(Aus der akadem. Kinderklinik in Düsseldorf. [Direktor: Geheimrat Schloßmann].)

Ein experimenteller Beitrag zur Frage der Pathogenität klinisch virulenter und klinisch avirulenter Diphtheriebacillen.

Von

Dr. Selma Meyer.

Mit 9 Textabbildungen.

Die Virulenz eines Diphtheriebacillus wird im allgemeinen nach der Schwere der Krankheitserscheinungen beurteilt, die er im menschlichen Körper hervorruft. Die einseitige Einschätzung des Krankheitszustandes nur nach den mehr oder minder pathogenen Eigenschaften des Erregers hat dabei eine berechtigte Einschränkung erfahren durch klinische Beobachtungen und Erfahrungen, die den augenblicklichen Immunitätszustand des befallenen Organismus, seine lokale und allgemeine Empfänglichkeit, seine Resistenz und Abwehrfähigkeit bei der Bewertung des Krankheitsbildes in Rechnung stellen. Krankheit erscheint uns demnach als die Resultante aus der schädigenden und der abwehrenden Komponente, oder nach der Martius-Strümpellschen Formel als der Quotient Schädigung/Widerstand.

Indessen auch unter Berücksichtigung dieser Faktoren gibt die klinische Beobachtung bei der Diphtherie oder den durch den Diphtheriebacillus hervorgerufenen Veränderungen allein nicht immer den richtigen Maßstab für die Beurteilung der Virulenz des Bacillus. Das lehrt das Beispiel der Bacillenträger. Bei ihnen nehmen wir entweder einen hohen Antitoxingehalt des Serums an als Ausdruck ihrer Resistenz gegen das diphtherische Gift — können ihn aber schon wegen der technischen Schwierigkeit nicht in allen Fällen exakt nachweisen — oder wir rechnen mit der Abschwächung der pathogenen Eigenschaften des Diphtheriebacillus, entsprechend der Erfahrung, daß bei längerem Aufenthalt im menschlichen Körper der Bacillus seine Virulenz verliert. Eine Infektion der Umgebung kann dann aber plötzlich über die volle Virulenz des Bacillus aufklären. Wir haben daher ein Interesse daran, die Eigenschaften dieser Bacillen genau kennenzulernen, besonders in Kinderkliniken. In ihnen finden wir nicht selten Säuglinge und ältere Kinder, die ohne diphtherisch zu erkranken, Diphtheriebacillen im Nasenschleim beherbergen; wir beobachten besonders auchluetische Säuglinge, deren blutig eitriges Nasensekret Diphtheriebacillen als wahrscheinlich harmlose Schmarotzer enthält. In Infektionskliniken beanspruchen ferner die Rekonvaleszenten nach Diphtherie in diesem Sinne unser Interesse, weil sie sich nicht selten zu Dauertägern von Diphtheriebacillen entwickeln und man über die Natur ihrer Bacillen Aufschluß erhalten müßte, ehe man sie aus der Klinik entläßt.

Die Lösung dieser Frage kann nur vom Tierexperiment in Ergänzung der klinischen Beobachtung erwartet werden. Die aus dem Nasen-Rachen-Conjunctivalabstrich der Patienten gezüchteten Diphtheriebacillen können im Meerschweinchenversuch auf ihre Virulenz geprüft werden. Zwar geht die Tierpathogenität mit der Menschenpathogenität nicht unbedingt parallel, aber es bestehen eigentlich nur quantitative Unterschiede der Pathogenität und Toxinbildung in den beiden verschiedenen Organismen, denn nach epidemiologischen und serotherapeutischen Erfahrungen sind nur die meerschweinchenpathogenen Stämme auch gleichzeitig die Erreger der menschlichen Diphtherie, während die im Tierversuch atoxischen, apathogenen, diphtheroiden Stämme auch die menschliche Schleimhaut nur als gelegentliche Saprophyten besiedeln (Hetsch und Schloßberger). Tierversuche mit den Bacillen menschlicher Diphtherie sind von verschiedenen Untersuchern angestellt worden mit wechselnden Ergebnissen. Ein Teil der Autoren konnte einen Parallelismus zwischen der Schwere des klinischen Falles und der Meerschweinchenpathogenität des Erregers feststellen (Roux, Yersin, Fraenkel, Kober, Straßburger), ein anderer Teil betont demgegenüber gerade eine Inkongruenz zwischen Klinik und Tierversuch, die sich sowohl als geringe Tierpathogenität gegenüber schwerer menschlicher Diphtherie wie als akute Meerschweinchenvergiftung gegenüber leichter humaner Erkrankung darstellte (Neisser, Baginsky, Preisich, Slawik und Mannicattide, Schaps).

Dieser Widerspruch der Resultate kann verschiedene Ursachen haben. Einmal ist die Menge der zu injizierenden Bakterien von Bedeutung für das Gelingen des Tierversuches; sie muß in einem bestimmten Verhältnis zur Größe des Versuchstieres stehen. Escherich verlangte 0,5% des Körpergewichts an Bouillonkultur. Spronck u. a. schreiben größere Mengen vor, da nur ein kleiner Teil der Bakterien sich im Tierkörper lebend und Toxin produzierend erhält. Bei Injektion einer Grenzdosis oder einer zu kleinen Dosis kann daher eine sonst virulente Kultur im Tierversuch versagen. Auch das Alter der Bouillonkultur kann maßgebend sein für die Wirksamkeit der Bacillen im Tierkörper. In 1—2 Tage alten Kulturen sind erst wenig gelöste Toxine vorhanden, die Wirkung hängt daher eher von der Zahl der lebenden Bakterien ab; deren Eigenschaften kommen reiner zur Geltung als in Kulturen mit starkem, vorher produziertem Toxingehalt. In älteren Kulturen hemmt auch dieser Toxingehalt das Bakterienwachstum. Es müssen daher 24 Stunden alte Kulturen zu den Versuchen verwandt werden. Ferner kann das zu lange Züchten auf künstlichen Nährböden, das häufige Überimpfen bis zur Erzielung einer Reinkultur vitale Eigenschaften der Bakterien

geändert haben, während in anderen Fällen günstigere Bedingungen für die Erhaltung ursprünglicher Eigenschaften eingehalten werden konnten. Auch kann ein mäßiger Toxinbildner auf der menschlichen Schleimhaut noch lokale Erkrankung mit mehr oder minder ausgedehnter Membranbildung veranlassen, im Tierkörper aber keine, oder kaum noch vergiftende Kraft haben. Endlich muß die klinische Beobachtung den ganzen Komplex der individuellen Faktoren in Betracht ziehen, die zu der Erkrankung und gerade zu dieser Erkrankung geführt haben, auch den Verlauf nach der spezifischen Behandlung und dem Zeitpunkt ihrer Einleitung beurteilen. Kurz, eine ganze Reihe von Momenten kann günstige oder ungünstige Versuchsbedingungen für das Zusammengehen von Klinik und Tierversuch und damit für die Erkennung der Natur des Bacillus schaffen.

In eigenen Versuchen habe ich besonders der Frage nach der Tierpathogenität klinisch abgeschwächter und klinisch avirulenter Diphtheriebacillen meine Aufmerksamkeit zugewandt. Ich habe die Bacillen von Dauerträgern nach diphtherischer Erkrankung und von eigentlichen Bacillenträgern in Reinkulturen gezüchtet und sie nach 24stündigem Wachstum in alkalischer Bouillon Meerschweinchen injiziert. Um aber zunächst die Zuverlässigkeit des Tierversuchs zu prüfen, habe ich Parallelversuche mit Bacillen von klinisch sicherer Diphtherie den eigentlichen Testversuchen vorausgeschickt. Bei gleichem Verlauf von klinisch prägnanter Diphtherie und Meerschweinchenvergiftung konnte ich dann eher auf ein Gleichbleiben biologischer Eigenschaften der Bacillen schließen, trotz der Züchtung auf künstlichen Nährböden. Unter Einhaltung gleicher Versuchsbedingungen war dann auch bei den klinisch uncharakteristischen Fällen eine parallele Wirkung im menschlichen und tierischen Körper zu erwarten, bzw. bei etwa eintretender Differenz nicht ein Versuchsfehler als Ursache anzuschuldigen.

Für die Beurteilung des Krankheitszustandes der Diphtheriepatienten kam besonders der Befund bei der Aufnahme und die Krankheitsdauer vor der spezifischen Serumbehandlung in Betracht. Auch wurden die Abstriche vor jeder therapeutischen Maßnahme entnommen und sofort auf Serumagar überimpft, um die Bacillen möglichst unbeeinflusst und ungeschädigt auf die Nährböden zu bringen. Es gelang in den meisten Fällen rasch und leicht, Reinkulturen zu gewinnen¹⁾. Die Bouillonkultur wurde unfiltriert, in Mengen von mindestens 0,5% des Körpergewichts der Tiere subcutan injiziert. Neben der Allgemeinbeobachtung wurden Temperatur und Gewicht der Tiere täglich festgestellt. Das Ergebnis des Tierversuchs habe ich dann unter Berücksichtigung

¹⁾ Die Züchtung wurde zum Teil dankenswerter Weise vom bakteriologische Institut der Düsseldorfer Akademie übernommen.

aller in Betracht kommenden Faktoren mit dem klinischen Fall und seinem Verlauf verglichen¹⁾. Aus den Krankenblättern, Versuchsprotokollen und Obduktionsberichten konnte ich nur die wichtigsten Aufzeichnungen mitteilen, auch von den Kurven aus Raumangel nur die eine oder andere als charakteristisches Beispiel wiedergeben. — Die Abkürzungen bedeuten: I. E. = Immunisierungseinheit, i. v. = intravenös, i. m. = intramuskulär, s. c. = subcutan.

A. Versuche mit Bacillen von klinisch sicherer Diphtherie.

I. Versuchsreihe.

Schwere Fälle.

1. Fall.

Klinik.

Auguste H., 6¼ Jahre alt. Aufgenommen am 5. Krankheitstag.
Befund: Graziöses, mageres Kind. Schwere Rachen- und Nasendiphtherie. Beginnende Kehlkopfdiphtherie. Cyanose, Blässe, Leberschwellung durch Versagen der Zirkulation. Diphtherische Nephrose. Spezifische Behandlung: 8000 I. E. intravenös. 4000 I. E. i. m.
Verlauf: Nur langsame Besserung. Beläge nach 14 Tagen abgestoßen. Nach 4 Wochen noch Fieber und Drüsenschwellung am Hals. Vorzeitig gegen den Rat des Arztes entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 4 Tagen Reinkulturgezüchtet. M. 1. Gewicht 300 g, erhält 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Nach 2 Tagen apathisch, keine Freßlust, gesträubtes Haar, eitrige Conjunctivitis. Tod am 5. Tage (nach 108 Stunden).
Sektionsbefund: Hämorrhagisches Ödem an der Impfstelle. 3 ccm blutigeres Exsudat in der Pleurahöhle. Hämorrhagisches Lungenödem. Nebennieren mäßig geschwollen, rot.

Abb. 1.

Abb. 2.

¹⁾ Das Material der Klinik und der Tierversuche ist in zwei unter meiner Leitung angefertigten Doktor Dissertationen (Buschmann, Wenzel, Gießen 1919) schon einmal bearbeitet worden.

Epikrise. Der Erreger einer schweren Rachen-Nasen-Kehlkopfdiphtherie, dessen Toxin die parenchymatösen Organe schädigte, zeigte im Tierversuch dieselben pathogenen Eigenschaften.

2. Fall.

Klinik.

Margaret R., 10 Jahre alt. Aufgenommen am 4. Krankheitstage.

Befund: Zartes Kind, macht schwerkranken Eindruck, leicht benommen. Ausgedehnte Nasen- und Rachendiphtherie. Ödem des Halsbindegewebes bis zur Mitte des Sternums. Herzdilatation. Kleiner Puls, zeitweise arhythmisch. Diphtherische Nephrose. Petechien an der Innenseite der Oberschenkel.

Spezifische Behandlung: 8000 I. E. intraven., 4000 I. E. intramusk.

Verlauf sehr protrahiert. Membranen nach 9 Tagen abgestoßen, Patient aber erst nach 4 Wochen fieberfrei. Herzschwäche nach 2 Monaten noch nicht vollständig behoben. Nach 6 Wochen Gaumensegelparese.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 3 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 2. 320 g Gewicht. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 3 Tagen (55 Stunden).

Sektionsbefund: Sulzig-hämorrhagisches Ödem an der Impfstelle. 6 ccm Exsudat in der Pleurahöhle. Viscerale Gefäße stark injiziert. Nebennieren sehr groß und rot, zeigen auf der Schnittfläche capilläre Blutungen.

Abb. 3.

Abb. 4.

Epikrise. Gute Übereinstimmung von Krankenbett und Tierversuch: Schwere Diphtherie beim Menschen mit stark toxischen Erscheinungen — gleich schwere diphtherische Vergiftung beim Versuchstier.

3. Fall.

Klinik.

Hans L., 1½ Jahre alt, aufgenommen am 4. Krankheitstage.

Befund: Kräftiger Junge in ausreichendem Ernährungszustande. Schwere Nasen - Rachen - Mundschleimhautdiphtherie. Pralles Infiltrat d. Halsbindegewebes. Apfelgroße Drüsenpakete an beiden Kieferwinkeln. Leber vergrößert. Puls klein, weich, regelmäßig. Herz verbreitert. Cyanose der Haut und Schleimhäute.

Spezifische Behandlung: 6000 I. E. intraven., 3000 I. E. intramusk.

Verlauf: In der Nacht nach der Aufnahme Stenose. Tracheotomie. Kein Dauererfolg. Exitus am folgenden Tage.

Obduktionsbericht: (Prof. Beitzke): Hochgradige Diphtherie des Rachens, des Larynx und der Trachea. Beiderseitige Herzdilatation. Trübe Schwellung der parenchymatösen Organe.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 3. Gewicht 280 g Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 24 Stunden.

Sektionsbefund: Unterhautzellgewebe der ganzen Bauchhaut sulzig infiltriert. Blutungen an der Impfstelle. Viscerale Blutgefäße stark injiziert. Nebennieren geschwollen, dunkelrot.

Abb. 5.

Abb. 6.

Epikrise. Die maligne Diphtherie eines kräftigen Kindes führte nach 5 Krankheitstagen zu letalem Ausgang, läßt also auf stark pathogene Erreger schließen. Der Tierversuch bestätigte die außerordentliche Virulenz des Stammes.

4. Fall.

Klinik.

Kind G., 4 Jahre alt. Eingewiesen am 4. Krankheitstage.

Befund: Kräftiges, etwas pasteuses Kind. Ausgedehnte, äußerst maligne Diphtherie der ganzen Mundhöhle (Rachenwand, Gaumen, Uvula, Tonsillen, Wangenschleimhaut bedeckt mit grüngelben, zerfallenden Membranen). Unförmige Schwellung des Halsbindegewebes. Wird moribund eingeliefert. Stirbt vor der Aufnahme im Sanitätswagen.

Obduktionsbericht: Rachendiphtherie, Glottisödem, Emphysem, Stauungsleber.

Tierversuche.

Aus Nase und Rachen nach 2 Tagen Reinkulturen gezüchtet. M. 4. Gewicht 300 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur des Nasenabstrichs. Tod nach 24 Stunden unter Temperatur- und Gewichtssturz.

Sektionsbefund: Gefäße der Impfstelle und des Darmtrakts stark injiziert. Nebennieren geschwollen, dunkelrot. 8 cem blutig-seröses Exsudat in der Pleurahöhle.

M. 5. Gewicht 320 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur des Rachenabstrichs. Tod nach 30 Stunden.

Sektionsbefund wie von M 4.

Epikrise. Ein überaus starker Toxinbildner vergiftet ein 4jähriges kräftiges Kind so, daß es in 4 Tagen zugrunde geht. 2 Versuchstiere sterben an demselben Gift innerhalb weniger Stunden. Der Bacillus hat also die gleiche deletäre Wirkung im menschlichen wie im tierischen Körper.

5. Fall.

Klinik.

Carl F., 3¼ Jahre alt. Aufgenommen am 3. Krankheitstage.

Befund: Kräftiger, gut genährter Junge. Kehlkopfdiphtherie mit beginnender Stenose. Herz intakt. Übrige Organe ohne krankhaften Befund.

Spezifische Behandlung: 4000 I. E. intraven., 4000 I. E. intramusk.

Verlauf: Langsame Besserung. Stenose nach 2 Tagen behoben. Heiserkeit besteht noch 14 Tage. Nach 16 Tagen Otitis media purulenta. Zweimalige Paracentese notwendig. Nach 6 Wochen geheilt entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 3 Tagen Reinkultur. M. 6. Gewicht 360 g. Injektion von 2,5 cem Bouillonkultur subcutan. Tod nach 44 Stunden.

Sektionsbefund: Hämorrhagisches Ödem an der Impfstelle. Gefäße des Magen-Darmtrakts injiziert. In der Brusthöhle 2 cem, in der Bauchhöhle 3,5 cem seröses Exsudat. Nieren und Nebennieren vergrößert. Nebennieren rot. Blutung auf der Schnittfläche.

Epikrise. Eine Kehlkopfdiphtherie mit Stenoseerscheinungen ist immer als schwere Erkrankung aufzufassen. In diesem Falle bestätigte

auch die lange Krankheitsdauer und die Komplikation durch die Otitis media die heftige Erkrankung der Schleimhäute; daß auch der Nasenrachenraum an ihr beteiligt war, zeigte sich an dem Übergang der Entzündung auf die Tuba auditiva, obgleich der Rachen selbst keine Beläge trug. Es gelang der verhältnismäßig früh eingeleiteten energischen Serumbehandlung und den eigenen guten immunisatorischen Kräften des Kindes, das Fortschreiten der Diphtherie zu verhindern und die Tracheotomie überflüssig zu machen.

Im Tierversuch kam ebenfalls die volle Virulenz des Bacillus zur Geltung.

6. Fall.

Klinik.

Hermann H., 15½ Jahre alt. Aufgenommen am 3. Krankheitstage.

Befund: Schlanker Junge, mäßiger Ernährungszustand, starkes Krankheitsgefühl. Rachendiphtherie mit Beteiligung beider Tonsillen und hochgradiger Schwellung der Halstymphdrüsen. Übrige Organe o. B.

Spezifische Behandlung: 5000 I. E. intramusk.

Verlauf: Peritonsillärer Absceß der linken Tonsille 2 Tage nach der Aufnahme. Nachinjektion von 5000 I. E. intramusk. Spontaner Durchbruch des Eiters am 3. Tage. Danach schnelle Heilung. Nach 14tägigem Klinikaufenthalt geheilt entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 5 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 7. Gewicht 360 g. Injektion von 2,4 cem Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: Nach 2 Tagen krank. Haarkleid gesträubt, keine Freßlust. Nach 8 Tagen an der Impfstelle derbes, talergroßes, schmerzhaftes Infiltrat entstanden. Tod am 13. Tage.

Sektionsbefund: Starke Injektion der Gefäße an der Impfstelle. Ödem des Unterhautzellgewebes. Typisch geschwollene, rote Nebennieren.

Epikrise. Der klinische Fall war ausgezeichnet durch eine heftige lokale Erkrankung, die toxischen Symptome traten zurück. In guter Übereinstimmung damit zeigte auch der Tierversuch weniger die vergiftenden Fähigkeiten des Erregers als die lokal krankheitserzeugenden, kenntlich an dem Infiltrat an der Impfstelle und dem protrahierten Krankheitsverlauf.

7. Fall.

Klinik.

Ludwig P., 51 Jahre alt. Aufgenommen am 7. Krankheitstage.

Befund: Grazil gebauter Mann; reduzierter Ernährungszustand. Blasse Farben. Starkes Krankheitsgefühl. Ausgedehnte Rachendiphtherie. Schluckbeschwerden. Zeitweise

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 8. Gewicht 250 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur subcutan. Tod nach 24 Stunden.

Sektionsbefund typisch für diphtherische Vergiftung, insbe-

Atemnot. Herzgrenzen normal;
Töne rein. Aktion arhythmisch,
nach 6—7 Schlägen eine Extra-
systole. Geringe Bradykardie.
Übrige Organe ohne Befund.

Spezifische Behandlung: 5000 I. E.
intramusk.

Verlauf: Nach 6 Tagen Beläge abge-
stoßen. Am 14. Krankheitstage
Gaumensegelparese. Nach 20 Tagen
lokale Erkrankung verheilt; ba-
cillenfrei. Puls noch verlangsamt,
aber regelmäßig. Gaumensegelpa-
rese unverändert.

sondere Nebennieren geschwollen
und rot.

Abb. 7.

Abb. 8.

Epikrise. Eine heftige klinische Erkrankung mit ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen am Myokard und am peripheren Nervensystem steht in Parallele zu einem Tierversuch mit akutem Tod an diphtherischer Vergiftung.

8. Fall.

Klinik.

Walter K., 5½ Jahre alt. Aufgenommen am 2. Krankheitstage.

Befund: Magerer, graziler Junge. Sensorium frei. Rachen- und Kehlkopfdiphtherie; beginnende Stenose. Erhebliche Halsdrüenschwellung beiderseits. Herz und Zirkulation intakt, auch an übrigen Organen kein pathologischer Befund.

Spezifische Behandlung: 8000 I. E. intraven., 2000 I. E. intramusk.

Verlauf: Stenose am folgenden Tage behoben. Membranen der Rachen- und Tonsillenschleimhaut nach 5 Tagen abgestoßen. Bacillen halten sich 50 Tage im Rachen. Am 60. Tage geheilt und bacillenfrei entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 5 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 9. Gewicht 320 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur subcutan. Tod nach 38 Stunden.

Sektionsbefund: Sulziges Ödem und stark injizierte Blutgefäße an der Impfstelle. Seröses Exsudat in Brust- und Bauchhöhle. Nebennieren stark geschwollen, dunkelrot; capillare Blutungen auf der Schnittfläche.

Epikrise. Ein Bacillus, der den Kehlkopf eines 5jährigen Knaben in 2 Tagen zu solcher Membranbildung veranlaßt, daß die Zeichen der Stenose eintreten, muß als stark pathogen bewertet werden. Er entfaltete auch im Meerschweinchenkörper akut tötende Eigenschaften.

9. Fall.

Klinik.

Anna K., 7 Jahre alt. Aufgenommen am 2. Krankheitstage.

Befund: Graziles Mädchen in ausreichendem Ernährungszustand. Geringes Krankheitsgefühl. Ausgedehnte Rachendiphtherie mit Belägen auf beiden Tonsillen, der hinteren Rachenwand und den Gaumenbögen. Sonst kein pathologischer Befund.

Spezifische Behandlung: 5000 I. E. intramusk.

Verlauf: Nach 4 Tagen Beläge abgestoßen. Temperatur bleibt 19 Tage febril und subfebril. Gegen ärztlichen Rat am 20. Tage vor endgültiger Heilung entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 8 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 10. Gewicht 260 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur subcutan. Tod nach 69 Stunden.

Sektionsbefund: Hämorrhagisch sulziges Ödem in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung an der Impfstelle. In der Pleurahöhle 3 cem seröses Exsudat. Hämorrhagisches Lungenödem. Nebennieren kaum vergrößert, gelb.

Epikrise. Das klinische Bild war das einer mittelschweren Diphtherie, es fehlten die malignen toxischen Symptome. Andererseits war die Erkrankung frühzeitig erkannt und schon am 2. Tage der spezifischen Behandlung zugeführt worden; die volle Virulenz des Erregers kam also vielleicht nicht zur Entfaltung. Auch heilte die Krankheit in der üblichen Frist von 3 Wochen nicht restlos ab, die Temperatursteigerungen deuteten vielmehr auf die Fortdauer infektiöser Prozesse. Man mußte also mit einem Bacillus von ziemlicher Virulenz rechnen. Der Tierversuch steht mit dieser Überlegung nicht im Widerspruch. Der Bacillus rief zwar nicht den vollen Symptomenkomplex der akuten Vergiftung hervor — es fehlten die Nebennierenveränderungen — tötete aber trotzdem das Versuchstier am 3. Tage.

10. Fall.

Klinik.

Anna M., 3 Monate alt. Aufgenommen am 2. Krankheitstage.

Befund: Blasser, zarter Säugling. Brustkind. Profuse eitrig-nasale Sekretion. Rachen stark verschleimt, frei von Belägen. Stimme heiser, nicht ganz aphonisch. Mühsame Atmung. Trachealrasseln und bronchitische Geräusche bei der Lungenauskultation. Herz und übrige Organe intakt.

Spezifische Behandlung: 4000 I. E. intramusk.

Verlauf: Am folgenden Tage wiederholt Dyspnöe. Auf Sauerstoffatmung anfänglich Besserung. In der Nacht Cyanose, stärkere Dyspnöe, Aphonie, Benommenheit. Tracheotomie. Atmung wird frei. Bewußtsein kehrt zurück. Erfolg nur vorübergehend. 12 Stunden nach der Tracheotomie Exitus letalis.

Obduktionsbericht: Kehlkopf- und Rachendiphtherie mit Verlegung der Trachea durch losgelöste Membranen. Ausgedehnte Bronchopneumonie in den hinteren Abschnitten beider Lungen. Subpleurale Hämorrhagien. Trübe Schwellung des Myokards und der Nieren.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 11. Gewicht 560 g. Injektion von 3 ccm Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: Nur anfangs Krankheitserscheinungen: Appetitlosigkeit, Apathie, Sträuben der Haare, Aufblähen der Backen. Nach 4 Tagen Erholung. Nach 10 Tagen an der Impfstelle haselnußgroßes Infiltrat entstanden, das erst nach 4 Wochen wieder aufgesaugt ist. Tier bleibt am Leben.

Epikrise. Zum ersten Male ein Widerspruch zwischen Klinik und Tierversuch, heftige, ja tödliche Spontanerkrankung und nur geringe experimentell erzeugte Krankheitserscheinungen. Es lassen sich aber Überlegungen anstellen, die diese Inkongruenz auf das richtige Maß zurückführen. Der Kehlkopf des jungen Säuglings ist so eng, daß schon eine leichte Lokalerkrankung mit geringer Membranbildung genügt, um die schwersten dyspnoischen Zustände zu schaffen. Es braucht also nicht ein Bacillus stärkster Virulenz zu sein, der den Säugling in Lebensgefahr bringt. Der nachweislich oft vorhandene, angeborene Antitoxingehalt des Serums ist in solchen Fällen wirkungslos, da er ja nur gegen das zirkulierende Toxin gerichtet ist und die Lokalerkrankung, von der bei den jungen Säuglingen alles abhängt, nicht verhüten kann. Toxische Züge fehlten auch dem Bilde unserer Erkrankung ganz; der akute Meerschweinchentod ist dagegen immer ein Vergiftungstod. Der mangelnden Giftbildung ist es daher zuzuschreiben, daß das Versuchstier nicht akut zugrunde ging. Lokale Erkrankung und gewisse Allgemeinsymptome vermochte der Bacillus ja auch im Tierkörper hervorzurufen. Überdies war das Versuchstier ein besonders großes, widerstandsfähiges Tier. Unter diesen Überlegungen ist also doch der Tierversuch bis zu einem gewissen Grade mit der Klinik in Einklang zu bringen.

Ergebnis der I. Versuchsreihe.

In 9 von 10 Fällen schwerer Diphtherie konnte eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem klinischen Verlauf der Erkrankung und dem Ergebnis des entsprechenden Tierversuchs festgestellt werden. In allen Fällen kamen die Eigenschaften der einzelnen Stämme im Tierkörper ebenso wie im menschlichen Körper durch charakteristische Wirkungen zur Geltung; insbesondere gingen toxische Erscheinungen einerseits und lokale Affektionen andererseits im menschlichen und tierischen Körper parallel.

II. Versuchsreihe.

Leichte Fälle.

11. Fall.

Klinik.

Ferdinand B., 3 $\frac{1}{2}$ J. alt. Krankheitsdauer bis zur Aufnahme nicht festzustellen.

Befund: Kräftiger Junge in gutem Ernährungszustande. Leichte Nasendiphtherie mit geringer Sekretion. Am linken Mundwinkel markstückgroßer flacher

Substanzverlust mit nässendem Grund und feinen graugelben Belägen. Übriger Status ohne Belang.

Spezifische Behandlung: 2000 I. E. intramusk.

Verlauf: Komplikationslose Heilung. Nach 21 Tagen bacillenfrei entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Abstrich des Hautulcus nach 4 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 12. Gewicht 300 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: Tier macht 2 Tage kranken Eindruck, verliert an Gewicht, frisst nicht. Temperatur bleibt normal. Erholt sich nach 3 Tagen, bleibt am Leben.

Epikrise. Die gutartig verlaufende Hautdiphtherie eines kräftigen Knaben lieferte einen Bacillenstamm von so geringer Pathogenität, daß er das Versuchstier nicht länger als 2 Tage krank machen konnte.

Klinik.

Werner S., 14 Tage alt. Aufgenommen am 6. Krankheitstage.

Befund: Rosiger Säugling in ausreichendem Ernährungszustand mit gutem Turgor. Eiterige Bindehautentzündung mit Lid-ödem. Keine Membranen auf den Conjunctiven. Conjunctivalabstrich Di. bac. +. Nase trocken, sauber. Nasenabstrich Di. bac. +. Rachen und übrige Organe ohne pathologischen Befund.

Spezifische Behandlung: 1000 I. E. intramusk.

Verlauf: Nach 6 Tagen Bindehautentzündung abgeheilt, nach 11 Tagen bacillenfrei.

12. Fall.

Tierversuch.

Aus dem Bindehautabstrich nach 7 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 13. Gewicht 320 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur. Das Tier verliert in 8 Tagen 50 g Gewicht, zeigt sonst keine Krankheitserscheinungen. — Temperatur bleibt normal, — erholt sich und bleibt am Leben.

Abb. 9.

Epikrise. Aus dem Bindehautsack eines Neugeborenen wurden Diphtheriebacillen gezüchtet. Ob sie die Ursache der eitrigen Entzündung waren, könnte strittig sein; nicht selten sezernieren die Conjunctiven auch nach der Einträufelung von Argentum nitricum, Sophol oder anderen Silberpräparaten, und im vorliegenden Fall könnten die Bacillen des Conjunctivalsacks ebensowohl harmlose Schmarotzer gewesen sein wie die der Nasenschleimhaut. Jedenfalls konnten sie auch im Meerschweinchenkörper außer vorübergehendem Gewichtsverlust keine Krankheitserscheinungen hervorrufen.

13. Fall.

Klinik.

Marta K., 6½ Jahre alt. Aufgenommen am 4. Krankheitstage.

Befund: Kräftiges Mädchen in gutem Ernährungszustande. Skrofulöser Habitus. Nase geschwollen. Eingang ekzematös. Blutig-eitriger Schnupfen. Diphtheriebacillen im Nasen- und Rachenabstrich. Übrige Organe ohne Befund.

Spezifische Behandlung: 1000 I. E. intramusk.

Verlauf: Am 13. Tage bacillenfrei. Am 16. Tage geheilt entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 14. Gewicht 420 g. Injektion von 2,6 ccm Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: 6 Tage lang ernstlich krank; keine Fresslust, apathisch, sträubt die Haare, fiebert bis 39,7°, verliert 80 g Gewicht. Impfstelle wird nekrotisch, Haut stößt sich im Umfang von 1,2 cm Breite und 5 cm Länge ab. Nach 10 Tagen beginnende Neuepithelisierung und Vernarbung, Besserung des Allgemeinzustandes. Erholt sich in 14 Tagen vollständig, bleibt am Leben.

Epikrise. Die im Rachen angesiedelten Bacillen eines an gutartiger Nasendiphtherie erkrankten Kindes zeigten sich im Tierversuch virulenter als im menschlichen Körper. Sie verursachten heftige lokale und allgemeine Krankheitserscheinungen, die nur langsam überwunden wurden, waren aber immerhin nicht pathogen genug, um den Tod des Tieres herbeizuführen.

14. Fall.

Klinik.

Georg A., 28 Jahre alt. Aufgenommen am 2. Krankheitstage.

Befund: Kräftiger Mann. Guter Allgemeinzustand. Geringes Krankheitsgefühl. Leichte Rachendiphtherie mit Belag auf einer Tonsille. Übrige Organe ohne Befund.

Spezifische Behandlung: 1500 I. E. intramusk.

Verlauf: Nach 8 Tagen geheilt und bacillenfrei entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 3 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 15. Gewicht 330 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: Vom 3. Tage an typische Allgemeinsymptome. Haut an der Impfstelle nekrotisch, stößt sich in Größe eines Zweimarkstückes ab. Vom 10. Tage an Vernarbung, nach 15 Tagen Heilung. Tier bleibt am Leben.

Epikrise. Dieser Versuch ist das Analogon des vorigen. Er wiederholte klinisch, pathologisch-anatomisch und auch zeitlich die Vorgänge an dem Versuchstier Nr. 14, und wieder deckte der Tierversuch stärker krankmachende Eigenschaften des Bacillus auf, als die klinische Beobachtung vermuten ließ.

15. Fall.

Klinik.

Christine B., 33 Jahre alt. Aufgenommen am 3. Krankheitstage.

Befund: Gut genährte, kräftige Patientin. Diphtherischer Belag auf der linken Tonsille, sonst kein krankhafter Befund.

Spezifische Behandlung: 4000 I. E. intramusk.

Verlauf: Klinische Heilung nach 6 Tagen. Bacillen halten sich 30 Tage auf der Rachenschleimhaut.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 3 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 16. Gewicht 270 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 59 Stunden unter Gewichts- und Temperatursturz.

Sektionsbefund typisch für diphtherische Vergiftung.

16. Fall.

Klinik.

Gerta H., 16 Jahre alt. Aufgenommen am 5. Krankheitstage.

Befund: Leichte Rachendiphtherie, bohngroßer Belag auf der linken Tonsille. Übriger Befund ohne Belang.

Spezifische Behandlung: 3000 I. E. intramusk.

Verlauf: Nach 13 Tagen geheilt und bacillenfrei entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 4 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 17. Gewicht 260 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 24 Stunden. Typischer Sektionsbefund.

17. Fall.

Klinik.

Käte H., 5 Jahre alt. Aufgenommen am 3. Krankheitstage.

Befund: Graziles blasses Mädchen. Auf den Innenrändern beider Tonsillen diphtherische Beläge. Übrige Organe ohne krankhafte Veränderungen.

Spezifische Behandlung: 3000 I. E. intramusk.

Verlauf: Klinische Heilung nach 8 Tagen. Bacillenfrei am 16. Tage.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 6 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 18. Gewicht 300 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 42 Stunden. Typischer Sektionsbefund.

Epikrise zu Fall 15, 16 und 17. Die drei Fälle gehören zusammen. Klinisch leichten Diphtherieerkrankungen stehen typische, heftige, tödliche Vergiftungen der Versuchstiere gegenüber. Das klinische Bild gab also keinen richtigen Maßstab für die Virulenz des Bacillus, vielmehr lieferten die Tierversuche eine experimentelle Stütze für die Erfahrung, daß auch leichte Erkrankungen bei Gelegenheit zur Übertragung schwere, ja tödliche Neuinfektionen bewirken können.

Die drei Fälle bildeten aber auch eine Ergänzung zu den beiden vorigen Versuchen, die sich ebenfalls klinisch leichter anließen, als der Tierversuch bestätigte. Wir müssen bei allen fünf Patienten gute immunsatorische Kräfte annehmen, die neben der zeitig eingeleiteten und ausreichenden Antitoxinbehandlung die Vergiftung durch den Diphtheriebacillus paralisieren und damit die Heftigkeit der Erkrankung abschwächen konnten.

18. Fall.

Klinik.

Grete G., 12 Monate alt. Angaben über Krankheitsdauer nicht zu erhalten.

Befund: Magerer, blasser, rachitischer Säugling. Auf der rechten Tonsille diphtherischer Belag in geringer Ausdehnung. Spärliche bronchitische Geräusche über den Lungen. Sonst kein pathologischer Befund. Gewicht 5900 g.

Spezifische Behandlung: 2000 I. E. intramusk.

Verlauf: Heilung nach 14 Tagen. Bleibt zur Hebung des Allgemeinzustandes noch in der Klinik. Nach 2 Monaten bacillenfrei, mit 800 g Gewichtszunahme entlassen. 3 Monate später Wiederaufnahme wegen Nasendiphtherie. Heilung nach 12 Tagen. Bacillenfrei.

Tierversuch.

Aus dem Nasenabstrich nach 11 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 19. Gewicht 300 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: In den ersten 5 Tagen Fieber bis 39,8°. Sonst keine Krankheitserscheinungen. Bleibt am Leben.

Epikrise. Die klinische Beobachtung ließ einen Bacillus von geringer Virulenz erwarten. Ein atrophischer Säugling mit wenig Widerstandskraft erkrankte an leichter Rachendiphtherie in einem Alter, in dem der angeborene Bestand an Antitoxin schon ausgeschieden zu sein pflegt. Die Diphtherie heilt ab. 3 Monate später erfolgt eine Neuerkrankung an Nasendiphtherie, wahrscheinlich durch Bacillen, die sich in irgendeiner Schleimhautbucht erhalten haben. (Auch der Nasenschleim enthielt Diphtheriebacillen.) Die Erkrankung kommt ebenfalls schnell zur Ausheilung; der Tierversuch bestätigt die geringe Pathogenität des Erregers.

19. Fall.

Klinik.

Margarete H., 34 Jahre alt. Aufgenommen am 2 Krankheitstage.

Befund: Grazile Patientin in ausreichendem Ernährungszustande. Leichte Rachendiphtherie (wenig ausgedehnte Beläge auf den Tonsillen). Sonst kein pathologischer Befund.

Spezifische Behandlung: 4000 I. E. intramusk.

Verlauf: Nach 5 Tagen Heilung der lokalen Erkrankung. Nach 10 Tagen bacillenfrei entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich nach 7 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 20. Gewicht 300 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: An den beiden ersten Tagen Fieber und Gewichtsverlust. Nach 4 Tagen bohnen großes, derbes Infiltrat an der Impfstelle, das nach 3 Wochen vollständig aufgesaugt ist. Bleibt dann gesund.

20. Fall.

Klinik.

Elisabeth H., $\frac{1}{4}$ Jahre alt. Krankheitsdauer nicht zu erfahren.

Befund: Untergewichtiges, rachitisches Kind. Nasendiphtherie mit geringer seröser Sekretion. Rachen und innere Organe ohne krankhaften Befund.

Spezifische Behandlung: 1000 I. E. intramusk.

Verlauf: Heilung nach 10 Tagen. Bacillenfrei nach 23 Tagen.

Tierversuche.

Aus dem Nasenabstrich des 8. Krankheitstages Reinkultur gezüchtet. M. 21. Gewicht 400 g. Injektion von 2 cem Bouillonkultur subcutan. Tier bleibt gesund.

Aus dem Nasenabstrich des 20. Krankheitstages neue Reinkultur gezüchtet. M. 22. Gewicht 300 g. Injektion von 1,5 cem Bouillonkultur subcutan. Tier bleibt gesund.

Epikrise zu Fall 19 und 20. Die Erreger von leichter Rachen- bzw. leichter Nasendiphtherie konnten auch bei den Versuchstieren nur geringe Krankheitserscheinungen hervorrufen.

Ergebnis der II. Versuchsreihe.

Die Versuche mit Bacillen von klinisch leichter Diphtherie ergaben nicht durchweg volle Übereinstimmung von Krankenbett und Tierversuch. 5 von den 10 Fällen verliefen gleichsinnig: Leichte Diphtherie beim Menschen hatte geringe Krankheitserscheinungen bei den Versuchstieren zum Gegenstück. Die übrigen 5 Tierversuche zeigten Verschiedenheiten vom klinischen Verlauf, untereinander aber gute Übereinstimmung, indem der Tierversuch durchweg stärker pathogene Eigenschaften der Erreger aufdeckte als die klinische Erkrankung.

Die Infektiosität der leichten Erkrankungen muß demnach gerade so beurteilt werden wie die der schweren und schwersten Fälle.

B. Versuche mit Bacillen von Bacillenträgern und Dauerträgern.

III. Versuchsreihe.

21. Fall.

Klinik.

Erna B., 3 Monate alt. Aufgenommen wegen Lues congenita. Rhagaden um den Mund, nässende Efflorescenzen auf dem Fußrücken. Geringer Schnupfen, nur wenig seröse Sekretion. Keine Membranen in der Nase. Otitis media. Bronchitis. Im Nasenabstrich Diphtheriebacillen.

Tierversuch.

Aus dem Nasenabstrich nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 23. Gewicht 350 g. Injektion von 1,8 cem Bouillonkultur subcutan. Tod nach 30 Stunden. Sektionsbefund typisch für diphtherische Vergiftung.

22. Fall.

Klinik.

Hans G., 12 Monate alt. Aufgenommen wegen hämorrhagischer Nephritis. Allgemeine Ödeme. 4 Tage nach der Aufnahme Tod unter Krämpfen. Im Nasenabstrich Diphtheriebacillen.

Tierversuch.

Aus dem Nasenabstrich nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 24. Gewicht 340 g. Injektion von 1,7 cem Bouillonkultur subcutan. Tod nach 32 Stunden. Typischer Sektionsbefund.

Epikrise zu Fall 21 und 22. Die beiden Patienten waren Bacillenträger im engeren Sinne; beides schwerkranke, atrophische, widerstandsunfähige Kinder, und beide beherbergten virulente, stark giftbildende Bakterien auf der Nasenschleimhaut, ohne zu erkranken. (Die geringe seröse Nasensekretion des Säuglings Erna B. konnte nicht als

Diphtherie angesehen werden.) Ob der Antitoxingehalt des Serums beider Kinder so groß war, um alles Toxin zu binden, oder ob die Bacillen in der durch die Allgemeinerkrankung schwer veränderten Schleimhaut nicht die zusagenden Lebensbedingungen fanden und erst auf verändertem Nährboden Virulenz und toxinbildende Kraft zurückgewannen, läßt sich nicht entscheiden. Jedenfalls war der klinische Befund kein Gradmesser für die pathogenen Eigenschaften der Bakterien.

23. Fall.

Klinik.

Ingeborg W., $2\frac{3}{4}$ Jahre alt. Abgeheilte Nasendiphtherie. War 17 Tage krank. Behält 3 Monate lang Bacillen in Nase und Rachen. Kräftiges, gut genährtes Kind. Kein pathologischer Befund an der Haut und den inneren Organen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich des 60. Krankheitstages nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 25. Gewicht 320 g. Injektion von 1,6 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 60 Stunden.

Sektionsbefund: An den Nebennieren typische Veränderungen.

24. Fall.

Klinik.

Katharina H., 19 Jahre alt. Abgeheilte (leichte) Rachendiphtherie. War 8 Tage krank. Status normal. Am 49. Tage nach der Aufnahme gegen ärztlichen Rat als Bacillenträger entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabschnitt des 39. Krankheitstages nach 4 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 26. Gewicht 400 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 33 Stunden.

Sektionsbefund typisch. Auffallend besonders Blutungen auf dem Peritoneum und der Oberfläche der Nieren und Nebennieren.

25. Fall.

Klinik.

Karl F., $3\frac{1}{2}$ Jahre alt. Abgeheilte Kehlkopfdiphtherie. War 15 Tage krank. Status dem Alter entsprechend normal. Trägt 55 Tage Bacillen im Rachen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich des 42. Krankheitstages nach 3 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 27. Gewicht 380 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 44 Stunden. Sektionsbefund typisch.

26. Fall.

Klinik.

Margarete B. $6\frac{1}{2}$ Jahre alt. Abgeheilte Nasendiphtherie. War 7 Tage krank. Jetziger Status normal. Am 39. Tage nach der Aufnahme gegen ärztlichen Rat als Bacillenträger entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich des 30. Krankheitstages nach 4 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 28. Gewicht 320 g. Injektion von 1,6 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 33 Stunden. Typischer Sektionsbefund.

Epikrise zu Fall 23 bis 26. Den vier Patienten ist gemeinsam, daß sie wochenlang nach der Heilung von leichten Diphtherieerkrankungen noch voll virulente Bacillen im Rachen trugen. Gute allgemeine und spezifische Immunität muß sie vor schwererer Erkrankung bewahrt haben. Bemerkenswert ist, daß die Bacillen trotz des langen Aufenthaltes auf der menschlichen Schleimhaut, trotz der starken bactericiden Kräfte der Patienten ihre Virulenz behielten und sie noch nach Wochen im Tierversuch zur Geltung bringen konnten.

27. Fall.

Klinik.

Kurt B., 9 Monate alt. Abgeheilte Nasendiphtherie. War 12 Tage krank. Bleibt 8 Monate lang Bacillenträger.

Tierversuche.

Aus dem Nasenabstrich des 27. Krankheitstages nach 4 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 29. Gewicht 270 g. Injektion von 1,5 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 102 Stunden.

Sektionsbefund: Typische Veränderungen an den in Betracht kommenden Organen.

Aus dem Rachenabschnitt des 160. Tages nach der Aufnahme Reinkultur gezüchtet. M. 30. Gewicht 370 g. Injektion von 1,8 ccm Bouillonkultur.

Verlauf: In den ersten 5 Tagen Fieber bis 39,9°. Allgemeine Krankheits-symptome. Lokal schmerzhaftes, walnußgroßes Infiltrat. Vom 8. Tage an Erholung. Infiltrat wird aufgesaugt. Tier bleibt am Leben.

Epikrise. Dieser Versuch bot Gelegenheit, die Bacillen einer leichten Nasendiphtherie 2 mal auf ihre krankmachenden Eigenschaften im Tierversuch zu prüfen, einmal wenige Wochen nach der Aufnahme, das 2. Mal mehrere Monate nach der Heilung.

Die ursprüngliche Virulenz des Stammes konnte nicht gering gewesen sein, sie genügte noch 27 Tage nach Krankheitsbeginn, um das Versuchstier in 4 $\frac{1}{2}$ Tagen zu töten. Nach 160 Tagen hatte sie sich stark abgeschwächt, reichte aber immer noch zu lokalen und gewissen Allgemeinschädigungen des Versuchstieres aus.

28. Fall.

Klinik.

Albert B., 31 Jahre alt. Kräftiger Mann. Gutes subjektives Befinden. Status normal. Abgeheilte Rachendiphtherie. War 10 Tage krank. Am 26. Tage nach der Aufnahme gegen ärztlichen Rat als Bacillenträger entlassen.

Tierversuch.

Aus dem Rachenabstrich des 25. Krankheitstages nach 2 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 31. Gewicht 370 g. Injektion von 2 ccm Bouillonkultur subcutan. Tod nach 30 Stunden. Typischer Sektionsbefund.

29. Fall.

Klinik.

Josef B., 1 $\frac{1}{4}$ Jahre alt. Dem Alter entsprechend entwickeltes Kind. Abgeheilte Nasendiphtherie. War 7 Tage krank. Bleibt 140 Tage Bacillenträger.

Tierversuch.

Aus dem Nasenabstrich des 84. Krankheitstages nach 3 Tagen Reinkultur gezüchtet. M. 32. Gewicht 320 g. Injektion von 1,6 ccm Bouillonkultur subcutan.

Verlauf: 4 Tage lang Fieber um 39°. An der Impfstelle erbsengroßes Infiltrat, das nach 2 Wochen aufgesaugt ist. Bleibt dann gesund.

Epikrise zu Fall 28 und 29. Die beiden Versuche bestätigen die Ergebnisse des Versuches Nr. 27. Nach 25 Tagen hat ein virulenter Bacillus noch nichts von seiner Virulenz eingebüßt, nach 3 Monaten darf mit einer erheblichen Abschwächung seiner Pathogenität gerechnet werden.

Ergebnis der III. Versuchsreihe.

Die Tierversuche mit den Bacillen von Bacillenträgern erwiesen eine überraschende Pathogenität der Stämme, stützten also die klinische Erfahrung von der Gefährlichkeit der Bacillenträger.

Die nach Heilung diphtherischer Erkrankung aus den Abstrichen der Patienten gezüchteten Bacillen zeigten ebenfalls im Tierversuch heftige, zu akutem Vergiftungstod führende Virulenz. Diese war aber an die ersten 2 Monate nach Krankheitsbeginn gebunden, in und nach dem 3. Monat schwächte sie sich so ab, daß sie nur noch lokale und geringe allgemeine Schädigungen bewirken konnte. Man wird also Rekonvaleszenten nach Diphtherie, die ihre Bacillen noch behalten, etwa 8 Wochen nach Krankheitsbeginn für so infektiös halten müssen wie in den ersten Tagen der Erkrankung.

Zusammenfassung.

In 29 Versuchen an 32 Meerschweinchen wurde die Pathogenität klinisch virulenter und klinisch avirulenter Diphtheriebacillen durch den Vergleich des Tierexperiments mit dem Befund und Verlauf der humanen Erkrankung geprüft.

1. Die Erreger maligner Diphtherie beim Menschen hatten auch im Tierkörper akut tötende Wirkung. Toxische Symptome im klinischen Bilde gingen mit akuten Vergiftungserscheinungen im Tierkörper parallel, mehr lokale Schädigungen ließen als Gegenstück ebenfalls lokale Veränderungen neben den allgemeinen Symptomen erkennen.

2. Leichte klinische Erkrankungen lieferten nicht immer Bacillen gleich geringer Virulenz, hatten vielmehr in der Hälfte der Fälle so virulente Erreger, daß das Ergebnis des Tierversuchs im Gegensatz stand zum klinischen Befund und Verlauf. Da aber der positive Ausfall eines Versuches immer beweisender ist als der negative, so bildet der Tierversuch hier das schärfere Kriterium für die Virulenz des Bacillus als die humane Erkrankung und bescheinigt dem Bacillus eher seine Pathogenität, als der klinische Befund seine geringe Virulenz

glaubhaft machen kann. Die richtige Einschätzung der individuellen Immunität des einzelnen Patienten kann von Fall zu Fall Klinik und Tierversuch in Einklang zu bringen versuchen. Die richtige Erkenntnis der Infektiosität dieser Patienten ist das wichtigere Resultat, das sich aus dem Ergebnis der Tierversuche ergibt.

3. Die Versuche mit Bacillen von Bacillenträgern; Rekonvaleszenten und Dauerträgern nach diphtherischer Erkrankung deckten fast durchweg stark krankmachende Eigenschaften der Bacillen auf. Bei den Erkranktgewesenen bestand 2 Monate nach Krankheitsbeginn noch volle Pathogenität der Erreger, 3 und 5 Monate nach Krankheitsbeginn abgeschwächte, aber noch nicht erloschene Virulenz.

Als Infektionsquellen sind daher die Träger von Bacillen ebenso zu bewerten wie die akut Erkrankten und wie die schwer Erkrankten.

Literaturverzeichnis.

Baginsky, Diphtherie und diphther. Croup. Wien u. Leipzig 1913. — Escherich, Zentralbl. f. Bakteriöl. 1890. — Fraenkel, Berl. klin. Wochenschr. 1893. — Hetsch und Schloßberger, Münch. med. Wochenschr. 1920. — Kober, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1899. — Neisser, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1897. — Preisich, Jahrb. f. Kinderheilk. 1898. — Roux u. Yersin, Ref., Zeitschr. f. Bakterienk. 1888. — Slawik u. Mannicattide, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1898. — Spronk, Zeitschr. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie 1890. — Straßburger, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1897. — Schaps, Arch. f. Kinderheilk. 11.