Aus dem Institut für Infektionskrankheiten. (Direktor: Geh. Ober - Med. - Rat Prof. Dr. Gaffky, Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Lentz.)

Experimentelle Untersuchungen über die Scharlachätiologie.

Von Dr. Georg Bernhardt, Assistenten am Institut.

Im folgenden möchte ich über Ergebnisse von Untersuchungen berichten, die ich im Juni vorigen Jahres mit dem Zwecke, einen Beitrag zur Erforschung der Scharlachätiologie zu liefern, begonnen habe. Wenn diese Untersuchungen auch noch keineswegs als abgeschlossen anzusehen sind, vielmehr verschiedene bereits begonnene Kontrollversuchsreihen zu erledigen bleiben, so glaube ich mich doch zu dieser vorläufigen Mitteilung berechtigt, da meine Ergebnisse geeignet scheinen, einiges Licht in die Scharlachätiologie zu bringen. Eine ausführliche Veröffentlichung mit Versuchsprotokollen werde ich nach Abschluß meiner Untersuchungen geben.

Ausgehend von der Ueberlegung, daß in das Dunkel, das bis jetzt noch über der Ätiologie des Scharlachs liegt, bei dem besonderen zu Mischinfektionen neigenden Charakter der Krankheit nur dann Klarheit gebracht werden kann, wenn es gelingt, bei Tieren dasselbe Krankheitsbild zu erzeugen, habe ich im Hinblick auf die guten Erfolge, die mit der Uebertragung von Variola und Poliomyelitis auf niedere Affen erzielt worden waren, versucht, das Scharlachgift ebenfalls auf niedere Affen zu übertragen, um so ein geeignetes Versuchstier für weitere Untersuchungen zu erhalten.¹⁾

Zur Verfügung standen mir *Macacus rhesus*, *Macacus cynomolgus*, *Cercopithecus griseus*, *Cercopithecus fuliginosus*.

In der Erwägung, daß das Scharlachvirus wahrscheinlich in ähnlicher Weise wie das Pockengift eine besondere Affinität zum Epithel hat, und bei der Schwierigkeit, geeignetes Sektionsmaterial zu erhalten, wählte ich als Ausgangsmaterial den dicken, weißen, leicht sich abstoßenden Zungenbelag, der sich bei jedem Scharlachkranken vor Eintritt der sog. Himbeerzunge findet.

Ich war mir natürlich bewußt, daß dieses Ausgangsmaterial neben dem hypothetischen Virus zahllose saprophytische und

¹⁾ Am 13. April 1911 wurde ich auf eine kleine Arbeit aufmerksam gemacht, die Cantacuzène in No. 10 der *Compt. rend. hebdomadaires des séances de la Soc. de biol.* vom 17. März. 1911 veröffentlicht hat. Cantacuzène hat mit von Scharlachfällen stammenden Tracheo-bronchialdrüsen, Perikardialexsudat und Blut (die beiden letzteren kulturell frei von Streptokokken) bei vier Affen durch subkutane Injektion Scharlachsymptome erzeugt und schließt aus seinen Versuchen, daß es ihm gelungen ist, den Scharlach vom Menschen auf den Affen zu übertragen.

pathogene Keime, vor allem aber die Streptokokken enthielt, hoffte aber, daß es gelingen würde, zu einem bestimmten Zeitpunkt in bestimmten Organen das Virus trotzdem rein zu erhalten, indem ich den Tierkörper gewissermaßen als Filter benutzte. Jedenfalls war ich auf diese Weise, sofern meine Vermutungen über die Lokalisation des Virus und die Empfänglichkeit niederer Affen für dieses richtig waren, vom menschlichen Sektionsmaterial bis zu einem gewissen Grade unabhängig.

Die von mehreren Scharlachkranken erhaltenen Zungenbeläge verarbeitete ich frisch in folgender Weise:

Sie wurden in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, im Porzellanmörser, dann im Achatmörser sorgfältig zerrieben, bis eine stark trübe Emulsion erzielt war, in der das bloße Auge nur eben noch erkennbare feste Bestandteile wahrnahm. Diese Emulsion wurde dann etwa eine Stunde bei Zimmertemperatur geschüttelt, dann einem Affen in einer Menge von 4 ccm in der Leistenbeuge subkutan injiziert. Gleichzeitig wurde demselben Affen etwas von der Emulsion in die Mundhöhle gebracht und unter Erzeugung kleiner, nicht blutender Läsionen der Wangen- und Zungenschleimhaut energisch auf diese und auf die Tonsillen aufgerieben.

In den nächsten Tagen pflegte bei den Affen unter Temperatursteigerungen eine deutliche Schwellung der Leistendrüsen einzutreten. Am dritten bis fünften Tage, wenn die Tiere bereits einen schwerkranken Eindruck machten, wurden ihnen die stark geschwellenen Leistendrüsen derjenigen Seite, in der die Injektion nicht erfolgt war, in Narkose herausgenommen. Diese Drüsen wurden in gleicher Weise wie die Zungenbeläge behandelt und, trotzdem sie Streptokokken und bisweilen andere Keime enthielten, wiederum einem Affen injiziert. Die ersten Affen starben entweder bald nach der Operation an Streptokokkensepsis oder boten bei längerer Krankheitsdauer die unten geschilderten Symptome. Auf diese Weise gelangte ich gleich bei meiner ersten Versuchsreihe bei der dritten Passage zu einem Material, das sich kulturell als steril erwies, insbesondere auch bei Verimpfung auf Mäuse diese nicht krank machte. Der Affe, von dem diese sterile Drüse stammte, starb nach sieben Tagen. Die genaueste bakteriologische Sektion ließ nur im epiphysären Knochenmark Streptokokken finden. Mit dem genannten sterilen Drüsenmaterial wurde wiederum ein Affe geimpft.

(Affe 22 des Protokolls, Versuch vom 19. Januar 1911.) Dieser erkrankte nach vier Tagen mit 39,9° und allgemeinen Drüenschwellungen; Zunge dickschmierig belegt; die Haut erscheint im Gesicht, Hals und Schultern gerötet und besonders an Hals, Schultern und Brust deutlich frieselig. Am nächsten Tage beginnt die Haut am ganzen Körper zu schuppen, die Zunge erscheint nach Abstoßung des Epithels rot, ihre Papillen geschwollen (Himbeerzunge), Temperatur: 34,5°. In den nächsten Tagen ist weiter eine groß-lamellöse Schuppung am ganzen Körper festzustellen, Temperatur bleibt subnormal bis zum 30. Januar. Die Drüenschwellung geht allmählich zurück, ohne ganz zu verschwinden. Am 30. Januar haben Rumpf, Arme und Beine abgeschuppt, nur an Händen, Fußsohlen und am Schwanz ist noch lamellöse Schuppung erkennbar. Am 4. Februar ist auch diese beendet. Das Tier lebt heute noch.

Ich habe vier derartige Passagereihen versucht, von denen mir drei gelungen sind; d. h. ich konnte bei Ueberimpfung von Affe zu Affe das geschilderte Krankheitsbild erzeugen, wobei es keinen Unterschied machte, ob das verimpfte Drüsenmaterial Streptokokken enthielt, oder nicht. Ueber die vierte Passage hinaus ist mir Impfung noch nicht geglückt.

Durch Kontrollimpfungen mit Streptokokken-Reinkulturen in großen Mengen und mit nicht-skarlatinösen Streptokokken-eiter ist es mir nicht gelungen, ein auch nur entfernt scharlachähnliches Krankheitsbild zu erzeugen.

Ich bin ferner daran gegangen, mit durch Berkefeldfilter keimfrei filtriertem Material die Uebertragungen zu versuchen. Unter vier derartigen, bis jetzt abgeschlossenen Versuchen sind zwei negativ, zwei positiv verlaufen.

Von diesen letzteren erkrankte das eine Tier nach vier Tagen mit 40,9°, Drüenschwellungen und deutlichem Exanthem und darauf folgender lamellöser Schuppung. Da aber die Schuppung sich über längere Zeit hinzog, das Tier fortgesetzt hoch fieberte und, bei seinem nach 22 Tagen erfolgten Tode, die Sektion ausgedehnte Tuberkulose ergab, so möchte ich diesen Versuch nicht als rein bezeichnen. Das andere Tier (Affe 34, Versuch vom 7. März) erkrankte nach sieben Tagen mit den oben beschriebenen Symptomen. Nach weiteren zehn bis zwölf Tagen war die inzwischen am ganzen Körper außer an Händen und Fußsohlen eingetretene Schuppung beendet; das Tier ist seitdem gesund.

Die Versuche zur Erzielung von Passagen mit keimfrei filtriertem Material sind noch im Gange.

Neuerdings ist es mir geglückt, durch bloßes Aufreiben der Zungenbelagemulsion, vom Menschen stammend, auf die Schleimhaut der Mundhöhle eines Versuchstieres, ohne jegliche Verletzung der äußeren Haut, mit einer Inkubationszeit von 18 Tagen ein scharlachähnliches Krankheitsbild beim Affen zu erzeugen (No 41, Versuch vom 22. März), und zwar vorübergehende Temperatursteigerung, Drüenschwellung, rötliche Sprenkelung des weichen Gaumens, Scharlachzunge, Exanthem, nachfolgende groß-lamellöse Schuppung am ganzen Körper (Schuppen von einer Größe bis zu 3 und 5 qcm).

Uebrigens möchte ich noch bemerken, daß in manchen Fällen an Stelle dieser groß-lamellösen Schuppung eine klein-lamellöse oder kleienförmige, namentlich an den stärker behaarten Teilen des Rückens und Schwanzes, zur Beobachtung kommt.

Außer mit Zungenbelägen habe ich noch mit verschiedenen anderen Ausgangsmaterialien zahlreiche Uebertragungsversuche angestellt, die alle bis auf zwei negativ verlaufen sind: Einmal war ich in der Lage, von einem scharlachkranken jungen Mann von 19 Jahren mit dessen Einwilligung aus einer Hautblase im Gebiet des Exanthems $\frac{1}{4}$ ccm Serum zu entnehmen. Auch hier gelang es, bei subkutaner Injektion das beschriebene Krankheitsbild mit nachfolgender Glomerulonephritis zu erzeugen. (Affe 30, Versuch vom 8. Februar, Tod am 17. März.) Ein anderes Mal konnte ich einem in vier Tagen an Scharlach gestorbenen Kinde gleich nach dem Tode eine Leistendrüse exstirpieren. Mit einer von dieser Drüse hergestellten Emulsion impfte ich ein Tier, das nach sechs Tagen mit scharlachähnlichen Symptomen erkrankte. Tod nach 13 Tagen an allgemeiner Sepsis.

Insgesamt habe ich mit den genannten Ausgangsmaterialien, unter Einrechnung derjenigen Fälle, die zwar vor Ausbruch von spezifischen Erscheinungen an Sepsis starben, von denen ich aber durch Weiterimpfung bei anderen Affen die charakteristischen Symptome hervorrufen konnte, unter 19 Impfungen 14 mal eine Infektion herbeigeführt; 2 sind nicht zu verwerfen, 3 sind negativ, darunter 2 mit keimfrei filtriertem Material behandelte.

Schließlich möchte ich erwähnen, daß ich neuerdings in den Mesenteriallymphdrüsen eines an malignem Scharlach gestorbenen Menschen wie in den Lymphdrüsen von scharlach-infizierten Affen intrazelluläre Einschlüsse gesehen habe, die an die bei Trachom gefundenen erinnerten. Genauere Untersuchungen darüber, ob es sich hierbei um etwas Spezifisches handelt, sind erst im Gange.

Zusammenfassung. 1. In den initialen Zungenbelägen, den Lymphbahnen der Haut und den Lymphdrüsen Scharlachkranker ist ein Virus vorhanden, das, auf niedere Affen übertragen, bei diesen mit wechselnder Inkubationszeit ein Krankheitsbild hervorzurufen vermag, das in allen wesentlichen Punkten dem des Scharlachs beim Menschen gleicht.

2. Dies Virus, ohne eine Beimengung irgendwelcher Bakterien von Affe zu Affe weiter verimpft, vermag dasselbe Krankheitsbild zu erzeugen.

3. Die beschriebene Allgemeininfektion kann von der Mundhöhle als Eintrittspforte aus, ohne eine Verletzung der äußeren Haut, hervorgerufen werden.

4. Das Virus gehört höchstwahrscheinlich in die Gruppe der filtrierbaren Virusarten.