Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

VERLAG:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

GEORG THIEME / LEIPZIG

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstraße 53

Antonstraße 15

Nummer 2

Donnerstag, den 12. Januar 1922

48. Jahrgang

Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“
in Berlin.

Neue Forschungsergebnisse über Pneumonie¹⁾.

Von F. Neufeld.

Die neuen Fortschritte auf dem Gebiet der Pneumokokkenkrankheiten, über die nachstehend berichtet werden soll, verdanken wir fast ausschließlich den Gelehrten des Rockefeller-Instituts, deren ausgezeichnete, in den Jahren 1912–1920 erschienene Arbeiten bei uns noch nicht genügend bekannt geworden sind.

Soweit es sich um die Serumtherapie handelt, knüpfen diese Untersuchungen in einigen Punkten an die von mir in gemeinsamer Arbeit mit Händel 1909 bis 1912 im Kaiserlichen Gesundheitsamt ausgeführten Arbeiten über Pneumokokkenheilserum an. Ausgehend von dem Gedanken, daß gerade bei der menschlichen Pneumonie, bei der sich die mächtige Wirkung der beim natürlichen Ablauf der Krankheit entstehenden Immunstoffe in der Krisis auf das deutlichste offenbart, eine Serumtherapie Erfolg haben müsse, sobald es nur gelänge, dem Kranken die richtigen Antikörper frühzeitig in genügender Menge zuzuführen, kamen wir damals zu folgenden Ergebnissen²⁾. Die Wirkung des Pneumokokkenserums ist durchaus an bestimmte quantitative Verhältnisse gebunden; es wirkt sowohl bei der Pneumokokkensepsis der Mäuse und Kaninchen wie bei der experimentellen Bronchopneumonie der Meerschweinchen nicht — wie das Diphtherieantitoxin und, innerhalb gewisser Grenzen, das Cholera-Lysin in Pfeifferschen Versuch — nach dem Gesetz der multiplen Proportionen, sondern nach dem Grade der Verdünnung im Tierkörper, sodaß z. B. zum Schutz gegen eine annähernd gleich schwere Infektion ein 200 g schweres Meerschweinchen 10mal, ein 2 kg schweres Kaninchen 100mal mehr Serum braucht als eine 20 g schwere Maus. Unterhalb einer gewissen Verdünnungsgrenze, die wir als „Schwellenwert“ bezeichneten, hört die Wirkung überhaupt auf. Hiernach, speziell auf Grund der Versuche an pneumonischen Meerschweinchen, berechneten wir die für den Menschen notwendige Menge von unserem Serum auf mindestens 75 ccm, die im Beginn der Krankheit, und zwar intravenös gegeben werden müßten. Um dabei die Gefahr der Anaphylaxie zu vermeiden, schlugen wir vor, der intravenösen Einspritzung die subkutane Injektion einer kleinen Serummenge voranzugehen zu lassen, ein Vorschlag, der später von Besredka u. a. aufgenommen worden ist.

Nun stellten wir aber fest, daß es verschiedene, serologisch völlig voneinander zu trennende Typen von Pneumokokken gibt: unser Serum (und ebenso die im Handel befindlichen, als polyvalent bezeichneten Sera) schützte ausschließlich gegen unsern zur Immunisierung benutzten, als Pneumokokkus I bezeichneten und gegen die zum gleichen Typus gehörenden Stämme, nicht aber gegen andere von uns als „atypisch“ bezeichnete Stämme. Von diesen letzteren fanden wir eine Varietät bei einer Anzahl regulär verlaufender Pneumonien, zwei andere nur in je einem Fall. Wir fanden unsern Pneumokokkus I in etwa der Hälfte der von uns untersuchten Pneumoniefälle, ließen aber offen, wie sich das Verhältnis in größeren Beobachtungsreihen stellen würde und ob sich etwa dabei lokale Verschiedenheiten ergeben würden. Wir hielten es für unbedingt nötig, in jedem mit Serum behandelten Fall den Typus des Erregers festzustellen und nur die Fälle mit homologem Erreger zu verwerten. Da diese letztere Forderung von keinem der Autoren, die über unser Serum berichtet haben (Beltz, Weitz, Géronne), erfüllt worden ist, so sind ihre größtenteils günstigen Berichte nur mit Vorbehalt zu verwerten; immerhin glaubten wir, einen Einfluß des Serums zum mindesten in 2 Fällen von Weitz annehmen zu sollen, wo durch Blutkultur recht reichlich Pneumokokken nachgewiesen wurden, die nach der Serumeinspritzung verschwanden.

In jedem Fall sind diese Versuche weit überholt durch die genannten Arbeiten von Rufus Cole und seinen Mitarbeitern, deren reichen Inhalt ich im Folgenden zum Teil nur andeuten kann. Die wesentlichsten praktischen Ergebnisse finden sich zusammengestellt

¹⁾ Nach einem am 5. XII. 1921 im Verein für Innere Medizin und Kinderheilkunde gehaltenen Vortrag. — ²⁾ Zusammengefaßt in Kollé-Wassermanns Handbuch, 2. Auflage, 4, S. 543–552 und 571–579. Vgl. B. kl. W. 1912 S. 680.

in der 1917 als Monograph Nr. 7 des Rockefeller-Instituts erschienenen Arbeit von Avery, Chickering, Cole und Dochez (im Folgenden als „Monograph“ zitiert).

1. Serumtherapie.

Die Differenzierung der Pneumokokken in verschiedene „Typen“ auf Grund der Immunitätsreaktionen bildet die Grundlage aller weiteren Forschungen. Die amerikanischen Untersucher stellen 4 „Typen“ auf, die jedoch untereinander nicht gleichwertig sind: Typus I ist identisch mit Pneumokokkus I von Händel und mir, Typus II mit dem von uns als häufigsten Vertreter der „atypischen“ Stämme gefundenen Stamm „Franz“, Typus III entspricht dem *Pneumococcus mucosus*; jedoch ist das schleimige Wachstum nicht bei allen Stämmen deutlich ausgesprochen und findet sich anderseits zuweilen auch bei Angehörigen des Typus II, sodaß eine sichere Diagnose auch bei der Gruppe III nur serologisch möglich ist¹⁾. Typus IV ist nicht einheitlich, sondern umfaßt alle Pneumokokkenstämme, die nicht durch die Immunsra der ersten 3 Typen beeinflusst werden, und enthält eigentlich eine große Reihe verschiedener Gruppen, deren Vertreter verhältnismäßig selten als Krankheitserreger vorkommen, sodaß es sich nicht lohnt, eigene Gruppen daraus zu machen. Die Angehörigen der Gruppe IV werden daher als „heterogene“ Stämme den „typischen“ der Gruppen I–III gegenübergestellt.

Die Stämme der Gruppe I–III werden ausschließlich durch Immunsra, die mit Angehörigen der gleichen Gruppe hergestellt sind, agglutiniert und im Schutzversuch an Mäusen beeinflusst, die gegen andere Typen gerichteten Immunsra wirken auf sie nicht anders als Normalserum. Es gibt (abgesehen von gewissen, unten zu besprechenden irregulären Stämmen des Typus II) keine Uebergänge, keine teilweise Rezeptorengemeinschaft zwischen den Typen, Agglutination und Schutzkraft des Serums gehen ausnahmslos Hand in Hand, und das serologische Verhalten scheint unveränderlich zu sein; ich selbst habe einzelne Stämme nahezu 10 Jahre lang daraufhin beobachtet. In allen diesen Punkten verhalten sich die Pneumokokken ganz anders als z. B. die Typhus-, Ruhr-, Meningitis- und Gasbranderreger, bei denen wir ebenfalls serologische Unterschiede zwischen einzelnen Stämmen kennen.

Was die Verbreitung der einzelnen Typen betrifft, so fand zunächst Dochez unter 23 Stämmen, von denen die meisten aus dem Blut stammten, 12, die auf ein mit dem Pneumokokkus I von Neufeld und Händel gewonnenes Pferdeserum reagierten, sodann fanden Dochez und Gillespie unter 62 Pneumonien in 45% Typus I, in 20% Typus II, in 14% Typus III, in 22% Typus IV. Die letzte mir bekannte Zusammenstellung (Cole), die 700 Pneumoniefälle umfaßt, ergab die folgenden Zahlen; daneben setze ich die auf Grund von 600 Fällen berechnete Mortalität (Monograph S. 33):

Typus I in 35%; Mortalität 25%	Typus III in 10%; Mortalität 45%
Typus II in 30%; Mortalität 32%	Typus IV in 25%; Mortalität 16%

Ich selbst hatte aus meinen ersten Untersuchungen mit Händel geschlossen, daß der Pneumokokkus I hier etwa in der Hälfte der Fälle als Erreger vorkommt; eine spätere (unveröffentlichte) Beobachtungsreihe von Dr. Schiemann aus den Jahren 1912/13 über 31 meist aus Berliner Krankenhäusern stammende Fälle ergab:

Typus I 9 Fälle = 29%	Typus III 3 Fälle = 10%
Typus II 6 Fälle = 19%	Typus IV 13 Fälle = 42%

In Dänemark stellten Thomsen und Christensen mit Hilfe der Sera des Rockefeller-Instituts ebenfalls das Vorkommen der gleichen Typen I–IV fest, ebenso Lister (zit. nach Monograph S. 102) in Südafrika; er fand jedoch daneben als häufigen Erreger einen neuen Typus (vgl. unten).

Wie die obige Tabelle zeigt, verläuft die Infektion mit Mukosus weitaus am schwersten, die mit Typus IV am leichtesten.

¹⁾ Diese schleimig wachsenden Stämme sind früher fälschlich zu den Streptokokken gerechnet worden. Als charakteristisch für Pneumokokken, deren Unterscheidung von Streptokokken nicht immer so einfach ist, wie meist angenommen wird, führen die amerikanischen Autoren (Monograph S. 16) an: Die Kapselbildung, die Auflösung durch Galle (die sie in mehreren hundert Fällen bei frischen Pneumokokkenstämmen ausnahmslos feststellten) und Vergärung von Inulin; hinzuzufügen ist nach Moore noch die in ihrer Stärke allerdings wechselnde beim Mukosus ebenfalls vorhandene Beeinflussung durch Optochin.

Blutuntersuchungen (Aussaat meist je 10 ccm in Agar und Bouillon) bei 448 Fällen fielen in 30,3% positiv aus; von diesen starben 55,8%, von den negativen nur 8%. Alle (16) Fälle, bei denen Typus III im Blut gefunden wurde, und alle (22) Fälle, bei denen mehr als 15 Kolonien des Typus II pro Kubikzentimeter wuchsen, endeten letal. (Zu bemerken ist, daß nach Berichten anderer Untersucher mehrfache Blutaussaat und verbesserte Technik fast stets positiven Blutbefund ergeben.)

Bei schweren Fällen treten in den Urin spezifische Pneumokokkenstoffe über, die sich durch Präzipitation mit Immunsorum nachweisen lassen; durch diese Reaktion wird dann gleichzeitig der Typus des Erregers auf schnellste Weise festgestellt. Unter 80 Fällen gaben 52 = 65% positive Präzipitation. Die Sterblichkeit war bei diesen (soweit sie nicht mit Serum behandelt wurden) 7mal so hoch als bei den negativen Fällen, sodaß die Reaktion prognostisch bedeutsam ist (Monograph S. 33). Bezüglich der prognostischen Bedeutung der Leukozytenzahl wurden auf Grund von 463 beobachteten Fällen die früheren Befunde bestätigt und ergänzt (ebenda S. 38).

Versuche an Kaninchen, dann an Pferden ergaben, daß es gelingt, ein verhältnismäßig hochwertiges Serum nur gegen Typus I zu gewinnen, dagegen nur schwache Sera gegen II und ganz schwache gegen III (Serumgewinnung, siehe Monograph S. 43, ferner Cole und Moore, Moore). Danach sind vorläufig nur die auf Typus I beruhenden Pneumonien einer Serumbehandlung zugänglich. Alle diese Fälle, außer bei kleinen Kindern, empfehlen die Autoren mit Serum zu behandeln, auch solche, die anfangs leicht erscheinen, und solche, die erst im Spätstadium zur Behandlung kommen, soweit sie nicht bereits Zeichen der beginnenden Rekonvaleszenz oder Komplikationen, wie Otitis, Empyem, Abszesse, Meningitis, darbieten. Das Serum soll ausschließlich intravenös und in großen Mengen eingespritzt werden, zunächst 90 bis 100 ccm, dann nach dem klinischen Verlauf am besten alle 6–8, mindestens alle 24 Stunden die gleiche Dosis so lange, bis die Besserung eintritt; im Durchschnitt erhielt jeder Patient etwa 250 ccm. Je später die Behandlung einsetzt, um so mehr Serum erfordert sie. Zu berücksichtigen ist, daß ein erheblicher Teil der Antikörper an gelöste spezifische Bakterienstoffe, die besonders bei Schwerkranken reichlich im Blut kreisen, gebunden wird und dadurch für die Pneumokokken selbst verloren geht (Cole).

Vor Anwendung des Serums ist in jedem Fall (ausgenommen bei ganz drohendem Zustande) der Typus des Erregers festzustellen. Bisweilen geschieht das, wie oben erwähnt, durch den Nachweis spezifisch präzipitierbarer Stoffe im Harn, in der Regel aber durch Einspritzung einer gewaschenen Flocke des Sputums in die Bauchhöhle einer Maus: hier reichern sich die Pneumokokken im Durchschnitt in 6–8 Stunden so stark an, daß durch die Agglutinationsprobe der Typus festgestellt werden kann (Technik siehe Monograph S. 25)¹⁾. Ein anderes ausgezeichnetes Verfahren zur Typendiagnose hat Avery in 60 Fällen mit Erfolg angewandt; er bebrütet eine sorgfältig gewaschene Sputumflocke 5 Stunden in 4 ccm Glukose-Blutbouillon im Wasserbad, löst die Kokken durch gallensaures Salz auf und stellt die Präzipitinprobe an.

Die Zeit bis zur Feststellung des Typus benutzen die amerikanischen Forscher, um durch Anamnese (vorhergegangene Serumbehandlung, Asthma, Heufieber) und eine in jedem Falle vorgenommene intrakutane Einspritzung von 0,02 1:10 verdünnten Pferdeserums eine etwa vorhandene Serumüberempfindlichkeit festzustellen und erforderlichenfalls zu beseitigen; sie dokumentiert sich durch ein kleines lokales Erythem, das meist in einer Stunde den Höhepunkt erreicht. Da diese Reaktion aber nicht in allen Fällen auftritt, so soll (wie zuerst von Händel und mir empfohlen) in allen Fällen mit negativer Kutanprobe zunächst 0,5–1 ccm Serum subkutan gegeben werden, was fast immer genügt, um schwere anaphylaktische Erscheinungen bei der 6–8 Stunden darauf folgenden intravenösen Einspritzung zu verhüten; treten solche dennoch auf, so werden sie durch Suprarenin oder Atropin bekämpft. Die seltenen Fälle mit positiver Intrakutanreaktion werden durch vielfache, allmählich von 0,025 ccm ansteigende Seruminjektionen „desensibilisiert“. Die intravenöse Einspritzung der großen Dosen soll in jedem Fall ganz langsam geschehen, die Technik wird eingehend beschrieben (Monograph S. 64). Die bekannten Erscheinungen der Serumkrankheit traten nach 7–14 Tagen in der Hälfte der Fälle in milder, in etwa 10% in schwererer Form auf²⁾.

Von Interesse für die Anhänger der „Proteinkörpertherapie“ erscheint mir eine Bemerkung (Monograph S. 70) über die Erscheinungen, die die Autoren zuweilen als Folge der intravenösen Einspritzung der artfremden Proteine beobachteten: innerhalb einer Stunde stieg unter Frostgefühl, Zyanose und leichten Atmungsbeschwerden die

Temperatur schnell, um bald danach unter Schweißausbruch und Zeichen subjektiver Besserung abzufallen, oft für längere Zeit bis zur Norm. „Es ist derselbe Reaktionstypus, der bisweilen nach größeren Gaben von Vakzinen auftritt und dann von manchen für therapeutisch wertvoll gehalten worden ist. Wir haben niemals gefunden, daß diese Reaktion an sich für den Kranken von Vorteil ist, und glauben, sie sollte nach Möglichkeit vermieden werden.“

In fast allen Fällen bessern sich Puls und Allgemeinbefinden bald nach der Serumeinspritzung, was wohl als Entgiftung aufzufassen ist. Fieber und Pulsfrequenz gehen allmählich herab, und die lokale Erkrankung schreitet nicht weiter fort. Am deutlichsten wirkt das Serum auf die Allgemeininfektion, von der in der Regel der ungünstige Ausgang abhängt: nach einer, spätestens zwei Serumgaben wird der vorher positive Blutbefund negativ; dasselbe wurde mehrfach bezüglich der oben beschriebenen Präzipitierreaktion im Urin beobachtet. Die Resolution des kranken Lappens dagegen ist offenbar unabhängig von spezifischen Antikörpern; sie wird durch Serum nicht beeinflusst. Auch Komplikationen, insbesondere Empyeme, werden nicht verhütet.

Den Ausschlag gibt natürlich der Einfluß des Serums auf die Sterblichkeit. Während im selben Krankenhaus sonst 25–30% der Pneumonien des Typus I starben, starben von 107 Behandelten 8 = 7,5%. Dabei wurden gerade die schweren Fälle behandelt, 38% davon hatten positiven Blutbefund, von den 34 gleichzeitig beobachteten, aber nicht behandelten leichten Fällen dagegen nur 2 = 6%. Unter den 8 trotz Serum Gestorbenen waren 3 erst wenige Stunden vor dem Tode gespritzt, einer starb nach Heilung der Pneumonie an Lungenembolie, einer an beiderseitiger Lungentuberkulose, ein anderer an Streptokokkeninfektion. Somit bleiben im Grunde nur 2 Fälle, in denen das Serum versagt hat; einer davon wurde (im Beginn der Serumversuche) am 5. Krankheitstage mit ungenügenden Dosen behandelt und starb am Tage darauf, der andere kam mit reichlich Pneumokokken im Blut (300 Keime im Kubikzentimeter) am 6. Tage ins Krankenhaus, erhielt reichlich Serum und starb am 12. Tage (Monograph S. 76–80). Ähnlich gute Erfolge hatte Nichols, der unter amerikanischen Soldaten von 63 mit Serum behandelten Fällen 5 = 8%, von 18 nicht behandelten Pneum. I-Pneumonien 7 = 39% sterben sah, und Park und Chickering mit 2 Todesfällen unter 41 Behandelten (durchschnittliche Serumdosis 375 ccm!); einer davon starb in der Rekonvaleszenz an Embolie, der andere an Empyem und Erysipel. Es handelte sich um aus Portoriko importierte, unter recht schlechten Verhältnissen lebende Arbeiter, bei denen die Pneumonie zum großen Teil als Komplikation oder Nachkrankheit von Influenza auftrat; die Mortalität vor der Serumbehandlung war 30%. Auffallend war bei diesen ebenso wie bei Negern die relative Seltenheit von Serumkrankheit. Das sind Erfolge, an denen wir, wie ich glaube, nicht vorübergehen können; wir werden uns ernstlich die Frage vorlegen müssen, ob wir diese Ergebnisse nicht für uns nutzbar machen können.

Natürlich kann man über die praktische Bedeutung des Pneumokokkenserums kein Urteil abgeben, ohne zuvor zu den Ergebnissen der Chemotherapie Stellung zu nehmen. Demgemäß haben die amerikanischen Forscher auch das Optochin, das, wie Moore bestätigt, alle Typen der Pneumokokken gleichmäßig beeinflusst, sowohl experimentell wie am Krankenbett eingehend studiert. Moore und Chesney (vgl. auch Monograph S. 76) berichten nach Zusammenstellung von 787 Fällen aus der Literatur über 75 eigene Fälle (ausschließlich solche vom Typus II, III und IV); davon kamen zur Behandlung 1 Fall am 1., 15 am 2., 19 am 3., 20 am 4., 9 am 5., die übrigen 11 am 6. bis 8. Krankheitstage. Die Autoren haben, auch nach Abzug der ungenügend oder zu spät behandelten Fälle, keinen ausgesprochenen Erfolg gesehen. Die Mortalität (mit 37,3%) und die Krankheitsdauer waren nicht wesentlich beeinflusst, bei einer Anzahl der Fälle schritt die lokale Erkrankung fort, und auch bei solchen Behandelten, deren Blut in vitro Pneumokokken abtötete, verschwanden nur in einem Bruchteil der Fälle die Erreger aus dem Blut; nicht selten wurde festgestellt, daß sie „optochinresistent“ geworden waren. Wir haben gewiß Grund zu der Hoffnung, daß die so verheißungsvoll eingeleitete Chemotherapie der Pneumokokkenkrankheiten einmal zu einem vollen Erfolg führen wird, aber da wir nicht absehen können, wann das der Fall sein wird, so dürfen wir auf diese Zukunftsaussicht hin nicht auf die Möglichkeit einer Serumbehandlung verzichten — trotz der offenliegenden großen Schwierigkeiten und Mängel.

Zunächst muß man sich damit abfinden, daß man nur etwa 1/8 der Pneumonien mit Serum behandeln kann und daß die Feststellung der zur Behandlung geeigneten Fälle nur im Laboratorium durch komplizierte Methoden möglich ist. Sodann ist schon die Gewinnung eines hochwertigen Serums — anderes kommt bei den notwendigen großen Serumdosen gar nicht in Frage — nicht ganz leicht, und ohne eine zuverlässige Feststellung des Antikörpergehalts bei jedem benutzten Serum würden sich solche Versuche meines Erachtens überhaupt nicht lohnen. Wenn uns nun aber ein staatliches Institut oder eine Fabrik ein hochwertiges Serum zur Verfügung stellt, werden sich die Aerzte finden, die es in der beschriebenen, recht umständlichen Weise anwenden, und die Patienten, die es, wenn das Versuchsstadium in den Krankenhäusern vorüber sein wird, bezahlen? Abgesehen von der Typenfrage, liegen die Schwierigkeiten ausschließlich in der Quantität des zu verwendenden Serums. Daß man mit der

¹⁾ Auch ich habe mit Schiemann gelegentlich unserer Serumversuche an einer Reihe von Patienten im Jahre 1912–1913 die Typendiagnose in der Weise ausgeführt, daß wir aus der Bauchhöhle der mit einer eitrigen Sputumflocke infizierten lebenden Maus mit der Spritze Exsudat entnahmen und je einen kleinen Tropfen davon auf einem Objektträger mit einem Tropfen Pneum. I-, bzw. II-Serum und um die Kokken besser sichtbar zu machen, außerdem noch mit einer Oese verdünnter Kristallviolett-Lösung verrieben; die spezifische Agglutination ist dann mikroskopisch leicht festzustellen. Die Befunde wurden durch spätere Agglutination mit der Reinkultur, z. T. auch durch Schutzversuch bestätigt.

²⁾ Es ist möglich, durch Ausfällen mit Ammoniumsulfat (38–42%) einen großen Teil, durch eine besondere, von Gay und Chickering beschriebene Methode sogar fast die ganzen Eiweißstoffe (bis auf 1/100) wegzuschaffen, doch sind diese Methoden der Konzentrierung für die Praxis noch nicht anwendbar. Die letzterwähnte Methode besteht darin, daß das Immunsorum mit gelösten Pneumokokkenstoffen versetzt und das entstehende voluminöse Präzipitat mit dünner Natriumsulfatlösung bei 42° extrahiert wird.

Serummengen nicht viel unter die angegebenen heruntergehen darf, schließen Cecil und Blake (VII) u. a. aus einem Mißerfolg bei einer kleinen Epidemie unter Negersoldaten, von denen allerdings die Hälfte erst 4 Tage oder später nach der Aufnahme ins Lazarett mit Serum behandelt wurden: die durchschnittliche Serumdosis war 175 ccm, die Mortalität 34,5%. Nach denselben Autoren sind Gaben von 40–50 ccm in amerikanischen Armeespitalern oft erfolglos gewesen. Natürlich hängt aber die notwendige Serummengen von dem Titer ab: hätten wir ein 10mal stärkeres Serum, so brauchten wir davon anstatt 100 nur 10 ccm zu geben. Nun ist es nach Cole und Moore nicht möglich, mit den jetzigen Methoden die Stärke des Pneumokokkenserums über eine ganz bestimmte Grenze hinaus zu steigern, und es besteht wohl vorläufig wenig Aussicht, bessere Immunisierungsmethoden zu finden; dagegen würde ich ergänzende Versuche über die Wertbestimmung des Serums für wünschenswert halten. Gelänge es, feinere Unterschiede zwischen den hochwertigen Sera, die allein für den Gebrauch an Menschen in Frage kommen, festzustellen, so könnte man vielleicht doch Sera finden, von denen etwas kleinere Mengen zum Erfolg genügen würden.

Versuche an Affen. Eine wichtige Ergänzung finden die beschriebenen Beobachtungen in den ausgedehnten Experimenten von Cecil und Blake an Affen (*Macacus syrichtus* und *Cebus capucinus*), deren Ergebnisse in 10 Arbeiten niedergelegt sind. Während die Injektion von steriler Bouillon, abgetöteten oder avirulenten Pneumokokkenkulturen in die Trachea von Affen ohne Wirkung blieb, hatte die Einspritzung von 0,000 001 bis 0,1 ccm hochvirulenter Kultur in die Trachea fast regelmäßig eine lobäre Pneumonie zur Folge, die in ihrem klinischen Bilde völlig der menschlichen gleicht: plötzliche, oft mit Schüttelfrost verbundene Temperatursteigerung, charakteristische Leukozytenkurve, beschleunigte Atmung, mäßiger Husten, geringe Prostration, Krisis in der Regel zwischen dem 7.–9. Tage, in anderen Fällen lytischer Abfall; als Komplikation Empyem und Perikarditis. Das Röntgenbild ergab völlige Verdichtung des betreffenden Lungenlappens, und der anatomische Befund, dem eine eigene eingehende Arbeit (II) gewidmet ist, entsprach völlig dem beim Menschen. Die Hyperleukozytose beginnt innerhalb 6 Stunden nach der Infektion und erreicht in 24–48 Stunden den Höhepunkt. Die Schnelligkeit und Tiefe des darauffolgenden Leukozytenabfalles steht konstant in umgekehrtem Verhältnis zu dem Grade der frühestens 6 Stunden nach der Einspritzung nachweisbaren Blutinfektion und der (größtenteils dadurch bedingten) Schwere des Krankheitsverlaufs.

Der Mechanismus der Krisis ist auch durch diese Experimente nicht völlig geklärt worden. Auffälligerweise blieb in einzelnen Fällen, obwohl die Pneumokokken aus dem Blut verschwanden, die Krisis aus, und die Tiere starben schließlich mit Lappeninfiltration ohne Resolution und mit Pneumokokken darin; andererseits kann die Septikämie zuweilen noch nach der Krisis fortbestehen und zum Tode führen. Die Heilung des Lungenherdes und die der Allgemeininfektion verlaufen also in gewissem Grade unabhängig voneinander und beruhen vielleicht auf verschiedenen Ursachen; möglicherweise sind die spezifischen Serumantistoffe, deren Auftreten bei Rekonvaleszenten Cole und seine Mitarbeiter und Blake bestätigt haben, hauptsächlich bei der Ueberwindung der Allgemeininfektion beteiligt. In diesem Sinne läßt sich vielleicht auch ein früher von mir mitgeteilter Befund verwerten, wonach im Serum eines Pneumoniekranken spezifische Antistoffe schon 36 Stunden vor der Krisis nachweisbar waren.

Der Pneumokokkus I erwies sich für Affen weitaus am stärksten infektiös; von 26 durch ihn erzeugten Pneumonien führten 21, also etwa 80%, zum Tode, darunter alle Fälle, in denen die Tiere 0,001 oder mehr erhalten hatten, während 6 mit großen Dosen (0,1–1,0) der ebenso mäusevirulenten Stämme des Typus II, III und IV infizierte Affen sämtlich die Pneumonie überstanden.

Subkutane und intravenöse Einspritzung führte, soweit überhaupt schwerere Erscheinungen auftraten, zu tödlicher Septikämie, aber niemals zu Lungenentzündung, und das Einbringen großer Mengen von Kultur in Nase und Rachen blieb ohne alle Folgen; doch blieben die Kokken dort wochenlang nachweisbar. Die Pneumonie entsteht also durch Infektion von den Bronchien aus, und die Blutinfektion ist sekundär.

Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß Cecil und Blake das Gleiche für Streptokokken feststellten; auch bei diesen Erregern führte nur intratracheale Einspritzung bei Affen zur Pneumonie, in diesem Falle, entsprechend den Verhältnissen beim Menschen, zur Bronchopneumonie. Ganz anders verhielten sich die Influenzabazillen, die, in den Nasenrachenraum gebracht, bei Affen schwere typische Influenza hervorriefen. Man darf wohl annehmen, daß sie auch beim Menschen im Gegensatz zu den Pneumo- und Streptokokken von dem oberen Luftwege aus eindringen können.

Bei 5 mit großen Dosen von Pneumokokken tracheal infizierten Affen mit bereits positivem Blutbefund wurde 24, 48 bzw. 96 Stunden nach der Infektion die intravenöse Serumbehandlung begonnen, die Einzelgaben schwankten (bei den 4,5–6 kg schweren Tieren) zwischen 10 und 20, die Gesamtmenge zwischen 70 und 150 ccm. In allen Fällen verschwanden die Kokken sogleich nach der ersten Einspritzung für immer aus dem Blut, alle Tiere wurden gerettet, bei frühzeitiger Behandlung war der Verlauf abortiv. Alle Kontrolltiere starben, auch die Behandlung mit Normalpferdeserum war ohne jeden Einfluß.

2. Schutzimpfungen.

Lister hat in den südafrikanischen Minendistrikten mit einem aus den 3 dort vorwiegend gefundenen Pneumokokkentypen hergestellten Impfstoff ausgezeichneten Erfolg erzielt; die Zahl der Erkrankungen ging stark zurück, und auf einer Mine, wo eine genaue bakteriologische Untersuchung aller Kranken durchgeführt wurde, kamen bei 9 Monate langer Beobachtung bei den Geimpften keine Pneumonien mehr vor, die auf einem dieser 3 Typen beruhten. Cecil und Austin machten zunächst Vorversuche über Dosierung und Antikörperbildung mit einem aus abgetöteten (virulenten?) Pneumokokken der Typen I bis III durch Zentrifugieren erhaltenen Impfstoff (die Gesamtdosen entsprachen etwa dem Bodensatz von 20–80 ccm Bouillonkultur) und fanden bei allen Geimpften schützende Antikörper im Serum. Die Reaktionen waren milder als bei der Typhusschutzimpfung. Cecil und Austin impften alsdann 12519 Soldaten und beobachteten diese 10 Wochen lang neben Ungeimpften. Die Erfolge waren äußerst überraschend:

	12519 Geimpfte		19481 Ungeimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Pneumonien vom Typus I—III	0	0	26	7
Pneumonien vom Typus IV	9	0	33	6
Streptokokken-Pneumonien	7	2	106	30
Pneumonien mit unbestimmtem Erreger	0	0	8	5
zusammen: 16	2	2	173	48 (= 28 %)

Hiernach wurden also bei den Geimpften Erkrankungen an den Erregern, gegen die die Impfung schützen sollte, überhaupt nicht beobachtet, aber auch die Erkrankungen an den heterologen Pneumokokken IV, ja sogar an Streptokokken, waren viel seltener und verliefen viel milder als bei den Ungeimpften. Das war noch deutlicher bei 3500 farbigen Soldaten, von denen die Hälfte geimpft wurde, die andere Hälfte unter gleichen Bedingungen ungeimpft blieb: unter ersteren traten 2, unter den letzteren 28 Streptokokken-Pneumonien auf! Die Autoren geben keine Aufklärung für diesen unerwarteten Erfolg; man darf aber wohl vor der Annahme nicht zurückschrecken, daß bei diesen im Grunde einander doch recht nahe stehenden Erregern im Gegensatz zu der äußerst strengen Spezifität der ins Blut abgestoßenen Antikörper bei aktiver Immunisierung am Menschen umgekehrt eine weit übergreifende Immunität eintritt. Zweifellos verdient diese für die allgemeine Immunitätslehre bedeutungsvolle Erscheinung einer Inkongruenz zwischen aktiver und passiver Immunität eingehende weitere Untersuchung. Für eine solche Auffassung spricht schon, daß nach Dochez und Avery die aktive Immunisierung gegen die Pneumokokkentypen II und III mindestens ebenso gut gelingt wie gegen I, nicht dagegen die Gewinnung eines guten Antiserums. In demselben Sinne sprechen aber auch die interessanten Versuche von Cecil und Blake (IV bis VI) an Affen. Bei diesen Tieren, die offenbar viel empfänglicher für die Erkrankung sind als der Mensch, ergab die Impfung mit abgetöteter (allerdings avirulenter!) Kultur nur recht unvollkommenen Schutz gegen intratracheale Infektion, immerhin verlief die Krankheit leichter, und die Blutinfektion blieb meistens aus; dagegen zeigte ein mit lebender avirulenter Kultur behandelter Affe, vor allem aber diejenigen Tiere, die eine subkutane oder intratracheale Infektion mit virulenter Kultur überlebt hatten, eine hohe Immunität; diese griff aber in gewissem Maße auch auf fremde Typen über.

3. Epidemiologie.

Wäre die allgemeine Ansicht richtig, daß die Pneumonie nicht durch Ansteckung, sondern durch Autoinfektion entsteht, so müßten sich in der Rachenhöhle des Gesunden dieselben Typen von Pneumokokken finden wie beim Pneumoniekranken. Das Gegenteil ist aber der Fall. Während, wie oben mitgeteilt, bei Pneumonien in etwa 35% der Typus I, in 30% Typus II als Erreger gefunden wird, fanden Dochez und Avery sowie Stillman unter 297 Gesunden durch Verimpfung von 0,5 ccm Speichel auf Mäuse 116mal virulente Pneumokokken in der Mundhöhle, darunter aber nur einmal Typus I, keinmal Typus II. Nur solche Gesunde, die als Familienangehörige oder Pfleger in enge Berührung mit Pneumoniern kamen, hatten häufig eine Zeitlang, durchschnittlich 3–4 Wochen hindurch, Kokken von Typus I oder II im Rachen, und zwar ausnahmslos denselben Typus wie der betreffende Kranke. Die Autoren fanden bei 309 Umgebungsuntersuchungen 39 derartige „Keimträger“. Eine weitere Ansteckungsquelle bilden die Rekonvaleszenten, bei denen die Erreger meist in 3–4 Wochen, zuweilen aber erst nach Monaten, verschwinden bzw. durch die „normalen“ Kokken vom Typus III und besonders IV ersetzt werden (auf letzteren entfallen 53% der positiven Pneumokokkenbefunde bei Gesunden). Schließlich sieht Stillman eine gewisse, bisher kaum berücksichtigte Uebertragungsgefahr im Fußbodenstaub der Krankenzimmer: unter 183 Proben fand er 74mal Pneumokokken, und zwar davon in 34% Typus I, in 31% Typus II, während der Staub von Zimmern, in denen keine Pneumokokkenkranken gelegen hatten, unter 62 Proben 18mal Pneumokokken enthielt, darunter nur 1mal solche vom Typus I und keinmal Typus II. Aus allen diesen Beobachtungen ziehen die Autoren den Schluß, daß die auf den Typen I und II, den häufigsten Pneumokokken-erregern beruhenden

Pneumonien zum mindesten zum großen Teil auf Ansteckung von außen zurückzuführen sind.

Die Ansteckung führt jedoch nur bei besonderer Disposition, also nur bei verhältnismäßig wenigen der Infizierten, zur Erkrankung; daher tritt die Pneumonie nur bei besonders ungünstigen Verhältnissen epidemisch auf. Das ist bekanntlich schon früher gelegentlich (in Bergwerken, Kasernen, Schulen) beobachtet worden (Finkler, Selter, v. Kutschera u. a.), in großem Maßstab jedoch unter den importierten Arbeitern am Panamakanal (Gorgas) und in den Minen in Südafrika (Wright, Gorgas, Lister); als die Arbeiter aus den überfüllten Baracken entfernt und in getrennten Hütten angesiedelt wurden, trat ein sehr erheblicher Rückgang der Erkrankungen ein. Ueberwiegend erkrankten stets die frisch importierten Arbeiter, und zwar durch Ansteckung seitens der älteren, die allmählich eine gewisse Immunität, wie sie die weiße Bevölkerung besitzt, erworben hatten und als Keimträger dienten.

Auch diese epidemiologischen Erfahrungen finden ihr Gegenstück in den Beobachtungen von Cecil und Blake (III) über eine spontane Epidemie unter einem Transport von 79 Affen, die in überfüllten Käfigen saßen; es traten 28 auf Pneumokokkentypus IV beruhende Pneumonien mit 24 Todesfällen auf. Gelegentlich wurde auch eine Uebertragung von einem künstlich infizierten auf einen gesunden Affen beobachtet.

Es sei kurz auf analoge Beobachtungen an Streptokokken hingewiesen. Hämolytische Streptokokken spielen als Erreger gefährlicher Komplikationen, besonders bei Masern, eine große Rolle, finden sich dagegen in der normalen Mundhöhle verhältnismäßig selten. Cole und Mc. Callum beobachteten 44 in eine Masernbaracke aufgenommene Patienten fortlaufend und fanden bei der Aufnahme nur bei 5 von ihnen diese Keime, nach 3–5 Tagen schon bei 17, nach 2–3 Wochen bei 25. Auch bei Pneumokokkenpneumonien scheinen sich die hämolytischen Streptokokken ähnlich „anzureichern“; auch hier veranlassen sie schwere Komplikationen. Offenbar gewinnen sie im Verlaufe einer Masernepidemie schnell an Virulenz und sind dann fähig, Kranke, die an anderen Lungenerkrankungen, wie Pneumonie, leiden, und schließlich Gesunde krank zu machen, ähnlich wie sich die Virulenz der Wundinfektionserreger allmählich durch Passagen steigert.

Als Maßnahmen zur Bekämpfung der Pneumokokkenpneumonie, hauptsächlich der durch die Typen I und II bedingten Pneumonie, schlagen die amerikanischen Autoren besonders für Militärbaracken, Krankenhäuser, Schulen, Internate usw. Absonderung, Desinfektion von Auswurf und Wäsche, Reinigung der Fußböden, Belehrung der Keimträger, vor allem aber allgemeine Erziehung der Bevölkerung vor, damit die Leute lernen, daß sie mit den Absonderungen ihrer Nase und ihres Rachens ebensowenig achtlos umgehen dürfen, wie mit ihrem Stuhlgang und Urin. Gerade diese letzteren Maßnahmen der allgemeinen Aufklärung und Belehrung scheinen mir höchst beachtenswert. Auch eine Meldepflicht für Pneumonie (mit darauf folgender Feststellung des Erregertypus in öffentlichen Laboratorien) wird für wünschenswert erklärt. Entsprechende Absonderungsmaßnahmen sind in amerikanischen Truppenlagern gegenüber den Trägern von hämolytischen Streptokokken stellenweise bereits durchgeführt worden; auf Grund kultureller Untersuchungen des Rachensekrets wurden in Masernbaracken die Fälle mit hämolytischen Streptokokken als „unreine“ von den andern getrennt (Cole).

Diese epidemiologischen Verhältnisse werden dem Verständnis näher gebracht durch einen Vergleich mit anderen Infektionskrankheiten, bei denen ebenfalls die individuelle Disposition eine große Rolle spielt und bei denen demgemäß die Zahl der gesunden Keimträger viel größer ist als die der Kranken. Das ist schon bei Diphtherie, weit mehr bei Meningitis der Fall; in zunehmendem Grade tritt daher bei diesen Krankheiten die Ansteckung als sichtliche Ursache zurück und die (scheinbar) spontanen Fälle in den Vordergrund. In der Tat scheint vieles dafür zu sprechen, daß die Pneumokokkenaffektionen sich in ihrem epidemiologischen Verhalten nur graduell, z. B. von der epidemischen Meningitis, unterscheiden. Auch diese tritt epidemisch nur unter besonderen ungünstigen Bedingungen (in Bergarbeiterfamilien, in überfüllten Wohnungen, bei ungünstiger Witterung) auf, auch hier werden von zahlreichen Infizierten nur wenige Dispositionskranke. Auch die Meningitis tritt ziemlich häufig in Kasernen auf und befällt überwiegend die jungen Rekruten, während die älteren Mannschaften als gesunde Keimträger die Infektion verbreiten; daher haben kürzlich Thomsen und Wulff zum Schutz der Rekruten besondere Absonderungsmaßnahmen in den Kasernen vorgeschlagen.

Diese Analogien sind auch dann von Interesse, wenn man annimmt, daß doch ein grundsätzlicher Unterschied in dem Sinne besteht, daß die virulenten Pneumokokken der Typen I und II sich unter gewissen Bedingungen aus den saprophytischen Kokken der gesunden Mundhöhle entwickeln, die Pneumonien dieser Typen daher — im Gegensatz zur Meningitis, die, soweit uns bekannt ist, stets einer Einschleppung bedarf — überall autochthon entstehen können, ebenso wie Streptokokken- und Staphylokokkensepsis überall entstehen kann; ist sie aber einmal entstanden, so können ihre Erreger dann als hochgezüchtete, für den Menschen besonders virulente Keime zu richtigen Epidemien führen. Ich verweise bezüglich dieser Uebergänge von ubiquitären saprophytischen Keimen zu pathogenen auf das, was ich kürzlich (M. Kl. 1921, 551) bezüglich der Epidemiologie der Influenza, des Rotlaufs, der Hühnercholera ausgeführt habe.

Für eine Entstehung der „typischen“ Pneumonieerreger aus Bewohnern des normalen Rachens sprechen vielleicht auch die inter-

essanten Beobachtungen über die „atypischen Varietäten“ des Typus II (Avery, Stillman). Es sind das Stämme, die eine schwache Mitagglutination mit den echten II-Stämmen zeigen und sich also hierdurch von den Angehörigen des Typus IV unterscheiden, während sie sich im übrigen wie diese verhalten, d. h. sie lassen sich nach ihrem Hauptagglutinin in zahlreiche (bisher 12) serologische Untergruppen einreihen; von diesen Untergruppen finden sich bemerkenswerterweise die einen hauptsächlich bei Gesunden, die andern bei Pneumoniekranken. Vielleicht darf man diese merkwürdigen Stämme, von denen die genannten Untersucher 204 Vertreter eingehend untersuchten, als in der Umwandlung begriffene, noch nicht genügend „fixierte“ Krankheitserreger ansehen.

Unter den aus dem tropischen Afrika in die Minendistrikte eingeführten hochempfänglichen Negern sind nach Dochez und Avery die Bedingungen zur Entstehung neuer Krankheitserreger in besonderem Maße gegeben: so erklären sie den Befund Listers, der hier als häufigsten Erreger einen besonderen, sonst unbekannten Typus feststellte. Derselbe ist offenbar aus einem der wenig virulenten, bei Weißen daher nur zu vereinzelter Erkrankungen führenden Pneumokokken der Gruppe IV entstanden, der durch viele Passagen inmitten einer nicht durchseuchten hochempfänglichen Bevölkerung zu höherer Virulenz angezüchtet wurde.

So bieten uns die schönen Untersuchungen des Rockefeller-Instituts auch auf dem Gebiet der Epidemiologie neben zahlreichen neuen Tatsachen eine Fülle von bedeutsamen Anregungen für weitere Forschungen.

Avery, Journ. exp. med. 21, S. 139; Journ. Am. med. Ass. 1918, 70, S. 17. — Cecil und Austin, Journ. exp. med. 1918, 28, S. 19. — Cecil und Blake, Journ. exp. med. 31 u. 32, Studies on exper. Pneumonia (10 Arbeit.). — Cole, Journ. exp. med. 26, S. 453; New York State Journ. of med. 1919, 29, S. 253; Journ. Am. med. Ass. 1918, 71, S. 635. — Cole und Moore, Journ. exp. med. 26, S. 537. — Cole und Mc. Callum, Journ. Am. med. Ass. 1918, 70, S. 1146. — Dochez und Avery, Journ. exp. med. 21, S. 133; 22, S. 105. — Dochez und Gillespie, Journ. Am. med. Ass. 61, S. 727. — Finkler, Die akute Lungenentzündung als Infektionskrankheit, Wiesbaden 1891. — Gay und Chickering, Journ. exp. med. 21, S. 389; 22, S. 245. — Gorgas, Bericht über die sanitären Zustände in den Randminen, Johannesburg 1914. — v. Kutschera, Zbl. f. Bakt. 51, S. 55. — Moore, Journ. exp. med. 22, S. 269, 389, 551. — Moore und Chesney, Journ. exp. med. 29, S. 611; Arch. int. med. 1918, 31, S. 659 (Studies Rock. Inst. Reprints 31, 441). — Park und Chickering, Journ. Am. med. Ass. 1919, 73, S. 183. — Selter, Zschr. f. Hyg. 54, S. 346. — Stillmann, Journ. exp. med. 24, S. 651; 26, S. 513; 29, S. 251. — Thomsen und Christensen, Veröff. Statens Serum Institut Kopenhagen XI. 1921, S. 501; Thomsen und Wulff, ebenda S. 513; Wright, Lancet, 1914, 1, S. 87.