Ueber die Behandlung von 300 von wüthenden Wölfen gebissenen Personen im Bukarester pathologisch-bakteriologischen Institute.

Von

Prof. Dr. V. Babes.

Während es schwer ist, selbst aus der Behandlung einer grossen Anzahl von Personen, welche von wüthenden Hunden gebissen wurden, absolut gültige Schlussfolgerungen zu ziehen, indem die Bisse und ihre Folgen ungemein variiren und nachdem wenig Vergleichs- oder Controlmaterial vorliegt, können wir die Resultate der Behandlung von Personen, welche von wüthenden Wölfen gebissen wurden, viel sicherer verwerthen, nachdem die gewöhnlich sehr schweren Wolfsbisse bei etwa 80 Procent der Gebissenen und nicht Behandelten zum Tode führen, so dass wir deshalb in der Beurtheilung der Behandlung mit grosser Sicherheit vorgehen können, indem hier noch gewöhnlich eine Anzahl von nicht in Behandlung gekommenen Personen oder von mit den Menschen zugleich gebissenen Thieren als Contröle dienen können und so die erzielten Resultate mit jenen durch streng wissenschaftliche Experimente erzielten verglichen werden können.

Hier in Rumänien hatte ich nun Gelegenheit, derartige Untersuchungen im grossen Maassstabe ausführen zu können.

Einer der hauptsächlichsten Gründe für die Errichtung des Bukarester pathologisch-bakteriologischen Institutes im Jahre 1887 war eben die grosse Verbreitung der Wuthkrankheit bei Hunden und Wölfen, wodurch auch zahlreiche Menschen der Seuche zum Opfer fielen. Besonders die Wolfsbisse waren mit Recht sehr gefürchtet, indem ich selbst im ersten Jahre meiner Bukarester Thätigkeit eine Anzahl von Wölfen gebissener Personen, welche an Wuth zu Grunde gingen, constatiren konnte. Unter

46 von wüthenden Wölfen gebissenen Personen, von welchen die meisten am Kopf mehrfach tiefe Verletzungen aufwiesen, gingen 42 an Wuth zu Grunde, und zwar 24 im ersten Monat nach dem Bisse. In vielen Fällen hatte man uns den Kopf des Wolfes eingesendet und konnten wir constatiren, dass das Gehirn ebenso wie jenes mehrerer gebissenen Personen immer die von mir und Anderen bei Hundewuth beschriebenen charakteristischen Läsionen aufwiesen. Bloss fand ich hier öfters noch eigenthümliche Pigmentkörner im Inneren der Entzündungsherde. Nach intracranieller Injection von Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen entsteht genau dieselbe Art von Wuth und nach einer gleich langen, oder öfter etwas längeren Incubation wie durch das Virus der Hundewuth, so dass wir in Folge dessen die Wolfswuth mit der Hundewuth identificiren konnten. Eine ähnlich grosse Mortalitätsziffer nach Wolfswuth hatten schon früher verschiedene Autoren, namentlich auch Pasteur, sowie russische Statistiken constatirt und kann man demnach annehmen, dass fast alle am Kopfe von wüthenden Wölfen gebissenen Personen an Wuth zu Grunde gehen, wobei noch bemerkt werden muss, dass in zwei von mir beobachteten Fällen behauptet wurde, dass das betreffende Individuum bloss durch die Krallen des Wolfes verletzt wurde. In 4 Fällen, in welchen die Wuth nicht ausbrach, waren die Verletzungen nicht am Kopfe, geringgradig und betrafen dick bekleidete Stellen. Die grosse Gefahr dieser Bisse liegt hauptsächlich in den tiefen und vielfältigen Wunden, indem ich in zwei Fällen nachweisen konnte, dass der Biss das Schädeldach durchbrochen hatte und direct in das Gehirn gelangt war. In einem Falle handelte es sich um ein junges Individuum, bei welchem die Schädeldwunde in Vernarbung begriffen, ganz rund, von 1 cm Durchmesser, ohne andere Fissuren, wie von einer Kugel verursacht, angetroffen wurde. Trotz dieser directen Impfung in's Gehirn starb dieses Individuum doch erst am 20. Tage nach dem Bisse.

Es ist wichtig zu constatiren, dass bei nichtbehandelten Wolfsbissen etwa die Hälfte der Gebissenen im ersten Monate zu Grunde gehen; die meisten derselben sterben am 30. Tage bzw. einige Tage früher oder später; etwas weniger als die Hälfte geht später zu Grunde und verdient es hervorgehoben zu werden, dass bei einem weniger schwer Gebissenen die Wuth erst nach $1\frac{1}{2}$ Jahren auftrat; in einem zweiten Falle verstrichen bis zum Wuthausbruch 8, in einem dritten Falle 11 Monate. Im Verlaufe der letzten Jahre konnte ich 15 nicht behandelte von Wölfen gebissene Personen genauer verfolgen. 9 derselben (60 Proc.) gingen meines Wissens von denselben zu Grunde (vielleicht auch mehr) und zwar 2 in der 3. Woche, 3 in der 5. Woche und 4 nach der 5. Woche nach dem Bisse.

Wir werden die verschiedenen angewendeten Behandlungsmethoden bei Wolfsbissen in 6 Perioden eintheilen.

I. Periode. Die ersten von Wölfen gebissenen Personen kamen am 26. Mai 1888 zur Behandlung; die Wunden waren zum Theil durch glühendes Eisen cauterisirt und zwar 6 Stunden nach dem Bisse. Es wurde an denselben, sowie an den später folgenden, im Ganzen 56 Personen bis zum März 1889 die Pasteur'sche intensive Impfungsmethode angewendet. Die Gebissenen bekamen in 3 bis 5 Tagen eine doppelte Serie von Rückenmark von 14 bis 2 Tagen (14 bis 2 Tage lang getrocknetes Rückenmark von Kaninchen, welche an Virus de passage zu Grunde gegangen waren). Täglich wurden 4 Injectionen gemacht. Bei Kindern und bei später als nach 3 Tagen angekommenen Personen wurde schneller von längerer Zeit getrockneten zu frischeren Rückenmarken übergegangen; bei den schwersten Verletzungen wurden grössere Quantitäten und frischere Rückenmarke injicirt. Hierauf wurde von Neuem mit etwas älterem Mark begonnen und allmählich frischeres Mark verwendet. Wir geben hier ein Schema der Behandlung dieser Gruppe.

Die mit schwersten Verletzungen eingebrachten, mit Erfolg behandelten Personen bekamen etwa folgende Behandlung:

Tage		1	2	3	4	5	6	7	8
Alter des Markes	Vorm.	14-13	10-9	7-6	6-5	5-4	6-5	5-4	4-3
	Nachm.	12-11	8-7	6-5	5-4	4-3			

Tage		9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Alter des Markes	Vorm.	11	10	9	8	7	6	5	4	3	0	12-11	8-7	5-4
	Nachm.	10	9	8	7	6	5	4	3	2		10-9	6-5	4-3

Tage		22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Alter des Markes	Vorm.	8	6	4	11	9	8	7	6	5	4	3
	Nachm.	7	5	3	10	8	7	6	5	4	3	

Von diesen 56 Personen wurden 42 geheilt, während 14 zu Grunde gingen, also 25-45 Procent. Wenn wir die Gebissenen in 2 Gruppen theilen, in schwerst Gebissene (Zerfleischte) und bloss schwerer Verletzte, kommen in die erste Gruppe 29 Personen mit 13 Todesfällen, also 44-35 Proc., in die 2. Gruppe 26 Personen mit einem Todesfall. Von den schwerst Gebissenen kamen 25 bis zum 3. Tage nach dem Bisse in Behandlung mit

11 Todesfällen. 44 Procent, und 4 später mit 2 Todesfällen oder 50 Procent. Von den schwerst Gebissenen starben 84 Procent nicht Cauterisirte und 16·66 Proc. Cauterisirte. Von dieser Kategorie starben unter den Kindern 44·44 Procent, Frauen 28·57 Procent, Männer 17·02 Procent. Zunächst müssen wir nun bedenken, dass die Impfung erst 1 Monat nach der Behandlung zur vollen Wirkung kommt, nachdem es sich hauptsächlich um eine active Immunisierung handelt, zu welcher allerdings noch die Wirkung der normalen Nervensubstanz kommt, deren Heilkraft ich bei Wuth schon im Jahre 1889 nachgewiesen habe.¹

Es blieben am Ende des 1. Monats 44 Personen übrig, von welchen noch 2 Personen nach diesem Zeitraum zu Grunde gingen, also 4·54 Procent. Wenn wir bedenken, dass bei unbehandelten Personen dieser Kategorie nach unserer Berechnung etwa 30 Personen nach dem 30. Tage zu Grunde gegangen waren, können wir behaupten, dass durch die Impfung etwa 28 Personen dem sicheren Tode entrissen wurden. Diese Berechnung ist um so sicherer, als sich dieselbe auf ein grosses Material von Wolfsbissen stützt und indem die von Wölfen Schwerstverletzten eine Mortalität von etwa 90 Procent aufweisen, von welchen etwas weniger als die Hälfte nach dem 31. Tage zu Grunde gehen. Eben die Feststellung des Umstandes, dass nach Beendigung der Schutzimpfung nur ein unbedeutender Procentsatz verloren geht, scheint für mich der beste Beweis für die Wirksamkeit der Schutzimpfung auch gegen die furchtbarsten Wolfsbisse.

Bei dieser Serie konnten noch verschiedene andere interessante Verhältnisse studirt werden. Schon in den Jahren 1887 und 1888² hatte ich darauf aufmerksam gemacht, dass bei Kaninchen und bei Hunden, welche mit Strassenvirus injicirt werden, etwa am Ende der ersten Woche eine eigenthümliche Fieberbewegung auftritt, welche sich öfter wiederholen kann, bis dieselbe in das Initialfieber der Wuth übergeht. Ich habe dieses Fieber prämonitorisches Fieber genannt. Dasselbe geht manchmal mit wuthähnlichen Erregungszuständen, welche aber zugleich mit dem Fieber verschwinden, einher, um dann mit dem Initialfieber von Neuem aufzutreten. Aehnliche Erscheinungen konnten auch durch geschwächtes Virus hervorgebracht werden. Dasselbe prämonitorische Fieber konnte ich nur bei den am schwersten von Wölfen gebissenen Personen nachweisen. Dieselben haben von Zeit zu Zeit Fieberbewegungen und je mehr dieselben ausgesprochen sind, desto sicherer kann darauf gerechnet werden, dass die betreffenden Personen trotz der Behandlung an Wuth erkranken werden.

¹ *Acad. de Méd.* Paris, Februar 1892. (Mittheilung Constantin Paul's.)

² Studien über die Wuthkrankheit. *Virchow's Archiv.* Bd. CX. — *Études sur la rage. Annales de l'Institut Pasteur.* T. VII.

Eine andere wichtige Feststellung ist vielleicht im Zusammenhang mit der vorigen. Es wurde namentlich constatirt, dass jene Wunden die gefährlichsten sind, welche noch mit anderen Bakterien inficirt waren. Die meisten Fälle von tiefer Eiterung, Gangrän, Knochensplittern, von Phlegmone, aber auch solche von intercurrirenden Infectionen begünstigen entschieden den Ausbruch der Krankheit, so dass manchmal die Krankheit selbst zugleich mit septischen Erscheinungen, mit Gangrän, mit Erysipel auftrat und selbst durch letztere Erscheinungen in ihrem Verlauf getrübt wurde.

Bevor wir auf eine weitere Gruppe von Fällen übergehen, wollen wir noch eine Behandlungsserie dieser Gruppe mittheilen, welche wahrscheinlich nicht im Stande war, den Ausbruch der Krankheit zu verhindern.

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Alter	11·10	10·9	10·8	8·6	12	10	8	6	5	4	3	6	5	4	3	2
des Markes	9·8	7·6	6·4	4·3	11	9	7	5	4	3	2	5	4	3	2	1
	8·7	5·4	3·2	2·1												

Tage	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Alter	6	6	5	5	4	4	3	3	6	6	5	5	4	3	3
des Markes	5	5	4	4	3	3	2	2	5	5	4	4			

10 Tage nachher Ausbruch der Krankheit.

Wir wollen keineswegs behaupten, dass die in dieser Periode an Wuth erkrankten Personen wesentlich anders behandelt wurden als jene, welche durch die Behandlung gerettet wurden. In der That ist bloss eine Person unter 56 trotz der Behandlung nach Beendigung derselben gestorben. Die grosse Sterblichkeit fällt eben auf den Zeitraum der Beendigung der Behandlung, welche 28 bis 32 Tage dauert. Es war also wünschenswerth, den Ausbruch der Krankheit etwa am 30. Tage nach dem Bisse zu verhüten, was offenbar nur so erreicht werden kann, dass möglichst schnell eine möglichst wirksame Serie von Rückenmarken injicirt werde, so dass der Gebissene 30 Tage nach dem Bisse schon activ immunisirt ist. Von diesem Standpunkte aus war die Behandlung kaum zu tadeln, indem die 30jährige Frau schon einen Tag nach dem Biss eintraf und schon am 2., 3. und 4. Tage mit wirksamem, 3-, 2- und 1tägigem Rückenmark behandelt wurde. Uebrigens ist es nicht ganz sicher, dass dieselbe an Wuth zu Grunde ging, da sie nicht in ärztlicher Behandlung stand. Wir können demnach von diesem Falle absehen und

sagen, dass nach dem 30. Tage bei keiner der 56 behandelten Personen die Wuth sicher ausbrach; dies verhinderte aber nicht, dass dennoch von diesen Personen 16 zu Grunde gingen, und zwar am 29., am 21., am 14., am 26., am 28., am 27., am 13., am 17., am 30., am 26., am 28. Tage nach dem Bisse. 5 Personen gingen später zu Grunde, besonders jene, welche zu spät in Behandlung kamen, so eine Person, welche erst am 36. Tage nach dem Bisse in Behandlung kam und in Mitte der Behandlung an Wuth starb.

Instructiv ist der eine Fall, welcher zu spät in Behandlung kam, indem eben dieser Fall lange nach dem 30. Tage zum Tode führte, was von Neuem beweist, dass es die Behandlung ist, welche verhindert, dass die Gebissenen nach dem 30. Tage noch an Wuth erkranken, oder mit anderen Worten: die Behandlung rettet jene Personen, welche ohne die Behandlung nach dem 30. Tage an Wuth erkrankt wären. Hieraus folgt, dass es unsere Aufgabe ist, diese Grenze von 30 Tagen möglichst herabzudrücken; es wäre schon viel gewonnen, wenn wir durch unsere Behandlung erreichen könnten, dass keiner der Gebissenen etwa nach dem 26. oder 28. Tage mehr erkrankt, mit anderen Worten, dass die Immunisirung schon am 26. Tage nach dem Bisse vollendet wäre. In unseren Fällen würden dann noch 7 Personen gerettet worden sein, welche eben in dieser verhängnisvollen Zwischenzeit zu Grunde gingen. Es ist nicht zweifelhaft und durch unsere Hundswuthimpfung vielfach bewiesen, dass die Pasteur'sche Impfung schon am 26. Tage wirksam ist, aber die Immunität ist zu dieser Zeit noch nicht genug fest, um gegen die furchtbarsten Wolfsbisse zu schützen.

Aus dieser Statistik geht noch hervor, dass besonders gewisse Gruppen von Fällen, welche von ein und demselben Wolf gebissen wurden, leichter und andere Gruppen einen schwereren Verlauf zeigen, trotzdem das Experiment keinen Unterschied der Virulenz nachweisen kann und trotzdem die Verletzungen in beiden Fällen die gleichen waren. In dieser Beziehung ist wieder eine Gruppe vom 28. Juli 1888 lehrreich. Es wurden von demselben Wolfe 14 Personen gebissen, dieselben kamen nach 3 Tagen in Behandlung und dennoch konnten bloss 6 Personen gerettet werden. Die Ursache des Misserfolges ist hier klar, die Behandlung war entschieden zu schwach, indem in den ersten 5 bis 6 Tagen kein sehr wirksames Rückenmark injicirt wurde. In der Folge, als wir nach 2 bis 3 Tagen zu eintägigem Rückenmark übergingen, kamen derartige Misserfolge nicht mehr vor. Trotzdem muss constatirt werden, dass auch hier die Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage auftraten. In einigen dieser Fälle kam die Wuth schon am 13. bis 14. Tage zum Ausbruch. Solche Fälle werden wohl noch so lange nicht vermieden werden können, bis wir nicht

eine höchst wirksame passive Immunisirungsmethode besitzen. Es ist zu bemerken, dass diese so schnell auftretenden Fälle oft ohne charakteristische Symptome, namentlich ohne bedeutender Excitation mit kaum ausgesprochener Hydrophobie verlaufen, so dass die Diagnose schwierig ist. Ueberhaupt müssen wir betonen, dass in den meisten Fällen die Symptome der Wuthkrankheit nicht zu verkennen sind, dass aber eben bei Wolfswuth nicht selten Fälle vorkommen, in welchen die charakteristischen Symptome kaum ausgesprochen sind und die Kranken, welche bloss deprimirt erscheinen, wenig essen, nicht schlafen können, keine eigentliche Wasser- oder Lichtscheu zeigen und plötzlich ohne alarmirende Erscheinungen sterben. Wenn sich zu diesen ganz unbestimmten Symptomen Erysipel oder septische Erscheinungen gesellen oder wenn die Krankheit nicht genau beobachtet wurde, ist man in der That nicht sicher, ob es sich um Wuth gehandelt hatte. In diesem Falle befanden sich 4 von unseren Kranken, bei welchen wir nicht sicher waren, ob sie in der That an Wuth zu Grunde gegangen waren. In solchen Fällen gab uns dann der Thierversuch volle Sicherheit, allerdings konnte derselbe bei Kranken, welche zu Hause verstarben, nicht ausgeführt werden.

In dieser ersten Periode erkennen wir besser wie in den späteren den Einfluss der Cauterisation. Wir hatten in der That Experimente publicirt¹ welche zeigten, dass tiefe Cauterisation oder tiefes Ausschneiden der Bisswunden bloss 5 Minuten nach der Injection die Wuth sicher verhindert; ebenso können concentrirte Salpetersäure oder Schwefelsäure 4 Minuten nach dem Biss die allgemeine Infektion verhüten; selten konnte eine tiefe Cauterisation nach 10 Minuten die Infection verhindern.

Wichtiger sind noch unsere Untersuchungen, welche zeigten, dass nach 10 Minuten oder selbst nach Stunden die Ausbrennung der Wunde die Wuth zwar nicht verhindert, doch den Ausbruch derselben oft um mehrere Wochen verzögert. Dementsprechend konnten wir constatiren, dass unter 24 cauterisirten Personen bloss 4 an Wuth zu Grunde gingen, während von 32 nicht cauterisirten 12 oder 37.5 Procent an derselben erkrankten. In dieser Gruppe ist das Resultat der Cauterisirung um so deutlicher, als hier noch viele Todesfälle zum Vergleich herangezogen werden konnten und die Cauterisation sorgfältiger und radicaler geübt wurde als später, wo man sich auf die Wirkung der Wuthimpfung verliess. Aus dieser Statistik geht nun unzweifelhaft hervor, dass die gründliche Cauterisation ein gutes Hülfsmittel in der Behandlung von Wolfsbissen darstellt, indem hierdurch die Incubation verlängert wird und so die Immunität leichter erreicht werden kann.

¹ V. Babes, Étude sur la rage. *Intern. Hygiene-Congress.* London 1891.

II. Periode. Die oben betonten Erwägungen führten uns nun zu einer viel energischeren Behandlung, indem wir reichliche Mengen von Rückenmarksemulsionen injicirten und schon am 1. oder 2. Tage zu hochvirulenten Substanzen übergingen. Die Behandlung dauerte auch hier etwa 30 Tage. Die Resultate dieser Behandlung waren ganz auffallend besser, indem unter 116 Personen bloss 19 zu Grunde gingen, das ist soviel wie 16.38 Procent gegenüber 28.55 Procent bei der früheren Behandlung. Diese vergleichende Statistik ist absolut eindeutig, indem zwar nach Alter und nach der Schwere des Bisses die Behandlung jedem einzelnen Fall angepasst wurde, doch bloss in einem Punkte wesentlich anders vorgegangen wurde, indem, wie gesagt, gewöhnlich schon am 1. oder 2. Tage zu eintägigem Virus übergegangen wurde, was früher in keinem Falle geschah. Allerdings wurden leichtere Fälle nicht derart behandelt, indem bei solchen Fällen genug Zeit übrig blieb, um etwas langsamer zu den höchstvirulenten Substanzen überzugehen.

Wir geben eine Serie der Behandlung eines auf diese Weise Geretteten:

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Alter	12.10	10.8	8.6	10.9	6.5	4.3	2	8.7	6.5	4.3	2	10.8	7.6	5.4	2
des Markes	8.6	6.4	5.4	9.8	5.4	3.2	1	7.6	5.4	3.2	1	8.7	6.5	4.3	1
	4.2	3.1	3.1												

Tage	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Alter	10.9	7.6	5.4	4.0		8.7	7.6	6	5	4	3	3	2	2	1	1
des Markes	8.7	6.5	4.3	3.2	2.1											

In anderen Fällen wurde ähnlich geimpft, doch bekamen die Gebissenen am 3. oder am 4. Tage noch eine Injection mit frischem Virus. Bei dieser Behandlung wurde eine grössere Menge von Rückenmark bei jeder einzelnen Injection verwendet, etwa 3 bis 5 ^{grm} einer 10 procentigen Emulsion. Nur vom stärkeren Virus wurde allmählich immer weniger gegeben. In dieser Serie fanden sich 52 äusserst schwer Gebissene, von welchen 19 = 36.54 Procent zu Grunde gingen, während von 64 wohl schwer, doch nicht hoffnungslos Gebissenen kein einziger an Wuth verstarb. 49 kamen bis zum 3. Tage nach dem Biss in Behandlung, während 66 später eintrafen; bei beiden dieser Gruppen ist die Mortalität etwas über 16 Procent. Bloss wenn wir die am schwersten Gebissenen, welche bis zum 10. Tage in Behandlung kamen, mit denen vergleichen, welche nach dem 10. Tage eintrafen, ergibt sich

eine bedeutende Differenz: Von 10 schwerst Gebissenen und nach dem 10. Tage Eingetroffenen starben 8 = 80 Procent, während von 39 vor dem 10. Tage Eingetroffenen bloss 28 Procent zu Grunde gingen. Wir können also sagen, dass nach dem 10. Tage nach dem Bisse die Behandlung als unwirksam oder kaum wirksam betrachtet werden kann. Diese Feststellung zeigt zugleich von Neuem, dass von den schwerst Gebissenen ohne Behandlung wenigstens 80 Procent zu Grunde gehen. Trotzdem haben wir auch hier Serien zu verzeichnen, wo Personen, welche am selben Tage, an welchem sie gebissen wurden, in Behandlung kamen und gründlich cauterisirt wurden, dennoch an Wuth verstarben. Es ist hier aber ein höchst wichtiger Umstand zu betonen, dass nämlich bei dieser intensiven Behandlung unter diesen Personen nur jene zu Grunde gehen, bei welchen die Wuth vor dem 20. Tage nach dem Bisse auftritt. Mit anderen Worten, diese intensive Behandlung verhindert den Ausbruch der Wuth schon nach dem 20. Tage. So bei 6 Personen, welche alle am 12. November 1895 in Lucieni ungemein schwer am Kopfe von einem wüthenden Wolf zerfleischt wurden. Dieselben bekamen am 4. Tage eintägiges und am 5. und an den folgenden Tagen frisches Rückenmark. Bei einem der Kranken trat die Wuth am 16., bei einem zweiten am 18., und bei einem dritten am 20. Tage nach dem Bisse auf, die übrigen wurden gerettet. Allerdings ist dieser Erfolg bloss bei solchen Personen zu verzeichnen, welche am selben Tag oder einen Tag nach dem Bisse in Behandlung kamen. Ganz ähnlich verlief die Behandlung bei 4 Personen, welche am 2. Mai 1891 in Husi von einem wüthenden Wolfe am Kopfe zerfleischt wurden. Sie kamen schon nächsten Tages in Behandlung, bekamen am 3. und 5. Tage eintägiges und frisches Rückenmark, dennoch gingen 2 an Wuth zu Grunde und zwar trat die Wuth inmitten der Behandlung am 13. und am 14. Tage nach dem Bisse auf.

Ebenso interessant ist die Thatsache, dass jene Personen, welche spät in Behandlung kommen, häufig nach dem 30. Tage nach dem Bisse zu Grunde gehen, während dies bei Personen, welche zur rechten Zeit in Behandlung treten, kaum vorkommt. Am 12. Juli 1894 wurden in Bulgarien 7 Personen von einem wüthenden Wolfe am Kopfe furchtbar gebissen. Dieselben kamen erst nach 19 Tagen in Behandlung. Nach dem 4. oder 5. Tage bekamen dieselben eintägiges und frisches Rückenmark. Von diesen Personen gingen 3 an Wuth zu Grunde, 1 genau am 30. Tage, 2 hingegen am 39. und am 33. Tage nach dem Bisse. Schon vor der Ankunft dieser Personen waren übrigens einige von den Gebissenen zu Grunde gegangen.

In dieser Beziehung ist das Studium der 19 Todesfälle dieser Periode sehr lehrreich. Von diesen 19 Fällen kamen 6 am selben oder am nächsten

Tage nach dem Bisse in Behandlung und starben alle diese am 13., 14., 18. bis 20. Tage nach dem Bisse, bloss 1 Person starb am 25. Tage; die übrigen von den verunglückten 5 Personen, welche später, aber vor dem 10. Tage in Behandlung gekommen waren, starben 3 Personen am 30. Tage, 1 Person starb 14 Tage später, eine andere am 20. Tage.

Ueberhaupt ist es eigenthümlich, dass unter diesen 19 Personen nur wenige am 30. Tage zu Grunde gingen, während in der früheren Periode die meisten Todesfälle auf den 30. Tag fallen. Von diesen kamen 4 Personen nach dem 10. Tage in Behandlung. Ueberhaupt können wir hier 2 Gruppen von Misserfolgen constatiren: solche, bei welchen die Behandlung kurze Zeit nach dem Bisse eingeleitet wurde und wobei fast nur noch jene Personen starben, bei welchen die Infection so stark war, dass die Krankheit schon vor dem 20. Tage zum Ausbruch kam, also von der Impfung nicht mehr aufgehalten werden konnte. Zweitens starb ein Theil jener Individuen, welche viel zu spät in Behandlung kamen, also nach dem 10. Tage und konnte hier beobachtet werden, wie sich die Infection ohne Impfung verhält. Von diesen 8 Personen starb die Hälfte längere Zeit nach dem 30. Tage, 3 gegen den 30. Tag, bloss 1 am 17. Tage. Dies ist ungefähr das Mortalitätsverhältniss bei nicht Behandelten, wie wir dies schon oben betont haben, und es ist nun äusserst lehrreich zu constatiren, wie dies Verhältniss in Folge der Wuthimpfung abgeändert wird. Die Mortalität sinkt selbst bei diesen furchtbarsten Bissen von 80 Procent auf 28 Procent. Nach dem 30. Tage kommen fast keine Todesfälle mehr vor und bei rechtzeitigem Beginn der Impfung sterben die Gebissenen nicht mehr wie in der früheren Periode am 30. oder nur bis zum 30. Tage, sondern fast nur bis zum 20. Tage, indem von diesem Zeitpunkte an die Immunität schon einen so hohen Grad erreicht hat, dass fast alle Gebissenen nunmehr widerstehen können.

Es ist noch interessant zu constatiren, dass bei dieser grossen Gruppe die Cauterisirung einen viel geringeren Nutzen aufweist wie in der ersten Periode. Ueberhaupt wurden in dieser Periode weniger, im Ganzen 34 Personen, zum grossen Theil ungenügend und spät cauterisirt und gingen von den Cauterisirten 6 zu Grunde, so dass hier dieser Maassregel kein bemerkenswerther Werth beigelegt werden kann.

In dieser Periode kam es oft vor, dass die Gebissenen schon vor der Beendigung der Cur nach Hause flüchteten. Dieser Umstand war uns insofern von Nutzen, als wir hieraus beurtheilen konnten, in wie weit die Behandlung abgekürzt werden kann. In der That flüchteten 2 der in Luceni ungemein schwer Gebissenen am 20. und am 22. Tage der Behandlung, ohne an Wuth zu erkranken. Eine Gruppe von 4 äusserst schwer Gebissenen flüchtete nach 16tägiger Behandlung, indem die Be-

treffenden allerdings schon am 2. Tage 2tägiges, dann 1tägiges und zweimal noch ganz frisches Rückenmark bekommen hatten. Es ist demnach unzweifelhaft, dass diese Behandlung genügend sein kann.

Trotzdem das Resultat der Behandlung dieser 116 Fälle gegenüber jenen der früheren Fälle ein vorzügliches genannt werden kann, indem die allgemeine Mortalität von 78.5 auf 16 Procent gesunken war, und eine Analyse dieser Mortalität nachgewiesen hatte, dass bloss ein einziger Fall, welcher zur rechten Zeit einlangte, nach Ablauf der Behandlung zu Grunde ging, was weniger als 1 Procent betrifft, blieb doch die Thatsache einer grösseren Mortalität bestehen, obwohl dieselbe Fälle betraf, welche ganz ausserordentlich ungünstig genannt werden mussten. So waren, wie wir gesehen haben, 8 Personen über 10 Tage nach dem Bisse, also viel zu spät eingetroffen, während in 10 Fällen die Wuth inmitten der Behandlung, etwa am 14. Tage derselben auftrat, wo von einer Immunität noch nicht die Rede sein konnte. Bloss in 2 Fällen starben die gebissenen Personen einen Monat nach dem Bisse und zu Ende der Behandlung, also wie in der ersten Periode. Wir müssen gestehen, dass man nach den bisherigen Erfahrungen über active Immunisirung, von einer solchen, also von der Pasteur'schen Schutzimpfung, keineswegs mehr verlangen konnte, so dass ich unwillkürlich dazu gedrängt wurde, solchen Fällen gegenüber eine ganz andere und viel rascher immunisierende Methode zu versuchen.

Dieselbe stützte sich auf folgende Thatsachen:

1. Ich musste mir sagen, dass es zur Hintanhaltung des Ausbruches der Wuth in solchen Fällen nothwendig ist, mit einem schon fertigen Schutzmaterial zu arbeiten.

So gelangte ich unter dem Zwange der Umstände im Jahre 1888 zur Idee der Serotherapie, wie ich dies in einem in Gemeinschaft mit Lepp publicirten Artikel in den Annalen des Institut Pasteur zu Paris auseinandersetzte. Ich sagte mir, dass im immunisirten Thiere durch die Impfung ein Zustand und eine Substanz geschaffen wurde, welche eben die Immunisirung bedingt und welche offenbar im kreisenden Blute vorhanden sein müssen. Schon meine ersten diesbezüglichen Versuche an Hunden bestätigten glänzend diese Voraussetzung und das Princip der Serotherapie war gefunden. Ich habe dasselbe beiläufig mit denselben Worten proclamirt wie später Behring in dem nach ihm genannten Gesetze.

2. Zu gleicher Zeit hatte ich noch Versuche in anderer Richtung angestellt, deren Resultate von Constantin Paul in einer Sitzung der Académie de Médecine zu Paris (1892) unterbreitet wurden. Ich sagte mir nämlich, dass es wahrscheinlich ist, dass das Centralnervensystem bei den Impfungen gegen Wolfswuth ebenfalls eine Rolle spielen müsse, in-

dem offenbar die Nervensubstanz eine Bindung mit dem Virus eingeht. Versuche, welche ich in dieser Richtung angestellt hatte, zeigten in der That, dass es gelingt, Hunde mittels Injection von grösseren Mengen von Gehirnschubstanz gegen Wuth zu schützen, allerdings in viel geringerem Maassstabe als mittels der Pasteur'schen Impfung.

3. Ferner entschloss ich mich noch eine dritte Erfahrung zu verwerthen, welche ich schon vor längerer Zeit publicirt hatte¹ der zu Folge man gegen Hundswuth sehr wirksam auch mittels erwärmter Nervensubstanz impfen kann. Mittels einer Serie allmählich immer weniger erwärmter Emulsionen konnten in meinen Versuchen Hunde und selbst Kaninchen sicherer geschützt werden als mittels der Pasteur'schen Methode.

4. Ausserdem konnte ich feststellen, dass eine virulente Rückenmarksemulsion mittels Erwärmung auf 60° zwar seine Virulenz verliert, dennoch aber noch eine gewisse Schutzwirkung bewahrt. Endlich hatte ich noch einen Umstand beobachtet, welcher eine wesentliche Aenderung der Impfmethode zulies, nämlich dass Hunde, welche unter die Haut mittels fixen Virus geimpft wurden, nur selten an Wuth erkrankten, aber sehr schnell immunisirt werden können.²

5. Endlich hatten wir Versuche angestellt, um zu erfahren, ob die immunisirten Personen im Blute ebenfalls Schutzstoffe besitzen. Im Jahre 1890 wurde durch Schröpfköpfe von 2 Dienern des Institutes, welche mehrere Male intensiv geimpft worden waren, Blut entnommen und mittels desselben Hunde immunisirt. Mittels 50 ^{grm} Blutes konnten in der That 2 Mal Hunde vor der Wirkung unmittelbar nach der ersten Blutinjection in die Musculatur injicirten Strassenvirus geschützt werden, während ein Controlthier zu Grunde ging.

III. Periode. Die erwähnten Erfahrungen und Versuche waren zu einem gewissen Abschluss gelangt, als am 6. April 1891 in der Bukowina in der Umgebung von Czernowitz 25 Personen von einem wüthenden Wolfe gebissen wurden, von welchen 24 in unsere Behandlung kamen. Dieselben kamen zum Theil am 3. Tage, zum Theil am 4. und 10. Tage in Bukarest an. Die Verletzungen waren ungemein schwer; mit Ausnahme von dreien, bei welchen der Rumpf und die Extremitäten zerfleischt waren, fanden sich zahlreiche tiefe Wunden am Kopfe. Die Gebissenen waren zum Theil am 2. und am 3. Tage cauterisirt. Zu gleicher Zeit mit diesen Personen wurden 24 Thiere, Hunde, Schweine, Rinder, von demselben Wolfe gebissen. Eine schwer gebissene Person kam nicht in Behandlung.

¹ Studien über die Wuthkrankheit. *Virchow's Archiv*. 1888. Bd. CX. — *Recherches sur la Vaccination antirabique. Annales de l'Institut Pasteur*. Juli 1888.

² Étude sur la rage. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1889.

Zunächst bekamen die Gebissenen in 3 bis 4 Tagen eine Serie von 13- bis 1tägigem Rückenmark; am 4. bis 5. Tage wurde frisches Virus eingepfht und nächsten Tages bei 14 derselben 10^{gmm} frisches Blut von hochimmunisirten Hunden; hierauf wieder in 1 Tage eine Serie von 8- bis 1tägigem Rückenmark und am folgenden Tage 20^{gmm} frisches Blut von Hunden. Vor der Beendigung der Behandlung wurde noch 2 Mal frisches Blut von immunisirten Hunden injicirt. Ausserdem wurden bei den 7 am schwersten Gebissenen 3 Mal Blut von intensiv immunisirten Menschen, immer je 10^{gmm}, injicirt. Das Resultat war folgendes: Bei einer der schwerst Gebissenen, zu spät mit Blut behandelten Personen, ein 18jähriges Mädchen, bei welcher zwar die intensivste Behandlung begonnen wurde, das aber erst am letzten Tage vor Ausbruch der Krankheit 10^{gmm} Blut bekam (dieselbe war erst 10 Tage nach dem Bisse eingetroffen), trat die Wuth am 7. Tage nach Beginn der Behandlung auf, während die übrigen 5 zu spät Gekommenen, welche dieselbe Behandlung bekamen, geheilt wurden, indem diese noch 2 Serien Hunde- und Menschenblut bekommen konnten. Noch ein Gebissener von den 10 Personen, welche keine Blutinjection bekamen, indem derselbe etwas weniger schwer gebissen war als die übrigen, ging 30 Tage nach dem Beginne der Impfung zu Grunde. Es muss hierbei bemerkt werden, dass alle Gebissenen eine etwas geringere Menge von Emulsion bekamen als dies bei uns die Regel ist, indem wir für die Ankunft von 24 furchtbar gebissenen Personen noch nicht genügend vorbereitet waren. Von den am schwersten Gebissenen, welche auch mit Hundebhut geimpft wurden, ging bloss 1 Person am 30. Tage nach dem Bisse zu Grunde. Ebenso verstarb am 36. Tage die einzige Person, welche nicht in Behandlung kam. Auch alle von diesem Wolfe gebissenen Thiere gingen nach und nach an Wuth zu Grunde. Diese Serie ist demnach ungemein lehrreich; dieselbe zeigt zunächst, dass alle nicht behandelten Menschen und Thiere der Infection zum Opfer fielen, und zwar starb die nicht behandelte Person etwa nach der kritischen Periode, während keine der behandelten Personen nach dem 30. Tage zu Grunde gingen. Es mag noch erwähnt werden, dass wir bei dieser Serie constatirt hatten, welche Individuen zuerst und welche später gebissen wurden. Dieser Umstand hatte keinen Einfluss auf den Verlauf, indem sowohl die zuerst wie die zuletzt Gebissenen zum grössten Theil gerettet wurden und die erkrankten Personen sowohl den erst wie den zuletzt Gebissenen angehörten.

In Betreff des angewendeten Menschenblutes muss noch besonders hervorgehoben werden, dass bloss die am stärksten Gebissenen solches Blut bekamen und dennoch kein einziger derselben an Wuth zu Grunde ging. Allerdings bekam eine mit Hundebhut behandelte Person, bei welcher am

28. Tage die Wuth ausbrach, nach dem Auftreten der Wuthsymptome 30^{grm} Menschenblut intravenös, was aber leider den tödtlichen Ausgang nicht mehr verhindern konnte.

Aus dieser Serie geht demnach hervor: 1. Dass unter 25 Personen, welche in 2 Gruppen getheilt wurden, die 10 weniger stark Gebissenen kein Immunblut bekamen, während 14 Immunblut bekamen und 1 Person nicht behandelt wurde. Von den 10 weniger stark Gebissenen, welche nicht Blut bekamen, gingen 2 an Wuth zu Grunde, während von den 14 schwerst Gebissenen, welche aber Blut bekamen, bloss eine der Wuth erlag. Ebenso erkrankte die nicht behandelte Person. 2. Keine der behandelten Personen ging später als einen Monat zu Grunde, während die nicht behandelte Person am 36. Tage erkrankte. 3. Von demselben Wolfe gebissene Thiere gingen alle an Wuth zu Grunde. 4. Die 7 am stärksten Gebissenen bekamen neben Hundeblood noch Menschenblut und blieben alle am Leben, während unter den 7 bloss mit Hundeblood behandelten, weniger stark Gebissenen dennoch einer an Wuth verstarb. 5. Bei ausgebrochener Wuth konnte selbst menschliches Immunblut den tödtlichen Ausgang nicht verhindern.

Hieraus folgt, dass wir mit Menschenimmunblut schon im Jahre 1891 zielbewusst experimentirt hatten¹ und zwar nicht nur an Menschen, sondern auch an Thieren, wobei wir die Wirksamkeit dieses Blutes constatiren konnten.

Von nun an wurden die derart schweren Wolfsbisse mittels Blut behandelt, doch blieben die Resultate hinter jenen der ersten Gruppe zurück, ohne dass wir den Grund der Misserfolge hätten finden können. Die Behandlung war in den folgenden 12 Fällen sehr intensiv; die meisten bekamen schon am Ende des 2. Tages 1- oder 2tägiges Virus und nächsten Tages ganz frisches Rückenmark. Ausserdem bekamen die Betreffenden Immunblut von Menschen und von Hunden; dennoch gingen 5 Personen zu Grunde, darunter 4 am 26. bis 30. Tage nach dem Bisse und 1 Person 10 Tage später. Der Unterschied zwischen dieser und der vorigen Serie ist hauptsächlich der, dass wir hier concentrirtere Emulsionen und in reichlicherer Menge benützt und auch etwas reichlicher Blut injicirt hatten, 40 bis 100^{grm}. Allerdings hatten die Personen, welche zu Grunde gingen, nicht über 10^{grm} Blut bekommen. Die Behandlung hatte hier gewöhnlich 30 oder selbst 31 Tage gedauert. Allerdings waren alle Fälle dieser Serie ungemein schwer und kamen 3 der verstorbenen Personen spät in Behandlung, 7 Tage nach dem Bisse, während die Geretteten zur rechten Zeit eingetroffen waren. Im Ganzen konnten wir mit der Behandlung zu-

¹ Rapport über Hundewuth. *Internationaler Hygiene-Congress*. London 1891.

frieden sein, indem keiner der Behandelten nach Beendigung der Behandlung zu Grunde ging und auch die Misserfolge zu spät Gekommene be-
trafen. Wir konnten uns aber dennoch nicht zufrieden geben, 26.9 Pro-
cente der Gebissenen im Verlaufe oder am Ende der Behandlung von der
furchtbaren Krankheit dahingerafft zu sehen.

IV. Periode. Wir entschlossen uns demnach zu weiteren Modifi-
cationen, indem wir zunächst das Blut durch Blutserum ersetzten, nach-
dem eine Serie von Experimenten uns gezeigt hatte, dass das antirabische
Blutserum wirksamer ist als das Blut.¹ Zugleich hatte ich kurz vorher
1895 in der Acad. de Médecine nachgewiesen, dass zwar die giftneutralisirte
Mischung von Diphtherieserum und -Toxin schützende Eigenschaften besitzt
(Toxonwirkung), dass aber eine solche Wirkung bei neutralisirten Gemischen
von Wuthvirus und wirksamem Wuthserum ausbleibt. Es war also zu
vermuthen, dass das antirabische Serum, zu gleicher Zeit mit dem Virus
injicirt, eine unwirksame Verbindung eingehen dürfte, und musste dem-
nach darauf gesehen werden, die Injection der beiden Substanzen möglichst
zu distanziren.

Vor Allem war es aber jetzt unser Bestreben, den Werth unseres
Serums zu erhöhen. Es gelang dies zwar nicht nach den Angaben von
Tizzoni, doch konnten wir durch systematische Behandlung von Hunden
und Eseln soweit gelangen, dass ein Theil Serum (20 Tage nach der
letzten Injection des Thieres gewonnen²) 700 Theile virulente Substanz an
der Grenze ihrer höchsten Wirksamkeit (Tod des Kaninchens am 7. Tage
nach Trepanation) paralyisirte. So ausgerüstet schritten wir zur Behand-
lung der von Wölfen Gebissenen. Die Behandlung dauerte auch hier
etwa 30 Tage. Anfangs wurde fast täglich nach der Pasteur'schen Be-
handlung noch 10^{grm} Serum eingespritzt, so bei 3 Personen, furchtbar
gebissen am 5. Tage in Behandlung gelangten:

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Alter	12—10	8.6	5.4	9.6	2.1	8.7	6.5	4.3	2.1		9.8	6.5	4.3	3.2	3.2	2.1	8.7	7.6
des Markes	9—8	5.4	4.3	5.4	1.0	7.6	5.4	3.2	1.0	(S)	7.6	5.4		(S)		(S)		
	7—6	4.3	3.2	3.2	(S)				(S)			(S)						
	(S)		(S)															

Tage	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
Alter	6.5	5	4	3	2	9.8	6.5	4.3	2.1	1.0	9	7	6	5	4	3	2	1	(S)
des Markes		4	3	2	1	(S)	(S)	(S)	(S)	(S)	8	6	5	4	3	2	1	0	
															(S)	(S)	(S)	(S)	

10^{grm} Serum = (S).

¹ Doctordissertationen von Mironescu, 1896 und Asador, 1897.

² Dissertation Asador. 1897.

Trotz dieser intensiven Behandlung ging eine der 3 Personen, am 34. Tage nach dem Bisse, gegen Ende dieser langen Behandlung zu Grunde, während die übrigen zwei dieselbe beendeten und gesund blieben. In anderen Fällen wurden bloss 50 bis 60^{grm} Serum injicirt, auch die Behandlung etwas abgekürzt und Serum nur in den Pausen und am Ende der Behandlung verwendet. Das Resultat war zufriedenstellend, von 33 so Behandelten starben 6 Personen, also 18.2%, darunter 5- bis 10jährige Kinder, welche überhaupt nach Wolfsbissen trotz der Behandlung eine Mortalität von 40% aufweisen. Zwei dieser Personen kamen erst vom 6. Tage in Behandlung. Bei einer derselben, einem 75jährigen Bauern, trat die Wuth schon am 13. Tage der Behandlung auf, so dass bloss 10^{grm} Blut eingespritzt werden konnte.

Bei einer Serie von fünf äusserst schwer gebissenen Landleuten wurde versucht, das Serum in massiven Dosen anzuwenden. Hier wurde erst am 5. Tage zu dem 1tägigen Virus übergegangen und hierauf 60 bis 80^{grm} Serum eingespritzt. Dennoch gingen zwei derselben zu Grunde, was ich hauptsächlich dem schnellen Auftreten der Wuth nach dem Bisse, zum Theil auch der späten Anwendung des virulenten Markes zuschreiben muss, indem bei den zwei Gestorbenen die Wuth schon am 16. und 17. Tage nach dem Bisse aufgetreten war. Es ist dennoch nicht ausgeschlossen, dass diese beiden Individuen gerettet worden wären, wenn sie am 1. Tage virulentes Mark bekommen hätten.

Auch in dieser Serie brach bloss bei einem Individuum, welcher spät in Behandlung kam, die Wuth am 30. Tage nach dem Bisse auf, bei keinem einzigen nach dem 30. Tage. Das Resultat ist also viel besser als in der ersten und der zweiten Periode. Dass dennoch 6 Individuen an Wuth verstorben, hängt von der ungemeinen Schwere der Bisse ab, was daraus hervorgeht, dass 5 Personen vor dem 20. Tage nach dem Bisse an Wuth verstarben.

Diese Behandlung ist demnach im Stande, schon am 20. Tage nach dem Bisse zur Wirkung zu gelangen. Dieses Resultat ist hier wohl mehr der intensiven Behandlung nach Pasteur als der Injection von Blut zuzuschreiben, nachdem eine wirksame Behandlung mit Blutserum ihren Einfluss eben auf jene Fälle geltend machen müsste, welche sonst der Wuth sehr frühe zum Opfer fallen. Dies war aber offenbar nicht der Fall, indem hier 15% der Gebissenen vor dem 20. Tage nach dem Bisse verstarben, was mit der Mortalitätsstatistik der furchtbarsten Bisse ohne Behandlung entspricht.

Wir sehen demnach, dass die Wirkung des Blutserums, welches bei den Gebissenen der III. Periode und bei Thieren unbedingt wirksam war, hier weniger zur Geltung kam. Dies Versagen stimmte übrigens auch

mit neueren Thierversuchen überein, welche erwiesen, dass das Blut unserer immunisirten Thiere in seiner Wirkung geschwächt war. Ueberhaupt besitzen wir kein Mittel, um die Wirksamkeit des antirabischen Serums systematisch zu erhöhen. Wir haben allerdings gefunden, dass tägliche Injection grosser Mengen von Virus fixe den virusbindenden Werth des Blutes vorübergehend, namentlich für die nächsten Tage nach den Injectionen erhöht, doch ist diese Wirkung nicht im genauen Verhältniss zur Wirksamkeit beim gebissenen Menschen. Die Verhältnisse sind hier eben complicirt, es handelt sich sowohl um antitoxische als um mikrobicide Substanzen, welche bei Unkenntniss des Wutherregers nicht scharf auseinander gehalten werden können. Ferner zeigt uns dieses Verhalten, dass das Serum in vitro oft schneller paralysirt wird als im Organismus und dass zwischen der Wirkung in vitro und in vivo kein strenger Parallelismus herrscht. Ueberhaupt muss unser Blutserum als zu schwach bezeichnet werden.

Es entstand nun die Frage, ob es nicht vortheilhafter wäre, das Blutserum durch Injectionen von Strassenvirus zu verstärken, und namentlich hierdurch das Serum gegen das durch den Biss eingeführten Strassenvirus wirksamer und gegen das eingeführte fixe und abgeschwächte Virus unwirksamer zu gestalten. In Folge dieser Erwägung wurden nun Hunde und Esel mittels Strassenvirus-Emulsionen behandelt und das Serum dieser Thiere verwendet.

Ferner hatte ich schon lange festgestellt, dass nach Erwärmung oder Filtration der virulenten Emulsion eine nicht mehr virulente, doch toxische Substanz gewonnen werden kann, welcher eine geringe schützende Wirkung gegen Wuth zukommt.¹ Die Toxicität grosser Mengen dieser Substanz manifestirt sich in kachektischen Zuständen, seltener in Paralysien, welche nach kürzerer und längerer Zeit zum Tode führen können. Unzweifelhaft enthält auch die Emulsion des Rückenmarkes derartige toxische Substanzen, welche in einigen Fällen zu Paralysien und selbst zu myelitischen Symptomen geführt hatten. Merkwürdiger Weise sind aber bei keinem der von Wölfen gebissenen Personen, welche viel grössere Mengen von Emulsionen erhalten hatten als die von Hunden Gebissenen, derartige Paralysien aufgetreten. Im Gegentheil hatten einzelne von Hunden gebissene Personen, welche verhältnissmässig geringe Mengen von schwachen Rückenmarkemulsionen bekommen hatten, mehrere Tage nach der Impfung vorübergehende Lähmungserscheinungen.

Es waren dies immer schwächliche, anämische, den besseren Kreisen angehörige, oft neurasthenische Personen (öfters Israeliten). Unzweifelhaft spielt demnach die persönliche Disposition eine grosse Rolle beim Zusande-

¹ Étude sur la rage. *Annales de l'Institut de bact. Bucarest.* Mai 1887.

kommen dieser manchmal schweren Complicationen, welche ich übrigens mittels meines antirabischen Serums bald zum Verschwinden bringen konnte. Ebenso konnte ich auch Thiere, welche durch grosse Mengen von Wuthtoxin erkrankt waren, schnell mittels unseres Serums herstellen. Ohne hier näher in diese Versuche einzugehen, will ich bloss feststellen, dass dieselben uns zu einer weiteren Modification unserer Behandlung von Wolfsbissen angeregt hatten.

V. Periode. Wir behandelten von nun an die Gebissenen nebst der Pasteur'schen Methode mittels filtrirten oder erwärmten Substanzen, welche nicht mehr virulent waren, aber nach unseren Versuchen im Stande waren, gegen Wuth zu schützen. Ausserdem verwendeten wir Blutserum von zum Theil mittels Strassenvirus behandelten Thieren. Was diese letzte Methode betrifft, hatte ich kein besonderes Vertrauen zu ihrer höheren Wirksamkeit, indem ich einen wesentlichen Unterschied zwischen fixem und Strassenvirus nicht finden konnte. In der That war es mir gelungen¹, Strassenwuth durch 1- bis 2 maliges Durchleiten durch den Meerschweinchenkörper in fixes Virus zu verwandeln, dennoch aber erscheint das fixe Virus dem Organismus der Hunde und Menschen gegenüber etwas abgeschwächt (Marx).² Wir bereiteten in dieser Periode gewöhnlich das Rückenmark in einer durch Papier filtrirten und auf 70, 60, 50, 45° erwärmten 10 procentigen Emulsion frischen Kaninchenhirns (wir haben dieses Filtrat „Toxin“ genannt, wollen es aber besser mit „RT“ bezeichnen) so, dass das Impfmateriel sowohl die getrocknete Rückenmarksserie nach Pasteur als auch die Serie der verschieden erwärmten filtrirten Emulsionen enthielt. Die Erwärmung der frischen Gehirnemulsion hat den Zweck, zunächst weniger giftige später giftigere, und noch später selbst schwach virulente Flüssigkeit in Anwendung zu bringen. In der That konnten wir uns von Neuem von dem schon früher³ festgestellten Verhalten der erwärmten Emulsionen überzeugen, allmählich im Verhältniss zur Erwärmung an Virulenz und Toxinität abzunehmen. Hier spielte demnach die Quantität der injicirten Substanz eine grössere Rolle als bisher. Ausserdem wurden die Gebissenen zum grössten Theil schon am 2. Tage mit 1 tägigem Mark behandelt.

In diese Serie fallen 46 Personen, unter welchen eine Serie von 18 in Mormojlov am 9. December 1902 von einem Wolfe furchtbar Gebissenen war. Dieselben wurden nach 31 Stunden mittels Paquelin gründlich

¹ Studien über die Wuthkrankheit. Virchow's *Archiv*. 1888.

² Marx, Ueber Wuthtoxine. Leyden's *Festschrift*. 1901.

³ Note sur la rage expérimentale. *Journal de Connaissances med.* Paris 1887. 26. Mai und 2. Juni.

cauterisirt. Es waren grösstentheils kräftige Männer und Weiber sowie ein 11 jähriges Mädchen.

Die Behandlung war die hier kurz skizzirte, doch wurden die Gebissenen in Gruppen eingetheilt, um namentlich für die am schwersten Gebissenen eine möglichst intensive Behandlung einzuleiten und mit anderen Methoden zu vergleichen.

a) 7 etwas weniger schwer gebissene Personen bekamen 1 tägliches Mark am 3. Tage, die übrigen am 2. Tage der Behandlung. Die Emulsionen wurden zwar mittels „RT“ hergestellt, doch in der gebräuchlichen Menge 2 bis 3^{grm} jedes Mal eingespritzt.

Die ersteren 7 Personen bekamen noch mehrere Injectionen von Blutserum und namentlich auch solche von 10^{grm} in der Umgebung der Bisswunden. Dennoch trat bei dem so behandelten 11 jährigen Mädchen am 20. Tage nach dem Bisse die Wuth auf.

b) Weitere 4 noch schwerer gebissene Personen, welche schon am 2. Tage 1 tägliches Mark sowie am 3. Tage frisches Mark bekamen, erhielten auch reichlich Blutserum (je 50^{grm}). Trotzdem traten bei 2 derselben am 17. und 18. Tage nach dem Bisse die Symptome der Krankheit auf, welche selbst durch intrarhachidiale Injection von 12^{grm} antirabischen Serums nicht aufgehalten werden. Schon früher hatten wir diese Methode beim Auftreten der ersten Symptome versucht, doch ohne Erfolg. Auch die Injection von RT oder Emulsion konnte den Krankheitsverlauf nicht aufhalten.

Die letzterwähnten 4 Personen hatten ausserdem am 4. Tage der Behandlung eine intravenöse Injection von 10^{grm} antirabischen Serums bekommen, ebenso wie Injection von Serum in der Umgebung der Bisswunden, welche noch täglich mittels Tricresolserums verbunden wurden. Trotzdem gingen, wie gesagt, 2 von 4 Gebissenen zu Grunde. Es schien fast, als ob die Injection von Serum und namentlich solchem mit 0.4 % Tricresol sowohl intravenös als in den Wirbelcanal, welche Injectionen zu vorübergehenden Reizzuständen Anlass gaben, den Organismus schwächen und zum Ausbruch der Krankheit disponiren würden, sowie ja überhaupt Kinder und schwächliche oder alte Personen den Wolfsbissen nur schwer widerstehen. Eben bei diesen Bissen tritt demnach die Wichtigkeit eines resistenten Organismus besonders hervor und können wir behaupten, dass ein kräftiger Organismus im Stande ist, in relativ kurzer Zeit genug antirabische Substanz zu bilden um die Wirkung des Wolfvirus zu paralysiren.

c) Ein klares Beispiel für diese Behauptung giebt uns die 3. Gruppe der am stärksten gebissenen 9 Personen.

Dieselben wurden nach Berathung mit dem Vorstand unserer anti-rabischen Abtheilung, Dr. E. Pop, folgendermaassen behandelt:

Sie bekamen zunächst am 2. und am 3. Tage 1 tägliches Mark, am 4. frisches, ferner in den Pausen 50^{grm} Blutserum. Vom 20. Tage an gaben wir ihnen nur täglich massive Dosen von Toxin täglich 80^{grm}, zuletzt grosse Mengen von virulenten filtrirten Emulsionen. Mittels dieser Behandlung wurden 8 Personen gerettet. Ein Bauer dieser Gruppe, welcher die intensive Pasteur'sche Behandlung während 3 Tagen unterbrochen hatte, indem derselbe am 4. Tage der Behandlung 10^{grm} Tricresolserum in dem Wirbelcanal injicirt bekam und hierauf in einen comatösen Zustand verfiel, erholte sich darnach fast gänzlich, indem bloss eine geringe Schwäche zurückblieb, worauf die Behandlung mit Emulsionen und grossen Toxindosen fortgesetzt wurde. Dennoch ging derselbe am 28. Tage nach dem Bisse an Wuth zu Grunde. Es erscheint mir sehr wahrscheinlich, dass hier die Unterbrechung der Behandlung sowie die Schwächung des Nervensystems zum Misserfolg der Behandlung geführt habe.

Im Ganzen wurden 37 Personen mittels geringer RT-Dosen ohne Anwendung von massiven RT-Injectionen ohne intravenöse oder intrarachnoidale Injectionen behandelt. Unter 37 Personen gingen dennoch 10 Personen an Wuth zu Grunde und zwar 8 vor dem 26. Tage nach dem Bisse. 4 Personen wurden etwas anders behandelt, indem die Behandlung bloss 18 Tage dauerte und erst am 3. Tage zu 1 täglichem Rückenmark geschritten wurde. Doch bekamen diese Personen kleinere Mengen RT und kein antirabisches Serum. Zwei Personen wurden gerettet, zwei aber starben an Wuth am 30. und 47. Tage nach dem Bisse. Diese Fälle zeigen demnach vom Neuen, dass man unbedingt schon am 1. oder 2. Tage 1 tägliches Rückenmark geben muss, dass eine 18 tägige Behandlung ungenügend ist und dass wahrscheinlich auch das Serum das Resultat der Behandlung günstig beeinflusst.

VI. Periode. Alle die bisherigen Erfahrungen bestimmten mich im Verein mit Dr. Pop nun folgende Behandlung festzustellen:

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Alter	12.10	6.4	6.4	8.7	6.5	5.4	4.3	3.2	2.1		8.7	7.6	6.5	5.4
des Markes	9.8	3.2	3.2							(S)				
	7.6	2.1	1.0											
1				80°	70°	70°	65°	60°	55°		80°	75°	70°	65°
				80°	70°	70°	60°	55°	50°					

20^{grm} A. R. Serum = (S).

¹ = auf 80° erwärmte Emulsion je 20^{grm} zu obigen Rückenmarken zugefügt.
Die Zahlen der unteren Reihen entsprechen dem Grade der Erwärmung des Virus fixe 80°.

T a g e	15	16	17	18	19	20	21
Mark Sérum	3·4	3·2	2·1	10	(S)	0	(S)
= RT je 20 mm	60	55	50				

Von 15 von derart, doch ohne Blutserum behandelten schwer Gebissenen ging bloss eine Person (6·6%) am 20. Tage nach dem Bisse zu Grunde, während alle 8 Personen, welche auch Blutserum in der angegebenen Weise bekamen, gerettet wurden.

Diese Behandlung, welche demnach auf zahlreiche und individuell erprobte Versuche zurückzuführen ist, gab uns unbedingt die besten und ganz eindeutige Resultate.

Aus dieser grossen Zahl von Versuchen an Menschen und Thieren geht nun hervor, dass in der That die Folgen der Wolfsbisse, welche eine Durchschnittsmortalität von 60%, nach schweren Bissen über 90% geben, durch die antirabische Behandlung äusserst wirksam bekämpft werden können. Allerdings ist die Pasteur'sche Behandlung hierzu ungenügend, indem sie eine Mortalität von 28·5% ergibt, wobei noch etwa 5% nach dem 30. Tage nach dem Bisse erkrankten. Nach der in den antirabischen Instituten gebräuchlichen Berechnung werden bloss die letzteren 5% als Misserfolge bezeichnet, indem in der That bei den vor dem 30. Tage Verstorbenen die active Immunisirung noch nicht vollständig beendet ist.

Bei Hundebissen, wo das Auftreten der Wuth vor dem 30. Tage selten ist, wird die hier verwendete Methode offenbar eine viel grössere Wirksamkeit aufweisen.

Da aber, wie wir gesehen haben, nach den furchtbaren Wolfsbissen die Wuth in mehr als der Hälfte der Fälle in der 5. Woche nach dem Bisse und in 28 von 300 Fällen schon in der 3. Woche nach dem Bisse ausbricht, mussten wir eine Methode suchen, welche hauptsächlich den Ausbruch der Wuth in der 5. Woche verhindert. In unserer Behandlung in der I. Periode war dies Ziel noch nicht erreicht, indem unter 56 Personen 7 (12·5%) in und nach der 5. Woche zu Grunde gingen.

In der II. Periode hatten wir erreicht, dass durch eine viel intensivere Behandlung, was die Menge und Virulenz des Impfmateri als sowie die Länge der Behandlung anbetrifft, die Mortalität auf 16·38% herabgegangen war, und zwar kann dies kein Zufall genannt werden, indem erstens die Wolfsbisse eine sichere Wirkung haben, zweitens eine Anzahl

von 116 Personen in Behandlung waren und drittens die Mortalitätsziffer selbst zeigt, worauf die günstige Statistik beruht.

Es ist nämlich ganz deutlich, dass unter den 19 Gestorbenen 8 durch eine active Immunisirung unmöglich gerettet werden konnten, nachdem die Wuth schon in der 3. Woche nach dem Bisse auftrat, bloss bei einem trat die Wuth in der 5. Woche auf, während in den 10 übrigen Fällen, wo die Gebissenen erst nach dem 10. Tage nach dem Bisse zur Behandlung kamen, die Wuth nach dem 30. Tage ausbrach. Nach der üblichen Berechnung hatten wir also unter den 116 Gebissenen keinen einzigen Misserfolg zu verzeichnen und konnten behaupten, dass alle zur rechten Zeit eingelangten Gebissenen, welche den 20. Tag nach der Impfung noch gesund waren, gerettet werden. Nachdem uns aber diese Berechnung nicht zufriedenstellte, indem dennoch 19 Todesfälle vorkamen, schritten wir zur Behandlung der III. Periode auf Grund der von mir festgestellten Principien der Bluttherapie, und in der That hatte sich die Combination dieser Methode mit der intensiven Behandlung besonders in einer Serie von 25 Gebissenen als vortheilhaft erwiesen, während bei anderen Gebissenen kein Vortheil zu erkennen war, so dass wir eine IV. Methode mittels Blutserums und sehr intensiver Behandlung einführten, welche in der That die Todesfälle der 5. Woche fast gänzlich unterdrückte. Es blieben hier nur die Todesfälle der 3. Woche, welche auch dieser Behandlung widerstanden. Unter 33 Behandelten erkrankten 7, worunter bloss einer in der 5. Woche und 6 vor dem 20. Tage nach dem Bisse.

Unser Augenmerk war nun selbstverständlich auf die Bekämpfung der Krankheitsfälle mit 2- bis 3 wöchentlicher Incubationsdauer gerichtet. Hierbei kommt man offenbar mit der bisherigen Methode nicht aus, und namentlich die passive Serumwirkung war zu schwach, diese Fälle zu bekämpfen. Sobald wir uns auf die Serumwirkung verliessen und die ersten Impfungen oder die Dauer der intensiven Behandlung abschwächten, hatten wir Rückgänge, also Todesfälle in der 5. Woche zu verzeichnen. Erst mit der VI. Periode beginnt eine wirksame Bekämpfung der Fälle der 3. Woche. Hier gingen wir schon am 1. oder am 2. Tage der Behandlung zu den virulentesten Substanzen über, welche noch ausserdem mit reichlichen Mengen wirksamer chemischer Substanzen verstärkt wurden. Zugleich wurde (A. R.) Blutserum derart gegeben, dass dasselbe das fixe Virus nicht frei antreffe und auf das Strassenvirus wirken könne. Mittels dieser Behandlung hatten wir unter 16 Fällen keinen einzigen Misserfolg (Erkrankung nach der 5. Woche), keine Erkrankung in der 5. Woche und bloss eine Erkrankung in der

3. Woche zu verzeichnen. Es ist also unzweifelhaft, dass wir nun im Stande sind, selbst gegen die furchtbarsten Infectionen, welche die Erkrankung nach 14- bis 20tägiger Incubation zur Folge haben, wirksam anzukämpfen, was mit früheren Methoden nicht erreicht werden konnte.

Allerdings werden noch lange verschiedene Umstände, sowie das zu späte Eintreffen der Gebissenen, die Bisse, welche direct ins Gehirn gelangen, sowie Zustände geringerer Resistenz besonders bei Kindern, Greisen und Kranken, sowie offenbar noch unbekannte Umstände ihre Opfer fordern, doch ist es offenbar ein wesentlicher Erfolg unserer Wuthbehandlung, auch die Folgen der schwersten Wolfsbisse mittels einer zielbewussten Methode bekämpfen zu können.

Es ist unzweifelhaft, dass die Methode selbst fortwährend verbessert werden muss, und dass es höchst wünschenswerth ist, wirksameres anti-rabisches Serum zu bereiten, aber glücklicher Weise ist dieses so schwer zu erreichende Ziel nicht die einzige Bedingung des Erfolges, indem, wie ich gezeigt habe, auch andere Methoden, welche wir beherrschen, zum Ziele führen können.