrankheiten“ nahe gelegt. Manche Krankheiten gehen einher mit einer Steigerung der Phenolschwefelsäurebildung. Dadurch finden gewisse Bakterien Stoffe vor, die zur Giftbildung oder zu ihrer Entwicklung Vorteil bieten. Wenn solche Fäulniszustände an sich nicht ausgesprochene Krankheiten sind, so werden sie Krankheiten durch die Erhöhung der Empfindlichkeit und dadurch bedingtes Hervortreten der Gifterscheinungen. Aber hier liegt ein schwieriges Problem vor. Wir wissen über die intermediären Produkte des Stoffwechsels noch zu wenig, um beurteilen zu können, welche Substanzen in verschiedenen Fällen den eingedrungenen Bakterien zum Vorteil oder zum Nachteil gereichen können. Wir wissen aber andererseits, daß Bakterien oft sehr wählerisch in bezug auf das Nährmaterial sind. Ich erinnere an die Arbeit von Gärtner über die Milzbrandbazillen, in welcher er fand, daß diese zum Wachstum Eiweißstoffe und ihre allernächsten Derivate gebrauchen, daß sie aber zum Unterschied z. B. gegen Tuberkelbazillen mit Ammoniak und dessen Verbindungen mit organischen Säuren nichts anzufangen vermögen.

Im lebenden Körper kommt dazu aber noch eine neue Komplikation. Selbst wenn Nahrungsmaterial für Bakterien dort vorhanden ist, bleibt es noch fraglich, ob nicht die lebenden Moleküle des Körpers diese Stoffe mit größerer Energie an sich reißen und ketten, als es die Bakterieneindringlinge vermögen. Wir wissen auch noch nicht, aus welchen Muttersubstanzen die verschiedenen Bakterien die heftigen Gifte erzeugen. Die Arbeiten Briegers haben in dieser Frage erst den Anfang gemacht.

Ich betone, daß in den genannten Zuständen, welche man doch alle für den Begriff der „Disposition“ heranzog, nicht die ursprüngliche Anlage des Körpers, sondern erst Einflüsse, die sich während des Lebens vollzogen, den Grund für die Empfänglichkeit abgeben. Es handelt sich also bei dem alten Begriff der Disposition, nach unserer jetzigen Kenntnis wenigstens, um zwei verschiedene Zustände. Entweder besteht eine autochthone Disposition zur Krankheit oder nur eine Empfänglichkeit, die erst entstand durch andere Einflüsse im Leben, eine angeborene Empfänglichkeit und eine andere erst erlangte. Die Erfahrung hat uns gelehrt, daß in Familien ebensowohl Krankheiten, als die Empfänglichkeit für solche erblich sein kann, d. h., daß die Empfänglichkeit zu einer Eigenschaft der Individuen geworden ist. Für Tuberkulose, Carcinom nehmen wir das ebenso an wie für Diabetes, Geisteskrankheiten, Gicht und konstitutionelle Abnormitäten. Im großen und ganzen aber mußte die alte Vorstellung von der Vererbung der Krankheiten immer mehr zurücktreten gegen die Erkenntnis der intrauterinen Infektion und der Infektion nach der Geburt.

Wir sehen, daß Kinder aus tuberkulöser Familie erkranken, nachdem sie ein gewisses Lebensalter erreicht haben, daß alle Geschwister im gleichen Alter, beispielsweise 20. bis 25. Lebensjahre, sterben. Dabei nimmt die Erkrankung bei ihnen den gleichen Verlauf. Nach langem Latenzstadium bricht sie hervor und eilt in überraschend schnellem Verlauf zur großen Ausdehnung der Lokalprozesse und zur Vernichtung des Individuums. Darin liegt eine gewisse Periodizität. Ist es die Zeit, deren die schon im Körper vorhandenen, mitgeborenen Bazillen zu ihrer Entwicklung bedürfen, ist es die allmähliche Erschöpfung des Widerstandes, der diese Periode bedingt? Eine Analogie finde ich in den Erfahrungen, welche ich bei der Behandlung Tuberkulöser mit verschiedenen Bazillenderivaten gemacht habe. Bei Alttuberkulin, bei TR. und bei Stoffen, die ich auf verschiedenste Art aus Tuberkelbazillen gewonnen habe, sah ich analoge Vorkommnisse. Eine Zeitlang nützen diese Substanzen, oft auffallend gut. Dann erlebt man oft zur Ueberraschung nach der eingetretenen Besserung auf einmal wesentliche Verschlimmerung. Das Fieber beginnt aufs neue, in den Lungen treten zerstreut neue knisternde Stellen auf, und es entwickelt sich nun plötzlich eine foudroyante Tuberkulose der Lunge, auch ohne daß eine Mischinfektion die Ur-

sache ist. Das kommt aber auch, wenn auch seltener, vor, ohne daß eine solche spezifische Behandlung stattfand.

Ich zweifle nicht, daß es sich hier um dieselbe Erscheinung handelt wie bei der „negativen Phase“ im Verlauf der Impfung und Immunisierungsversuche. Da bei Tuberkulösen ja fortwährend dieselben Stoffe resorbiert werden, muß sich auch von selbst, ohne fremde Injektion, eine solche negative Phase entwickeln. Ueber die Entstehungszeit und die Dauer dieser Periode gesteigerter Empfindlichkeit wissen wir noch wenig. Vielleicht wird die Opsoninbeobachtung darüber einmal Aufschluß geben. Da die Kinder im Leibe der tuberkulösen Mutter den gleichen Giftwirkungen ausgesetzt waren, konnten sie schon dadurch in diese negative Phase in späterer Lebenszeit gebracht werden. Vielleicht beruht die ererbte Disposition zur Tuberkulose darauf. Die Materie hat doch wahrscheinlich auch ein zähes Gedächtnis. Dies braucht nicht nur auf Gehirn und Nerven und auch nicht nur auf empfundene und bewußte Einwirkungen beschränkt zu sein.

Es besteht also die Tatsache, daß gewisse Momente die Empfänglichkeit erhöhen; Stoffwechselveränderungen durch physiologische Vorgänge, chemische Veränderungen, eventuell durch Fermente oder Lebewesen bedingt, Gifte können die Empfindlichkeit sowohl in spezifischer Weise, wie auch für andersartige Krankheitserreger steigern.

Umgekehrt beobachten wir alle Grade der abgeschwächten Empfänglichkeit.

Für die Bakterien des Typhus, der Cholera, der Diphtherie, der Pneumonie, der Meningitis epidemica kennen wir „Bazillenträger“. Gesunde Menschen, welche die gefährlichen Bakterien mit sich herumtragen. Da muß man wohl annehmen, daß sie eine geringe Empfänglichkeit für diese Krankheiten haben. Vorsicht in der Beurteilung ist auch hier geboten. In Genua 1885 beobachtete Zaeslein wohl zum erstenmal einen solchen Bazillenträger. Ein Junge, der im Hospital lag, hatte Choleraabazillen in den Darmentleerungen. Schon wollte man glauben, daß die Kommabazillen nicht die Erreger der Cholera seien — da erkrankte der Junge doch an der Cholera. Wenn ein Kind Diphtherie überstanden hat, kann es noch wochenlang virulente Loefflersche Bazillen im Halse beherbergen. Für diesen Fall muß man annehmen, daß die Immunität, welche durch die überstandene Erkrankung erreicht ist, zunächst die Bazillen für dieses Kind indifferent machte. Ich glaube, dies aus einer andern Beobachtung annehmen zu müssen. Zur Zeit als man noch nicht mit Diphtherieserum behandelte, habe ich viele Fälle von Diphtherie mit Papain gepinselt. Ich habe dabei in kurzen Zeiten die Membranen auflösen können. Aber — die Rezidive waren sehr häufig. Ich erlebte oft zwei, drei, ja fünf Rezidive innerhalb weniger Tage. Das sieht man nach Behandlung mit Behrings Serum nicht mehr. Die frühe Entfernung der Membranen durch jene Auflösung mit Papain hat die Empfänglichkeit des Kindes gegen die noch vorhandenen Bazillen nicht geschwächt. Die Anwendung des Serums erreicht dagegen diese Abschwächung, die man als Immunität auffassen muß.

So kommen wir bei Betrachtung der Unempfänglichkeit auf die erworbene Immunität; auch diese ist nicht als einheitlicher Begriff zu fassen. Wir wissen, daß die passive Immunität sich unterscheidet von der aktiven, daß die verschiedenen Methoden aktiver Immunisierung zu verschiedenen Erfolgen führen. Zur Erzeugung der besten aktiven Immunität ist nicht mehr die Virulenz der zur Impfung benutzten Bakterien allein maßgebend, sondern nach Wassermann die Eigenschaft des höchsten Bindungsvermögens für die Ambozeptoren des Serums.

Ob die angeborene Unempfänglichkeit wieder ein anderer Zustand ist als die erworbene, ist noch nicht ohne Zweifel festgestellt. Das ist aber sicher, daß bei vielen Menschen die Unempfänglichkeit für bestimmte Krankheiten eine erworbene aktive Immunität sein muß. Das ist auch für ganze Bevölkerungsgruppen erwiesen. Ich denke an die Unempfänglichkeit Eingeborener für Malaria und an die Beobachtung über eine regionale Immunität gegen Typhus, welche Frosch in der Beobachtung der Typhusverbreitung in Wittlich gemacht

hat. Dort war nicht ein ganzer Ort, sondern ein bestimmter Teil desselben immun geworden. Nicht zu übersehen ist hier die Entdeckung Ehrlichs, Briegers, Wassermanns, daß durch die Milch Antistoffe übertragen und somit schon die Säuglinge eine Immunität erwerben können, die also nichts mit der Anlage zu tun hat.

Die Immunität braucht nicht vollkommen zu sein. Sie läßt verschiedene Abstufungen zu. So sehen wir die gleichen Bakterien bei einem Individuum eine schwere, beim anderen eine leichte Erkrankung erzeugen; wir sehen, daß virulente Bakterien allgemeine Sepsis bewirken, daß sie abgeschwächt, oder bei einem teilweise immunisierten Tier nur eine lokale Eiterung hervorrufen. Man denke an die ersten Versuche Héricourts und Richets zur Immunisierung durch Serumübertragung gegen Staphylococci bei Hunden.

Praktisch nützt dem Menschen die natürliche Unempfänglichkeit wenigstens ebensoviel wie die erworbene Immunität. Aber theoretisch genommen, kann es sich bei beiden Zuständen um ganz und gar Verschiedenes handeln. Ich kann mir denken, daß der natürlich refraktäre Zustand eines Körpers darauf beruht, daß sein innerster Chemismus, zumal dieser an bestimmte Substrate gebunden ist, die nur in bestimmter Richtung, entsprechend der Organisation beeinflussbar sind, für viele Bakterienprodukte wie für viele chemische Stoffe garnicht angreifbar ist. Bei der erworbenen Immunität sind spezifische Schutzstoffe gebildet, und es handelt sich wahrscheinlich um ganz andere Vorgänge als um einfache Unempfänglichkeit. Deshalb kann ich mich nicht damit befreunden, die Tatsache, daß ein Mensch nicht erkrankt trotz der Infektion, stets und immer nur auf die Anlage zu beziehen. Will man nur die ursprüngliche Anlage Disposition nennen, dann ist Disposition ihrem Wesen nach noch nicht identisch mit Empfänglichkeit, obwohl beide zum gleichen Effekt führen.

Wie einerseits die Empfänglichkeit variabel ist, so ist andererseits die Virulenz der Krankheitserreger abgestuft. Drückt sich diese Abstufung in einzelnen Erkrankungen und in dem Charakter der Epidemien aus? Alle Verlaufsarten infektiöser Krankheiten aus der Disposition oder aus der verschiedenen Empfänglichkeit erklären zu wollen, geht nicht an. Als Beispiel dafür hat man herangezogen das Vorkommen gleich schwerer oder gleichartiger Erkrankung in derselben Familie. Mag das für die Tuberkulose noch leichter möglich sein, so erheben sich schwere Bedenken gegen diese Auffassung beim Typhus. Ich kenne zwar die Beobachtungen Wagners über gleichartigen Verlauf des Typhus innerhalb einzelner Familien. Aber sie sind mir nicht überzeugend genug. Es bleibt doch immer die Möglichkeit, den gleichartigen Verlauf aus Eigenschaften der aus gleicher Quelle stammenden Infektionserreger oder aus der Aufnahme fast gleicher Massen derselben zu erklären. Ich habe eine Beobachtung machen können, welche mit aller Entschiedenheit für die ursächliche Bedeutung der Virulenz für den Krankheitsverlauf spricht.

Mann und Frau waren am Typhus erkrankt, sie waren nicht blutsverwandt. Beide machten schweren Typhus durch, die Fieberkurve in beiden Fällen war schulmäßig; Anstieg, Continua, Abfall, wie es im Buche steht. Nachdem beide Patienten sechs Tage lang fieberfrei waren und entsprechend den Eindruck von Rekonvaleszenten machten, entstand bei beiden das genau gleiche Rezidiv. Ich meine nicht etwa eine beliebige Fiebersteigerung oder Komplikation oder sekundäre Infektionen, sondern wie beim ersten Anfall staffelförmiges Ansteigen der Temperatur, Continua, Abfallremissionen, danach Intermissionen, also wiederum ein Typhusverlauf wie ein Paradigma.

Dieser gleiche Rezidivverlauf bei nicht verwandten Menschen, die aus derselben Quelle infiziert waren, läßt sich nach meiner Meinung nur aus der Beschaffenheit der Krankheitserreger erklären. Auch bei Wagner und bei Murchison finde ich solche oder doch ähnliche Vorkommnisse beschrieben. Ähnliches habe ich auch bei Pneumonien erlebt. Mehrere Bewohner derselben Häuser, an Pneumonie erkrankt, zeigten denselben schweren oder denselben leichten Verlauf der Krankheit. Ja, ich habe das auch bei syphilitischer Infektion gesehen.

Es sind mir Fälle bekannt, wo Patienten, die an derselben Stelle sich die syphilitische Infektion geholt haben, in gleicher

Weise, und zwar sehr auffälliger Weise erkrankten, z. B. zwei Männer, von derselben Quelle infiziert, zeigten so geringe Anfangsercheinungen, daß man nur aus scheinbar übertriebener Vorsicht eine Kur durchmachte. Roseolen traten nicht auf, alle Sekundärercheinungen wurden vermißt. Nach sechs Jahren bekommt der eineluetische Neuritis optica beiderseits, die zu schneller Erblindung führt, der andere zur selben Zeit Paralyse, die rapide zum Tode führt. Ich habe zwei andere Männer gesehen, die in England bei derselben Person infiziert wurden, die beide zu gleicher Zeit an Paralyse erkrankten.

Es gibt leichte und schwere Epidemien von allen Krankheiten. Vor kurzem war in der Nähe von Brühl eine Scharlachepidemie in einem Dorfe, welche an Bösartigkeit alles übertraf, was ich noch gehört habe. Die Epidemien machen ein gewisses Fastigium durch; bei der Cholera zeigt sich das so deutlich, wenn man die Berichte über die Zahl der Erkrankten und Gestorbenen ansieht. Das beziehe ich auf die Virulenz der Erreger; dann lassen die Epidemien nach in bezug auf die Zahl der Fälle, aber auch in bezug auf die Todesfälle, sie werden „leichter“. Was aber erstaunlich ist, wenn von solchem Orte die Keime an einen neuen Ort verschleppt werden, so tritt dort wieder mit derselben Giftigkeit die Epidemie auf. Das muß man also wohl auf den Umstand beziehen, daß im alten Herde eine gewisse Immunität (regionäre Immunität) eingetreten ist.

Ueberzeugende Beispiele für den Zusammenhang zwischen Virulenz der Erreger und Krankheitsverlauf liefern meine früher veröffentlichten Beobachtungen über Streptococcenpneumonien und über Influenzapneumonien. Ich habe Streptococcenpneumonien entdeckt, die gleich bösartig endemisch auftraten und nichtverwandte Menschen verschiedenen Alters in gleicher Weise schwer darnieder warfen oder töteten. Mehrere solcher zyklischen Infektionen sind erstaunlich. Ich habe zu anderer Zeit andere gehäufte Infektionen gesehen, auch Streptococcenpneumonien, die einen unter sich gleichartigen, milden, ungefährlichen Verlauf zeigten. Dasselbe konnte ich von Influenzapneumonien in verschiedenen Jahrgängen erweisen.

Ich muß aber hier besonders hervorheben, daß es zur richtigen Beurteilung vor allem auf die richtige Diagnose ankommt. Zur Zeit, als man die Pneumonien nur nach dem physikalischen Befund bezeichnete und auch diesen noch nicht genau genug differenzierte, warf man Diplococccen-, Streptococccen-, Influenzapneumonien durcheinander. Wenn sie dann zu gleicher Zeit vorkamen, so mußte man sich natürlich über den verschiedenen Verlauf der für einheitlich gehaltenen Krankheit „Pneumonie“ wundern. So ist es auch mit dem Typhus. Ehe man den Paratyphus bakteriologisch abtrennte, hat man diese Epidemie als „leichte“ und eigenartige Typhusepidemie aufgefaßt. In bezug auf Typhus und Paratyphus ist das schnell von den Aerzten akzeptiert worden. Offenbar, weil die Differentialdiagnose leicht und sicher von den Untersuchungsstationen ausgeführt wird. Für die große Gruppe pneumonischer Erkrankungen ist das Verständnis für die ätiologischen Differenzen nicht so schnell und tief eingedrungen. Hier kommt es für die Diagnose noch mehr auf die feine Untersuchung und Unterscheidung der Symptome beim Kranken an, das ist aber nicht ganz so leicht und bequem.

Ein Hindernis für die Klärung dieser Verhältnisse liegt eben noch in der Bezeichnung der Krankheiten, in der anatomischen Diagnose und überhaupt in dem Betonen der pathologischen Anatomie bei unserer Ausbildung. Die ätiologische Diagnose und das Verständnis für die funktionellen Erscheinungen im Verlauf der Krankheiten muß in Zukunft immer energischer in den Vordergrund geschoben werden.

Was im klinischen Bilde sollen wir auf die Virulenz der Erreger beziehen? Die Energie, mit welcher sich die Bakterien lokal ansiedeln und lokale Veränderungen machen, also beim Typhus die Darmgeschwüre, bei der Pneumonie die Lungenveränderungen, bei Diphtherie die Membranen, oder aber die Gifterscheinungen, welche sich im Nervensystem, am Herzen und entfernteren Organen äußern? Ich denke beides. Aber die beiderlei Effekte der Bakterien, sagen wir kurz die lokalen, anatomischen und die allgemeinen, die funktionellen können vielleicht verschiedenartigen Giften der Bakterien zukommen; sie können auch quantitative Äußerungen desselben Giftes

sein, und das kann auch bei verschiedenen Infektionen verschieden sein. Hier kommt aber der Begriff der Virulenz wieder zusammen mit dem der „Disposition“. Wenn ein Erwachsener, wie das nicht selten ist, eine diphtherische Auflagerung zeigt, die im Halse über den Gaumen bis zu den Zähnen geht, und doch dabei kaum fiebert und jedes schwere Vergiftungssymptom vermissen läßt, so darf man wohl annehmen, daß er gegen das Toxin giffest ist, obgleich die lokale Ansiedlung in größtem Umfang zur Ausbildung kommt, gleichgültig, ob er nun giffest ist gegen die Quantität oder eine besondere Qualität des Giftes. Dasselbe gilt für den Typhus. Ich erwähnte hier oben den Fall einer kolossalen lokalen Typhusentwicklung ohne Allgemeinerscheinungen. Ebenso finden wir das auch bei Pneumonie, Erysipel. Wir finden das auch bei Carcinomen alter Leute. Ich habe eine Frau gesehen, die vom 75.—85. Lebensjahre an einem verjauchenden Carcinom der Mamma litt, ohne darum wesentliche Störungen zu erfahren. Da gibt es also sehr energische Lokalerkrankungen, aber es kommen die Vergiftungserscheinungen zu kurz.

Die Steigerung und die Abschwächung der Virulenz durch Tierpassage, für viele Infektionen nachgewiesen, wie für Rotlauf, Milzbrand, Tuberkulose, Lyssa steht in Analogie mit der Variabilität der Krankheitserscheinungen. Gewiß wird uns das Studium der Aggressine und der Opsonine, sowie das Studium der Entwicklung der Gegenstoffe gegen Gifte wie gegen Fermente, Autolysine etc. noch manchen Aufschluß geben über die Frage nach dem Zustandekommen der Vergiftungserscheinungen. Den besten Beweis dafür, daß die Schwere der Erkrankung von der Stärke des Giftes abhängt, ist für die toxische Erkrankung Tetanus durch Brieger und Immerwahr erbracht. Sie haben gefunden, daß in Fällen von schwachem Tetanus mit protrahierten und geringen Krampferscheinungen auch nur schwaches Gift im Blute kreist. Sie haben dies dargestellt und bei anderen Tieren geprüft. Hierher zu rechnen sind die Beobachtungen über die verschiedenen Krankheitsintensitäten bei Paratyphus und durch Paratyphusbazillen be-

dingten Fleischvergiftungen. Die Masse des zugleich mit den Bazillen eingebrachten Giftes wird für die Erscheinungen maßgebend. Hier zu erwähnen ist ferner die Erfahrung, daß die Inkubation bei schwachem Tetanus lang, bei schwerem, unheilbarem, kurz ist.

So überzeugend auch die verschiedenen Virulenzen das Krankheitsbild beeinflussen, sie stellen es nicht allein her, es wirken Disposition und Virulenz zusammen oder gegeneinander in allen Abstufungen, welche möglich sind bei der Variabilität beider Begriffe. Unter allen Umständen kann ein Gift nur bestimmte Wirkung äußern in Abhängigkeit von der natürlichen Anlage des befallenen Organismus. Diese natürliche Anlage müssen wir unbedingt in den Bau und die Energie der lebenden Zellenmoleküle verlegen, sie ist dann konstitutionell und soll durch den Ausdruck Disposition gekennzeichnet werden. Wohl wäre es weiterhin wünschenswert, wenn wir von diesem konstitutionellen Zustand der Zellen trennen könnten die erworbenen Eigenschaften, welche als aktive und passive Immunität eingeführt werden. Den letzten Grund ihrer Erzeugung werden aber wohl auch diese Zustände (Gehalt an Antitoxin, Immunkörper, freie Rezeptoren) in der Arbeit der Zellen haben.

Seit unser größter Forscher, Pflüger, die Physiologie auf der Basis des Zellenlebens und des Zellennetzes aufgebaut, das Bestimmende für den Ablauf der Lebenserscheinungen in die Zellenmoleküle verlegt hat, ist uns Modernen das Zurückgreifen auf diese Vorstellung nahegelegt worden. Ich muß mir hier aber versagen, auf die geistreichen Theorien und Hypothesen über die „Krankheitsanlage“ einzugehen. Mir schien es eine erfreuliche Aufgabe, aus dem Gebiete klinisch-bakteriologischer Beobachtung und Ueberlegung Beweise beizubringen für die Existenz einer Disposition, und eine Umgrenzung dieses Begriffes zu erstreben, ohne die großen Einflüsse der Virulenz aufzugeben. Die Aufgabe für unsere Erklärungsversuche kann nicht heißen Disposition oder Virulenz, sondern sie muß heißen Disposition und Virulenz.