Aus dem Hagener Laboratorium des Vereins zur Bekämpfung der Volkskrankheiten im Ruhrkohlengebiet.

Experimentelle Untersuchungen über akute epidemische Kinderlähmung.

Von Dr. Ernst Meinicke, Leiter des Laboratoriums.

In No. 42 dieser Wochenschrift, Jahrgang 1909 (1), veröffentlichte ich zusammen mit Herrn Prof. Dr. Paul Krause (Bonn) die Ergebnisse unserer gemeinschaftlich ausgeführten Versuche über akute epidemische Kinderlähmung. Wir berichteten damals, daß es uns nicht gelungen sei, mit den üblichen mikroskopischen und kulturellen Methoden den Erreger der Poliomyelitis nachzuweisen. Desgleichen hatten unsere Bemühungen, Mäuse, Meerschweinchen, Tauben, Küken und Affen mit menschlichem Kinderlähmungsmaterial zu infizieren, zu positiven Resultaten nicht geführt. Wohl aber war es uns gelungen, Kaninchen durch subdurale, intravenöse und intraperitoneale Infektion zu töten und von den gestorbenen Tieren aus weitere Kaninchen zu infizieren. Wir kamen damals zu dem Schluß, daß „die Auffassung nicht unberechtigt erscheine, daß in der Impfung der Kaninchen mit Kinderlähmungsmaterial die Ursache der späteren Erkrankungen und des anschließenden Todes zu suchen sei.“

An Gründen für diese Auffassung standen uns folgende zur Verfügung:

1. Im Krankheitsbilde der infizierten Kaninchen standen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems im Vordergrund.
2. Diese nervösen Erscheinungen traten unabhängig vom Infektionsmodus (subdurale, intravenöse, intraperitoneale Infektion) auf.
3. Zwischen Impfung und Krankheitsbeginn lag ein längerer Zeitraum anscheinenden Wohlbefindens; die Krankheit setzte danach akut ein.
4. Gleichzeitig mit demselben Material geimpfte Tiere erkrankten und starben ungefähr gleichzeitig.
5. Bekannte Kaninchenkrankheiten konnten weder intra vitam noch post mortem bei unseren Impftieren nachgewiesen werden.
6. In Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen beim Menschen waren die Organe der eingegangenen Kaninchen steril.

In einem Vortrage, den ich am 14. November 1909 in der Versammlung der Rheinisch-westfälischen Gesellschaft für innere Medizin und Nervenheilkunde in Köln (2) hielt, konnte ich dann weiteres Material zur Stütze unserer Auffassung beibringen:

1. Wir hatten vier von den fünf Passagen, über die wir in unserer ersten Veröffentlichung berichteten, fortführen können.

2. In fünf weiteren Fällen war es uns inzwischen gelungen, mit menschlichem Kinderlähmungsmaterial neue Kaninchenpassagen anzulegen.

3. Bei den Weiterimpfungen in den alten Passagen und an den Kaninchen der neuen Passagen wurden im einzelnen dieselben Befunde erhoben, die uns von Anfang an als charakteristisch aufgefallen waren.

4. In einigen Fällen trat die Erkrankung der Kaninchen anfallsweise auf. Die Tiere erholten sich nach einem schweren Anfall lähmungsartiger Schwäche und starker Neigung zu Reflexkrämpfen für Stunden oder Tage, um dann dem zweiten Anfall zu erliegen. Mit dieser Beobachtung war ein weiterer Beweis dafür geliefert, daß sich die von uns als charakteristisch angesprochenen nervösen Erscheinungen tatsächlich scharf von den Schwächezuständen und Zuckungen trennen ließen, die man kurz vor dem Tode bei Kaninchen, die an anderen Krankheiten sterben, gelegentlich beobachten kann.

5. Zweimal beobachteten wir, daß Kaninchen nach Verlauf der typischen Inkubationszeit einige Tage lang Paresen

der Extremitäten zeigten und an Gewicht abnahmen, sich dann aber wieder erholten und dauernd gesund blieben. Es hatte sich augenscheinlich um abortiv verlaufene Infektionen gehandelt.

6. Die Lebensbedingungen, unter denen die Versuchstiere im Hagener Laboratorium gehalten wurden, hatten auf den Ausfall der Versuche keinen Einfluß. — In Ausführung eines in der Sitzung vom 6. Oktober im Kultusministerium gefaßten Beschlusses sandten wir regelmäßige Paralleltiere zu den in Hagen bleibenden Kaninchen unmittelbar nach der Impfung an das Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin, wo sie auf der Abteilung des Herrn Prof. Dr. Lentz (3) weiter beobachtet und verimpft wurden. Der Direktor des Institutes, Herr Geh. Obermedizinalrat Prof. Dr. Gaffky, hatte die Güte, mir die Ermächtigung zu erteilen, in meinem Kölner Vortrag auch die Befunde zu verwerthen, die in Berlin an unseren Parallelkaninchen erhoben waren. Diese Berliner Tiere erkrankten ungefähr gleichzeitig mit den Hagener Parallelkaninchen und wiesen analoge Krankheitserscheinungen auf. Von den in Berlin eingegangenen Kaninchen ließen sich ebenfalls Weiterimpfungen erzielen.

7. In zwei Fällen erkrankten je zwei Kaninchen und ein Affe, die jeweils mit der gleichen Lumbalflüssigkeit poliomyelitiskrankter Kinder geimpft waren, ungefähr gleichzeitig, nach der üblichen Inkubationszeit von durchschnittlich neun Tagen. Die beiden Affen, die in Berlin beobachtet wurden, zeigten allerdings keine Lähmungen; anderweitige Todesursachen konnten bei ihnen aber nicht nachgewiesen werden.

8. Herrn Prof. Dr. Lentz war es gelungen, in unseren nach Berlin gesandten Kaninchenpassagen unter Verwendung keimfrei filtrierten Materials positive Weiterimpfungen zu erzielen. Mit dem von ihm geführten Nachweis der Filtrierbarkeit unseres Passagevirus war seine Natur zum ersten Male genauer bestimmt. Wir hatten in menschlichem Kinderlähmungsmaterial und in den Organen unserer Kaninchen niemals bakterielle Krankheitserreger nachweisen können. Die Richtigkeit dieser negativen Befunde wurde durch die Lentzschen Filtrationsversuche experimentell erwiesen.

9. Bei einigen der unter den charakteristischen Symptomen gestorbenen Kaninchen konnten wir in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Hohn (Essen) die gleichen histologischen Veränderungen nachweisen, wie sie für die Poliomyelitisinfektion des Menschen und Affen charakteristisch sind.

10. Zur weiteren Stütze für unsere Auffassung, daß unsere Kaninchenpassagen als Uebertragungen des Kinderlähmungsvirus zu deuten seien, kündigte ich am Schluß meines Kölner Vortrages Versuche an, die in der Weise angestellt werden sollten, daß mit dem Zentralnervensystem unserer Passagekaninchen Affen geimpft wurden.

Derartige Uebertragungsversuche vom Kaninchen auf Affen sind mir inzwischen in der Passage La. gelungen:

Am 2. Oktober wurden mit der Lumbalflüssigkeit des Kindes La. Kaninchen 27 und 28 intravenös geimpft. Die Lumbalflüssigkeit war bei der Entnahme stark mit Blut vermengt worden, sodaß es unentschieden bleiben muß, ob das infektionserregende Virus in diesem Falle im Blut oder in der Lumbalflüssigkeit oder in beiden zusammen enthalten war. Das Kind La. litt an einer typischen Poliomyelitis. Die Entnahme der Lumbalflüssigkeit erfolgte einige Tage nach dem Eintritt der Lähmungen.

Kaninchen 27 (belgisches Riesenkaninchen) wog am Tage der Impfung 1300 g, Kaninchen 28 (belgisches Landkaninchen) 1500 g. Beide Tiere blieben nach der Infektion zunächst gesund, magerten aber ziemlich stark ab. 14 Tage nach der Impfung wog Kaninchen 27 nur noch 1000 g, Kaninchen 28 1250 g. Während sich 28 von da an dauernd, bis zur Versendung nach Berlin, zwischen 1200 und 1300 g hielt, verlor 27 weiter an Gewicht und wog am 4. November nur noch 800 g. Irgendwelche Krankheitserscheinungen wurden bis dahin bei dem Tiere, abgesehen von der starken Abmagerung, nicht beobachtet. Vielmehr fiel es auf, daß das Kaninchen weit gieriger und reichlicher fraß als gesunde Kaninchen. (Wir haben derartige Beobachtungen über vermehrte Freßlust der mit Kinderlähmungsmaterial infizierten Kaninchen mehrfach gemacht.)

Am 6. November morgens zeigte das Kaninchen 27 eine starke Schwäche der hinteren Extremitäten. Wenn man es auf die Seite legte, konnte es sich erst nach vielfachen vergeblichen Bemühungen wieder

aufrichten. Das Aufrichten gelang ihm nur, indem es sich mit den Vorderbeinen in die Höhe stemmte und den Körper dann auf die Hinterbeine zurückwälzte. Zum Laufen war es kaum zu bewegen und schleppte dabei die Hinterbeine nach. Wenn man das Tier so legte, daß die Vorderbeine keinen Halt fanden, so war es gänzlich außerstande, wieder in die Höhe zu kommen. Dieser Zustand hielt bis zum 15. November an, ohne sich wesentlich zu verschlimmern.

Am 15. November wurde das Kaninchen morgens tot aufgefunden. Sektion: Lunge und Trachea ohne Besonderheiten. Milz klein und fest. Leber blutreich, nicht vergrößert, in mäßigem Grade mit Kokkidiën durchsetzt. Niere ohne Besonderheiten. Dünndarm mäßig stark injiziert; in der Schleimhaut vereinzelte kleine Hämorrhagien. Die Gefäße der Gehirnoberfläche prall mit Blut gefüllt; im übrigen Gehirn und Rückenmark äußerlich ohne Besonderheiten. Von sämtlichen Organen wurden Mischkulturen in Aszitesagar angelegt und direkte Ausstrichpräparate angefertigt. Die Organe und das Herzblut erwiesen sich bei dieser Prüfung als völlig steril.

Mit Teilen des Gehirns und Rückenmarks des Kaninchens 27 wurde unmittelbar nach der Sektion eine Verreibung in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Mit ihr wurden die Kaninchen 275, 276, 277 und 278 intraperitoneal geimpft. Es handelte sich um junge Tiere von durchschnittlich 700 g Gewicht. Kaninchen 277 und 278 wurden nach Berlin gesandt und sind dort am 22. resp. 20. November gestorben. Kaninchen 275 wurde hier bereits am 19. November, also vier Tage nach der Impfung, tot aufgefunden, 276 starb am 20. November, am fünften Tage nach der Infektion unter den charakteristischen nervösen Erscheinungen, die wir in unserer ersten Publikation ausführlich geschildert haben. Bei beiden Kaninchen erwiesen sich die inneren Organe bei der Sektion frei von krankhaften Veränderungen und bakteriellen Verunreinigungen.

Der auffallend frühe Tod der beiden Kaninchen 275 und 276 ließ mich vermuten, daß es sich hier um ein besonders kräftiges Virus handle. Dafür sprach auch, daß das Kaninchen 27 mit seinem Gewicht von 1300 g der Infektion erlegen war. Im allgemeinen nämlich erkrankten Kaninchen, die schwerer als 1000 g sind, nicht mehr an Infektionen mit Kinderlähmungsmaterial. Unter der Annahme eines besonders infektiösa-tüchtigen Virus versuchte ich daher von 276 aus Affen zu infizieren.

Am 20. November erhielten die beiden Affen 14 und 15 (Makaken) je eine intraperitoneale Einspritzung von 5 ccm einer dichten Emulsion, die aus verschiedenen Teilen des Gehirns und Rückenmarks des Kaninchens 276 bereitet war. Die beiden Affen waren unmittelbar nach der Infektion völlig munter und zeigten auch an den beiden nächsten Tagen keinerlei Krankheitserscheinungen.

Am 23. November, also bereits am dritten Tage nach der Impfung, wurde der Affe 14 morgens schwer krank aufgefunden.

Er sitzt in sich zusammengekauert mit gesenktem Kopf im Käfig und läßt sich nur schwer in Bewegung bringen. Beim Laufen gerät er in Schwanken und Zittern und fällt vielfach nach vorn, da ihm die Vorderbeine einknicken. Nahrung wird noch genommen. Der Zustand verschlechtert sich schnell. Um 3 Uhr nachmittags kann sich das Tier nicht mehr aufrichten und liegt auf der linken Seite unbeweglich, ruhig atmend da. Der Bauch ist nicht gespannt und auf Druck anscheinend nicht schmerzhaft. Das Tier fühlt sich kalt an. Der Blick ist frei; der Affe ist augenscheinlich bei vollem Bewußtsein, vermag sich aber nicht mehr zu bewegen. In diesem Zustand verharrt er bis zum Abend. Am Morgen des nächsten Tages (24. November) wird er tot aufgefunden.

Sektion: In der Bauchhöhle finden sich noch geringe Reste der eingespritzten Emulsion; keine Peritonitis. Die inneren Organe sowie Gehirn und Rückenmark, abgesehen von starker Blutfülle, äußerlich ohne Besonderheiten. Mit sämtlichen Organen wurden eingehende Sterilitätsproben ausgeführt, die völlig negativ ausfielen.

Der andere der beiden am 20. November geimpften Affen wurde ebenfalls am 23. November, also am dritten Tage nach der Impfung, krank aufgefunden. Beim Laufen zeigte sich eine Schwäche der Hinterbeine, namentlich des rechten, mit dem er häufig einknickte, sodaß der Körper in lebhaftes Schwanken und Zittern gerät. Bei Kletterversuchen stützt sich das Tier hauptsächlich auf die Vorderbeine. Nahrung wird noch gern genommen. Der Bauch ist nicht gespannt und auf Druck nicht schmerzhaft. Der Affe beschäftigt sich lebhaft mit seiner Umgebung (versucht Fliegen zu fangen u. dgl.) und macht im ganzen nur einen leichtkranken Eindruck. In den Abendstunden verschlimmert sich der Zustand dann sehr schnell. Abends 10 Uhr kann sich der Affe nicht mehr auf den Hinterbeinen halten. Wenn man ihn zum Fortbewegen reizt, so schiebt er sich in sitzender Stellung nach rückwärts, indem er sich mit den Vorderbeinen nach hinten stemmt. Beim Aufheben hängen die Hinterbeine schlaff herab und rutschen am dargebotenen Finger kraftlos ab. Mit den Vorderbeinen dagegen kann sich das Tier noch gut halten. Nachts 12 Uhr: Der Affe liegt kraftlos auf der Seite und kann sich nicht mehr aufrichten. Er bietet in diesem

Zustand dasselbe Bild, das der Affe 14 schon im Laufe des Tages gezeigt hatte. Am 24. November morgens sind nur noch schwache Lebenszeichen wahrzunehmen. Der Tod tritt vormittags 11½ Uhr ein.

Sektion unmittelbar nach dem Tode: In der Bauchhöhle geringe Reste der eingespritzten Emulsion; keine Peritonitis. Gehirn und Rückenmark stark bluthaltig. Im übrigen die inneren Organe äußerlich ohne Besonderheiten. Eingehende Sterilitätsprüfungen verliefen negativ.

Von den beiden Affen 14 und 15 aus wurden am Tage der Sektion (24. November) Weiterimpfungen auf andere Affen versucht. In jedem Falle wurden zwei Affen neu infiziert, und zwar je ein größeres etwas älteres und ein jüngeres kleineres Exemplar. Als Impfmateriale dienten Aufschwemmungen von Teilen des Gehirns und Rückenmarks der gestorbenen Affen. Die Impfflüssigkeit wurde intraperitoneal eingespritzt.

Von den Affen 15 aus wurde der größere No. 16 und der kleinere No. 19 infiziert. Der Affe 16 machte am 16. Dezember, also 22 Tage nach der Impfung, einen matten Eindruck, ist aber sonst dauernd gesund geblieben.

Der Affe 19 fiel am 29. November, am fünften Tage nach der Impfung, durch Müdigkeit auf, erholte sich aber am 30. November wieder und schien am 1. Dezember in seinem Benehmen gegen früher (vor der Impfung) nicht verändert. Am 2. Dezember wurde er morgens matt, in sich zusammengekauert auf dem Boden des Käfigs sitzend aufgefunden. Beim Versuch zu laufen knickt er häufig in sich zusammen oder fällt auf die Seite. Es macht den Eindruck, als ob er die Richtung seines Laufes nicht genau bestimmen kann; denn er rennt mehrfach heftig gegen Stühle und Tische an. Gegen Mittag läßt er sich nur noch ungern in Bewegung bringen und schleppt sich dabei mit eingeknickten Hinterbeinen fort. Es besteht Harträufeln. Das Sensorium ist anscheinend frei; doch ist das Tier außerordentlich schläfrig. Der Bauch ist weich und auf Druck nicht schmerzhaft. Hängt man den Affen an einen Drahtkäfig, so kann er sich noch einige Zeit mit den Vorderbeinen halten und fällt dann kraftlos herab. Berührungen der Wirbelsäule sind anscheinend schmerzhaft; der Affe stößt beim Aufnehmen lebhaft Klage-laute aus. Im Laufe des Nachmittags verschlimmert sich der Zustand. Der Affe kann sich kaum noch fortbewegen. Setzt man ihn in die Mitte des Zimmers und beobachtet durch einen Türspalt, so sieht man, wie er sich unter starkem Schwanken und Zittern und mit langen Erholungspausen kriechend fortbewegt, um zu anderen Affen, die in einem Käfig in der Ecke des Zimmers stehen, zu gelangen. Der Weg des Tieres ist durch den tropfenweise entleerten Urin markiert. Da der Affe sich unbeobachtet glaubt, kann das Harträufeln nicht auf Angstgefühl zurückgeführt werden, sondern muß als Blasenschwäche gedeutet werden. Mit den Vorderfüßen vermag das Tier sich noch an dargebotenen Gegenständen zu halten, während die Hinterbeine kraftlos abrutschen. Die Gliedmaßen fühlen sich schlaff und kalt an. Nahrung wird nicht mehr genommen. Abends 10 Uhr macht der Affe moribunden Eindruck.

Am andern Morgen (3. Dezember) war wider Erwarten eine wesentliche Besserung in seinem Befinden eingetreten. Der Affe war wieder munter, nahm Nahrung zu sich, konnte den Harn wieder halten und zeigte außer einer Schwäche der Hinterbeine keine Krankheitserscheinungen mehr. Er wurde am Nachmittag in Chloroformäthernarkose durch Entbluten getötet.

Sektionsergebnis: Außer Blutfülle des Zentralnervensystems negativ. Die eingespritzte Emulsion völlig resorbiert. Sämtliche Organe mikroskopisch und kulturell steril.

Unter der Annahme, daß das krankheitserregende Virus in diesem Falle von dem Organismus überwunden und dadurch geschwächt, wenn nicht vernichtet sei, wurden Weiterimpfungen unterlassen.

Von dem Affen 14 aus wurde der größere No. 18 und der kleinere No. 17 am 24. November intraperitoneal infiziert. Das größere Tier litt am 2. Dezember an mäßig starkem Durchfall, ist aber sonst dauernd gesund geblieben.

Der kleinere Affe No. 17 erhielt das keimfreie Filtrat (Reichelfilter) der Gehirn-Rückenmarksenulsion des Affen 14 intraperitoneal eingespritzt.

Am 4. Dezember litt das Tier an vorübergehendem Durchfall. Am 7. Dezember fiel es durch Mattigkeit auf und war augenscheinlich bei guterhaltung der Freßlust abgemagert. Am 9. Dezember, abends wurde beobachtet, daß der Affe den linken Hinterfuß beim Laufen stark schonte.

10. Dezember, morgens: Beim Laufen gerät das Tier in Schwanken und Zittern und knickt mehrfach mit dem linken, zuweilen auch mit dem rechten Hinterbein ein. 10. Dezember, abends: Das Tier kann sich mit den Hinterbeinen kaum noch aufrecht halten. Freßlust gut.

11. Dezember: Kletterversuche gelingen nicht mehr. Der Affe kann sich nur noch mit den Vorderbeinen festhalten. Im übrigen dasselbe Bild wie am Tage zuvor.

12. Dezember, morgens: Der Affe ist sehr matt, kann sich kaum noch aufrichten. Nahrungsaufnahme gering. 12. Dezember, abends: Der Affe kann sich nicht mehr in sitzender Stellung erhalten, sondern liegt regungslos mit eingeknickten Beinen auf dem Bauche.

13. Dezember, morgens: Der Affe liegt kraftlos auf dem Boden.

Beim Hochheben des Tieres hängen die Hinterbeine schlaff herab. Es wird kein Versuch gemacht, mit ihnen zu greifen oder sich auf sie zu stützen. Der Affe kann sich nicht mehr von der Stelle bewegen. Es besteht Harnträufeln. Die Gliedmaßen, namentlich die hinteren, fühlen sich kalt und schlaff an. Temperatur: unter 36°.

13. Dezember, nachmittags 3 Uhr: Das Befinden hat sich merklich gebessert. Der Affe ist wieder imstande, Vorder- und Hinterbeine zu bewegen. Passiven Bewegungen setzen die Hinterbeine wieder einen gewissen Widerstand entgegen. Der Muskeltonus scheint über die Norm vermehrt. Nachdem das Tier längere Zeit zu Bewegungen gereizt ist, treten ziemlich lebhaft tonische und klonische Krämpfe in Hinterbeinen und Schwanz ein. Beim Aufheben und beim Druck auf die Wirbelsäule stößt der Affe Klagelaute aus.

13. Dezember, abends 7 Uhr: Die Schwäche hat wieder zugenommen. Bewegungen werden mit den Hinterbeinen, deren Muskulatur sich stark gespannt anfühlt, nicht mehr ausgeführt. Auf Reiz treten Krämpfe in den Extremitäten und in der Nackenmuskulatur ein.

10½ Uhr abends: Das Tier macht moribunden Eindruck. Auch durch starke sensible Reize sind Bewegungen nicht mehr auszulösen.

14. Dezember, morgens, tot aufgefunden. Sektionsbefund: Innere Organe ohne Besonderheiten. Dünndarm leicht injiziert; Schleimhaut etwas geschwellt. Die Piagefäße sind prall gefüllt. Sämtliche Organe erweisen sich bei eingehender Prüfung als steril.

Mit einer Emulsion aus Teilen des Gehirns und Rückenmarks des Affen 17 wurden die Affen 22, 23 und 24 subdural geimpft. Während 22 und 23 bisher gesund geblieben sind, erkrankte der Affe 24 am 27. Dezember, also 12 Tage nach der Impfung, unter starker Mattigkeit und allgemeiner Unlust.

Es besteht Oedem an den hinteren Extremitäten, den Genitalien und am Bauch. Lähmungen sind nicht zu beobachten. Es zeigt sich nur eine allgemeine Schwäche der Körpermuskulatur.

28. Dezember: Die Mattigkeit und Schwäche hat zugenommen. Die Oedeme bestehen fort und haben sich auf die Vorderbeine ausgebreitet.

29. Dezember: Der Affe liegt regungslos im Käfig. Wenn man ihn herausnimmt, kann er auf Reiz sämtliche Glieder bewegen. Die Bewegungen aber sind völlig kraftlos; der Widerstand gegen passive Bewegungen kaum fühlbar.

30. Dezember: Zustand unverändert. Temperatur unter 36°. Das Tier wird am Nachmittag getötet.

Sektionsbefund: Starkes Oedem am Bauch, an den Hinterbeinen und an den Genitalien; geringes Oedem an den Vorderbeinen (trophische Störungen?). In Brust- und Bauchhöhle keine Flüssigkeit. Nieren etwas trübe. In den Lungen mehrere kleine bronchopneumonische Herde. Milz, Leber und Darm ohne Besonderheiten. Impfstelle reaktionslos. Liquor cerebrospinalis vermehrt und leicht getrübt. Im mikroskopischen Präparat zahlreiche Lymphozyten neben vereinzelt Leukozyten. Die Gefäße an der Gehirnoberfläche sind stark injiziert. In den erkrankten Lungenteilen werden kleine, feine Stäbchen nachgewiesen; alle anderen inneren Organe sind steril.

Am Tage der Sektion (30. Dezember) wurden mit einer Emulsion aus Teilen des Gehirns und Rückenmarks des Affen 24 der Certopithecus No. 25 und der Makake No. 26 subdural geimpft. Beim Affen 26 kam nach der Impfung viel Flüssigkeit wieder heraus. Dies Tier ist bisher gesund geblieben.

Der Affe 25 erkrankte am 9. Februar, also 41 Tage nach der Impfung. 9. Februar, morgens: Der Affe ist sehr matt, knickt beim Laufen häufig ein oder fällt um. Er kann sich dann nur schwer wieder aufrichten und sich namentlich auf die Hinterbeine sehr wenig stützen. Der Kopf hängt schlaff zum Boden herab. Beim Druck auf die Wirbelsäule und beim Aufheben stößt der Affe jedesmal starke Klagelaute aus. Temperatur: unter 36°. Im Laufe des Tages tritt in dem Befinden keine wesentliche Aenderung ein. Das Tier wird am Nachmittag getötet.

Sektion: Luftröhre, Lungen und Bronchialdrüsen ohne Besonderheiten. Bauchorgane ebenfalls ohne Besonderheiten. Die Impfstelle am Schädeldach ist vernarbt. Die Hirnhäute glatt und glänzend. Die Stelle der subduralen Injektion ist an der Gehirnoberfläche nicht mehr zu erkennen. Liquor cerebrospinalis vermehrt, unter starkem Druck stehend, leicht getrübt. Im mikroskopischen Bilde sehr zahlreiche Lymphozyten und spärliche Leukozyten, keine Bakterien. Die Gefäße an der Gehirnoberfläche sind namentlich in der Gegend der Brücke lebhaft injiziert. Blut- und Zentralnervensystem steril. (Von einer Sterilitätsprüfung der anderen Organe wurde bei dem völlig negativen Sektionsbefund Abstand genommen.)

Neben den Versuchen in Hagen wurden auch in Berlin von Herrn Professor Dr. Lentz Uebertragungsversuche auf Affen in der Passage La. mit Erfolg durchgeführt.

Das Parallelkaninchen (No. 28) zu dem in Hagen gebliebenen Ausgangstier No. 27 wurde nach Berlin gesandt und erkrankte dort ebenfalls unter Lähmungen. Bei ihm war die Inkubationszeit noch wesentlich länger als bei dem Kaninchen No. 27, wie es sich ja auch um das schwerere der beiden Tiere handelte. Es gelang Herrn Prof.

Dr. Lentz, mit einer keimfreien filtrierten Rückenmarksemulsion des Kaninchens 28 Affen zu infizieren. Die Tiere erkrankten allerdings nur unter vorübergehenden nervösen Erscheinungen.

Die Leber des in Hagen geimpften und gestorbenen Affen No. 14 wurde unmittelbar nach der Sektion zu Komplementbindungsversuchen nach Berlin gesandt. Dort wurde ein Teil zu Impfpurposes benutzt. Es gelang mit der keimfrei filtrierten Leberemulsion, an einem Affen eine abortiv verlaufende Poliomyelitis zu erzeugen. Dem Affen wurde auf der Höhe der Krankheit aus der Armvene Blut entnommen und damit weitere Affen geimpft. Eins dieser Tiere zeigte nach einer Woche ebenfalls vorübergehende nervöse Erscheinungen.

Ich habe außerdem neben den Affenversuchen Parallelversuche an Kaninchen in der Passage La. durchgeführt:

Es gelang von dem Kaninchen 276 und den Affen 14 und 15 aus Kaninchenpassagen anzulegen. In dem Falle Affe 14 wurde eine filtrierte Gehirn-Rückenmarksemulsion verwandt. In der von dem Affen 15 ausgehenden Kaninchenpassage wurde ein Glycerinversuch mit Erfolg durchgeführt. Teile des Rückenmarks und des Gehirns des Kaninchens 372 wurden zu diesem Zwecke neun Tage lang in Glycerin aufbewahrt und dann, nachdem das Glycerin durch mehrmaliges Waschen entfernt war, auf mehrere Kaninchen verimpft. Von den geimpften Tieren starben mehrere am 7. Februar resp. 8. Februar, das ist elf resp. zwölf Tage nach der Infektion.

Die charakteristischen Symptome von seiten des Zentralnervensystems, über die wir in unserer ersten Veröffentlichung eingehend berichtet haben, konnten in den von den Affen ausgehenden Kaninchenpassagen im ganzen fünfmal beobachtet werden. In zwei Fällen erkrankten Kaninchen in diesen Passagen nach längerer Inkubationszeit vorübergehend unter allgemeiner Mattigkeit und Paresen der Hinterbeine (in dem einen dieser Fälle war nur das rechte Hinterbein befallen.) Sie erholten sich dann wieder und sind bisher gesund geblieben.

Leider wurden gerade in dieser Zeit meine Versuche durch Kaninchenseuche empfindlich gestört; es konnte daher nur ein Teil der Passagen aufrecht erhalten werden. Zurzeit sind noch im Gange eine Affenpassage und vier Kaninchenpassagen, die ihren Ausgangspunkt in dem Affen 15 besitzen. Die Affenpassage ist bisher bis zur vierten Generation fortgeführt; dazu kommen noch die beiden vorangehenden Kaninchenpassagen (No. 27 und 276). Tatsächlich handelt es sich also um die sechste Tierpassage; die siebente ist angelegt, aber noch nicht abgeschlossen. Von den vom Affen 15 ausgehenden Kaninchenpassagen ist eine bereits bis zur sechsten Generation fortgeführt und damit die neunte Tierpassage erreicht. Das Virus wird in diesen verschiedenen Zweigen der Passage La. seit dem 2. Oktober mit Erfolg fortgeimpft.

Ein Vergleich unserer Versuche an Affen und Kaninchen mit den Affenversuchen anderer Autoren [Landsteiner und Popper (4), Landsteiner und Levaditi (5), Flexner und Lewis (6), Leiner und von Wiesner (7) und Römer (8)] ergibt zahlreiche Uebereinstimmungen in der Inkubationszeit, im klinischen Verhalten der geimpften Tiere, den grobanatomischen und den histologischen Befunden. Als solche Analogien sind folgende hervorzuheben:

1. **Inkubationszeit:** Die Inkubationszeit schwankt in verhältnismäßig weiten Grenzen. Die kürzeste Dauer habe ich in den beiden Affenversuchen No. 14 und 15 mit drei Tagen beobachtet. Leiner und v. Wiesner berichten über einen Fall, bei dem die Inkubationszeit sechs Tage betrug. Eine analoge Beobachtung hatten früher schon Landsteiner und Popper gemacht. Auch Römer hat einen Fall von sechstägiger Inkubation gesehen. Am Kaninchen habe ich als kürzeste Frist zwischen Impfung und Krankheitsbeginn vier Tage festgestellt.

In den neueren Veröffentlichungen mehren sich die Beobachtungen über auffallend lange Inkubationszeiten. Leiner und v. Wiesner berichten über Fälle mit 23 und 27 Tagen. Auch in den Römerschen Versuchen machte sich späterhin eine längere Inkubationszeit geltend. In meinen Versuchen habe ich bei dem Affen 25 eine Inkubationszeit von 41 Tagen beobachtet. In der überwiegenden Mehrzahl der Versuche beträgt die Inkubationszeit, wie ich am 14. November in meinem Kölner Vortrag hervorhob, 8 bis 14 Tage. Ich stützte diese Behauptung damals im wesentlichen auf Kaninchenversuche. Inzwischen haben die an anderen Orten angestellten Affenexperimente ergeben,

daß auch beim Affen die ersten Krankheitserscheinungen im Laufe der zweiten Woche nach der Impfung aufzutreten pflegen.

Die Gründe für eine Verkürzung resp. Verlängerung der Inkubationszeit lassen sich zum Teil schon übersehen.

Zunächst spielt die Menge des bei der Infektion eingebrachten Virus eine wesentliche Rolle. Aus diesem Grunde erkrankten in meinen Versuchen subdural geimpfte Kaninchen häufig später als intraperitoneal resp. intravenös mit großen Dosen geimpfte Tiere. Aus dem nämlichen Grunde erliegen mit filtriertem Material geimpfte Tiere der Infektion vielfach später als mit unfiltrierten Emulsionen infizierte, da wohl größere Virusmengen im Filter zurückgehalten werden. Diese Anschauung haben in neuester Zeit auch Leiner und v. Wiesner und Römer vertreten. Ich selbst konnte mit dem Affen 17 und 19 einen Beleg dafür beibringen.

Als ein sehr wesentlicher weiterer Grund für die Verlängerung der Inkubationszeit wäre dann noch die Abschwächung des Virus, die im Kaninchen- und anscheinend auch im Affenkörper eintritt, zu nennen. Ich komme darauf an anderer Stelle ausführlicher zurück.

Auch das Alter und Gewicht der Tiere macht sich bei der Länge der Inkubationszeit geltend.

In den Kaninchenversuchen übt dann endlich die größere resp. geringere Empfänglichkeit der betreffenden Kaninchenrassen einen nicht zu verkennenden Einfluß auf die Inkubationszeit aus.

Eine vergleichende Betrachtung der Inkubationszeiten, wie sie von den verschiedenen Autoren mitgeteilt sind, und der von uns beobachteten läßt auch die Annahme nicht unberechtigt erscheinen, daß die von den verschiedenen menschlichen Fällen gewonnenen Impfstoffe eine verschiedene Tiervirulenz besitzen.

Schwieriger ist eine Erklärung für eine abnorm kurze Inkubationszeit zu geben. Wahrscheinlich spielen auch hier Differenzen in der Tiervirulenz des menschlichen Ausgangsmaterials eine wesentliche Rolle. Mit dieser Deutung stehen meine Beobachtungen in der Passage La. im Einklang. Die beiden Ausgangskaninchen wogen 1300 resp. 1500 g. Kaninchen von derartig hohem Gewicht sind aber nach meinen umfangreichen Erfahrungen nahezu unempfindlich gegen die Infektion mit Kinderlähmungsvirus. Daß beide Kaninchen also entgegen den sonstigen Erfahrungen trotz ihres hohen Gewichts erkrankten, spricht entschieden für eine besondere Virulenz des betreffenden Virus. Damit stimmt überein, daß die vier jungen Kaninchen 275, 276, 277 und 278 mit einem Durchschnittsgewicht von 700 g sämtlich in auffallend kurzer Zeit (4, 5 resp. 7 Tage nach der Impfung) erkrankten. Die von dem Kaninchen 276 aus infizierten Affen erlagen bereits am vierten Tage nach der Impfung der Infektion. Diese Uebereinstimmung zwischen Affen- und Kaninchenversuchen in der Passage La. läßt sich mit der Annahme einer besonders hohen Virulenz dieses Passagevirus wohl erklären.

Es kommen aber auch noch andere Momente in Betracht, die wir im einzelnen Falle nicht übersehen können. Wir wissen nicht, ob in den Teilen des Zentralnervensystems, die wir verimpfen, nun gerade größere Virusmengen enthalten sind, oder ob sie nur geringe Infektiosität besitzen. Auf diesen Punkt hat Römer mit Recht aufmerksam gemacht und daher in letzter Zeit die Impfemulsion aus verschiedenen Teilen des Gehirns und Rückenmarks der eingegangenen Tiere bereitet. Wir haben, wie aus den Tabellen unserer ersten Veröffentlichung hervorgeht, dies Verfahren aus den nämlichen Gründen von Anfang an geübt und ihm vielleicht zum Teil die große Reihe unserer positiven Weiterimpfungen zu verdanken. Für die vorliegende Frage nach der Erklärung abnorm kurzer Inkubationszeiten müßte man annehmen, daß in diesen Fällen zufällig Stückchen des Zentralnervensystems verimpft wurden, die das Virus in sehr reichlicher Menge enthielten. Beweisen läßt sich im einzelnen Falle diese Annahme natürlich nicht.

Ob in manchen Fällen eine gleichzeitige toxische oder aggressive Wirkung der Impfflüssigkeit zur Erklärung kurzer Inkubationszeiten heranzuziehen ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden.

Leiner und v. Wiesner heben hervor, daß der Affe, den sie nach kurzer Zeit verloren, vom Moment der Impfung an nicht so frisch ge-

wesen sei wie die anderen Affen. Für meine beiden Affen 14 und 15 kommt dies nicht in Betracht, da sie an den beiden der Impfung folgenden Tagen völlig munter waren. Wohl aber verfüge ich über eine auffällige Beobachtung bei einem Kaninchen (361) aus der Passage La., das am Tage nach der Impfung unter lebhaften Krämpfen aufgefunden wurde, die während des ganzen Tages anhielten. In den späten Nachmittagsstunden wurde das moribunde Tier getötet. Der Befund der inneren Organe ergab keine sicheren Anhaltspunkte für das eigenartige Krankheitsbild. Allerdings war die Serosa des Darmes bei der Impfung an einer Stelle angestochen, der Darm selbst aber nicht eröffnet. Vielleicht hatte es sich also doch nur um einen peritonealen Reiz bei dem Kaninchen gehandelt. Es litt außer den Krämpfen an profusesten Durchfällen, die ja auf diese Weise ebenfalls eine plausible Erklärung finden können. Immerhin machte das Krankheitsbild so sehr den Eindruck einer schweren Vergiftung mit Beteiligung des Zentralnervensystems, daß ich die Beobachtung hier wenigstens anführen wollte.

2. Klinisches Bild der experimentellen Poliomyelitis.

Landsteiner und Popper berichteten in ihrer ersten Mitteilung, daß sie bei dem einen der Affen Lähmungserscheinungen festgestellt haben, wie sie für die Kinderlähmung des Menschen charakteristisch sind. In dem anderen Falle haben sie eine genauere klinische Untersuchung nicht ausgeführt.

Ueber Beobachtungen an einem größeren Tiermaterial berichteten wir dann zuerst in No. 42 dieser Wochenschrift. Wir hoben als charakteristisch für die Poliomyelitiserkrankung der Kaninchen folgende Punkte heraus:

a) Nach Verlauf der Inkubationszeit setzt die Erkrankung meistens plötzlich ein und führt oft schon nach wenigen Stunden zum Tode. Tiere, die am Abend noch gesund gewesen waren, wurden am anderen Morgen häufig schon tot oder sterbend angetroffen. Wenn es gelang, das Krankheitsbild von Beginn an zu verfolgen, so sahen wir, daß die Kaninchen mehrfach innerhalb weniger Stunden nach Beginn der ersten Symptome eingingen.

b) Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen neben Abmagerung Erscheinungen von seitens des Zentralnervensystems, die sich in Lähmungen resp. lähmungsartiger Schwäche und ausgesprochener Neigung zu Reflexkrämpfen äußern.

In meinem Kölner Vortrage vom 14. November 1909 konnte ich diese Beobachtungen durch neue ergänzen:

a) In mehreren Fällen erholten sich die Kaninchen nach einem oft schweren Anfall wieder für Stunden oder auch Tage, um dann wiederum unter denselben Erscheinungen zu erkranken und diesem zweiten Anfall zu erliegen. Die Infektion der Kaninchen zeigt also die Neigung, gelegentlich zu rezidivieren.

b) Es wurden ganz leichte Erkrankungen beobachtet, die sich nur in Mattigkeit und Paresen der Extremitäten äußerten. Nach dem Ueberstehen dieses leichten Anfalles blieben die Tiere dauernd gesund. Es handelte sich also um abortive Krankheitsformen, die in Heilung ausgingen.

c) Die Poliomyelitisinfektion des Kaninchens verläuft fast durchgehends tödlich, Heilungen werden nur selten beobachtet.

Diese Befunde sind sämtlich von anderen Autoren und von mir selbst in Affenversuchen bestätigt worden. So hebt z. B. Römer das akute Einsetzen der Krankheitssymptome und den schnellen Verlauf der Erkrankung ganz besonders hervor. In seiner letzten Mitteilung berichtet er über ein Rezidiv, das drei Wochen nach dem ersten Anfall eintrat.

Alle Autoren betonen, daß die Krankheit bei den Impftieren im allgemeinen tödlich verläuft, daß aber auch Heilungen beobachtet werden. In der Regel bleiben dabei Lähmungen der Extremitäten bei den Affen zurück, die denen beim Menschen entsprechen. Es kommen aber auch völlige Heilungen vor wie wir sie am Kaninchen beobachtet haben. Einen derartigen Fall hat Römer beschrieben.

Auch über abortiv verlaufene Infektionen ist in der letzter Zeit mehrfach berichtet worden. Ob die vorübergehenden Symptome, die meine Affen No. 16 und 18 zeigten, als Abortivformen zu deuten sind, muß dahingestellt bleiben.

Aus dem bisher Angeführten erhellt bereits die Vielgestaltigkeit des klinischen Bildes der experimentellen Kinderlähmung. Leiner und v. Wiesner haben diese Vielgestaltigkeit bereits in ihrer ersten Mitteilung betont und mit schönen Beispielen belegt. In ihrer neuesten Publikation bringen sie in diese

Richtung wertvolle weitere Beobachtungen. Sie beschreiben eine atypische Form der experimentellen Affenpoliomyelitis, bei der ausgesprochene Lähmungen der Extremitäten oder anderer Muskelgruppen vermißt werden. Diese marantische Form wurde erst von der fünften Tierpassage an beobachtet.

Meine eigenen Befunde an Affen halten etwa die Mitte zwischen der typischen, zuerst von Landsteiner und Popper beschriebenen Affenpoliomyelitis und der marantischen Form Leiners und v. Wiesners. In meinen Fällen waren zwar ausgesprochene dauernde Lähmungen auch nicht festzustellen. Man muß aber dabei in Betracht ziehen, daß es überhaupt schwer ist, beim Tier Lähmungen exakt zu diagnostizieren, wenn die Tiere so matt sind, daß sie überhaupt kaum zu Bewegungen zu bringen sind, und in diesem Zustande bis zum Tode verharren. Die Beschreibung, die z. B. Römer vom Krankheitszustand seiner Affen macht, scheint mir keineswegs geeignet, als exakter Beweis für tatsächlich vorhandene Paralysen gelten zu können. Eine Parese hat in seinen Fällen sicher bestanden. Eine völlige Paralyse aber, die andere Autoren beobachten konnten, scheint mir durch seine Krankheitsbeschreibung nicht wahrscheinlich gemacht. Ich habe gerade beim genaueren Studium der Römerschen Befunde den Eindruck gehabt, daß sie am ehesten dem entsprechen, was ich selbst hier an Affen beobachtet habe.

In meinen Fällen waren stets einige Muskelgruppen besonders befallen, sei es, daß sich die Krankheit hauptsächlich in Schwäche der Vorderbeine, Hinterbeine, Nackenmuskulatur oder Blase äußerte. Lediglich von einer allgemeinen Körperschwäche, die sich ja in allen Muskelgruppen ungefähr gleichmäßig hätte äußern müssen, kann, wie aus meinen oben mitgeteilten Protokollen hervorgeht, nicht die Rede sein. Die klinischen Befunde ließen sich vielmehr zwanglos nur durch die Annahme einer Erkrankung des Zentralnervensystems, die in Paresen einzelner Muskelgruppen ihren klinischen Ausdruck fand, erklären. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß der Affe 17 im Verlauf der Krankheit die Neigung zu tonischen und klonischen Krämpfen zeigte, die aus dem Rahmen des reinen Marasmus herausfallen würden.

Das Bewußtsein war bei den von mir beobachteten Affen bis zum Tode erhalten, wie das von anderen Autoren bereits angegeben ist. Auffallend war ferner in Uebereinstimmung mit Römerschen Befunden, daß die Schwanzbewegungen in dem Stadium, in dem die Affen schon hilflos auf dem Boden lagen, noch relativ kräftig waren. Ebenfalls in Analogie zu den Beobachtungen anderer Autoren steht der hier erhobene Befund, daß die nach kurzer Inkubationszeit eintretende Affenpoliomyelitis in rapidem Fortschreiten der Krankheitssymptome zum Tode führt, während erst nach längerer Zeit einsetzende Erkrankungen meist mehrere Tage dauern, dann aber auch fast regelmäßig tödlich enden.

Die klinischen Beobachtungen, die ich in den vom Kaninchen aus angelegten Affenpassagen machen konnte, stehen somit in guter Uebereinstimmung mit den Befunden derjenigen Autoren, die direkt vom Menschen aus Affen infiziert haben. Daß ich bei meinen Affen die typische Form der experimentellen Affenpoliomyelitis mit ausgesprochenen Paralysen nicht gesehen habe, findet vermutlich darin seine Erklärung, daß das Virus, als es auf Affen verimpft wurde, bereits sieben Wochen lang im Kaninchenkörper fortgezüchtet war. Namentlich im Hinblick auf die letzte Publikation von Leiner und v. Wiesner scheint diese Erklärung die plausibelste zu sein.

Ich komme daher zu dem Schluß, daß das vielgestaltige klinische Bild, wie ich es an Affen der Passage La. beobachten konnte, sich in allen Punkten in dem Rahmen der experimentellen Affenpoliomyelitis hält.

3. Sektionsbefunde.

Mit einer Ausnahme, in der broncho-pneumonische Herde mäßigen Grades als Nebenfund festgestellt wurden, erwiesen sich die in meinen Versuchen der Infektion erlegenen resp. vorher getöteten Affen frei von anderweitigen Erkrankungen.

In keinem Falle zeigte die Impfstelle oder deren Umgebung entzündliche Erscheinungen.

In Uebereinstimmung mit den Befunden anderer Autoren waren an den inneren Organen, abgesehen von einer mehr

oder weniger stark ausgeprägten Blutfülle, pathologische Veränderungen mit bloßem Auge nicht festzustellen. Nur der Dünndarm zeigte in einem Falle leichte Entzündungserscheinungen.

Die Zerebrospinal-Flüssigkeit wurde nur in zwei Fällen rein, ohne Blutbeimengungen, gewonnen. Beide Male war sie, besonders bei dem Affen No. 25, vermehrt und leicht getrübt. Im mikroskopischen Präparate wurden zahlreiche Lymphozyten neben vereinzelt Leukozyten gesehen; Bakterien wurden nicht aufgefunden.

Die Gefäße an der Gehirnoberfläche waren stark gefüllt. Auf Durchschnitten des Gehirns und Rückenmarks traten zahlreiche Blutpunkte auf.

Der an meinen Affen erhobene Sektionsbefund deckt sich also mit den von anderen Autoren gemachten Beobachtungen.

4. Histologische Untersuchungen.

An anderer Stelle dieser Arbeit ist bereits kurz über die gemeinschaftlich mit Herrn Prof. Dr. Krause zu Bonn und Herrn Dr. Hohn (Essen) ausgeführten Untersuchungen des Zentralnervensystems unserer Passagekaninchen berichtet. Wir haben die histologische Untersuchung der von mir mit Erfolg geimpften Affen ebenfalls gemeinschaftlich durchgeführt und werden darüber im Zusammenhang mit den am Kaninchen erhobenen Befunden später eingehend berichten.

Es sei aber schon hier hervorgehoben, daß wir die als charakteristisch geltenden histologischen Veränderungen (Stase, Blutungen, diffuse und perivaskuläre Infiltrate) auch im Zentralnervensystem unserer Passagetierte nachweisen konnten. Es gelang uns ferner, an Milzschnitten einiger Affen die Beneke'schen Befunde zu bestätigen.

Damit ist die Identität der bei meinem Affen erzielten Infektionen mit der experimentellen Affenpoliomyelitis erwiesen. Damit ist ferner auch der letzte Beweis geliefert, daß wir unsere Kaninchenpassagen mit vollem Recht als Uebertragungen des Kinderlähmungsvirus gedeutet haben.

Die Natur des Virus der akuten epidemischen Kinderlähmung ist mittlerweile an verschiedenen Orten eingehender studiert worden. Soweit ich eigene Untersuchungen auf diesem Gebiete angestellt habe, will ich darüber in Kürze berichten.

1. Filtrierbarkeit: Herr Professor Dr. Lentz hat als erster in den von mir übersandten Kaninchenpassagen die Filtrierbarkeit des Virus durch Berkefeld-Filter festgestellt. Diese Befunde sind mehrfach von anderer Seite in Affenpassagen bestätigt worden. Ich selbst habe mehrfach Kaninchenpassagen mit filtriertem Material (Reichel-Filter) fortführen können. In einem Falle (Affe 17) ist es mir auch geglückt, einen Affen mit dem durch ein einwandfreies Reichel-Filter erhaltenen Filtrat tödlich zu infizieren. Da eine Weiterimpfung von diesem Affen aus gelungen ist, kann es sich nicht um eine Toxinwirkung gehandelt haben.

2. Allgemeine Resistenz: Im Verlauf der Untersuchungen war ich mehrfach gezwungen, Impfmateriel teils im Tierkörper, teils nach der Herausnahme mehrere Tage bei Zimmertemperatur oder auf Eis liegen zu lassen. In Uebereinstimmung mit den Römerschen Mitteilungen wurde der Impfeffekt dadurch nicht beeinträchtigt. Das Virus der akuten epidemischen Kinderlähmung besitzt also eine relativ große Resistenz gegen äußere Schädlichkeiten.

3. Widerstandsfähigkeit gegen Glycerin:

Die Behauptung von Flexner und Lewis, daß das Kinderlähmungsvirus glycerin-resistent sei, habe ich bisher einmal im Kaninchenversuch nachprüfen und bestätigen können.

4. Abschwächung des Virus im Tierkörper:

Aus den Untersuchungsprotokollen, die wir in unserer ersten Veröffentlichung mitteilten, ist ersichtlich, daß in den ersten Kaninchenpassagen eine Abschwächung des Virus nicht eintreten pflegt. Andererseits war aber auch eine Erhöhung der Virulenz nicht festzustellen. Meine weiteren Versuche haben mir nun gezeigt, daß im Laufe fortgesetzter Tierpassagen doch wohl mit einer Abschwächung des Virus zu rechnen ist.

Es ist mir nicht gelungen, die ersten Passagen dauernd fortzuführen. Am längsten konnte ich das Virus in der Passage Wi. mit neun Generationen und der Passage He. mit elf Gene-

rationen halten. Beide Passagen sind aber hier in Hagen nach einer Dauer von ungefähr vier Monaten eingegangen. Nur die Passage La., die seit dem 2. Oktober 1909 im Gange ist, hat sich bisher in Kaninchen und Affen fortführen lassen.

Für das Eingehen der Kaninchenpassagen sind ja sicher eine Reihe äußerer Momente verantwortlich zu machen. Zunächst lernte ich erst im Laufe der Versuche die geeigneten Kaninchenrassen kennen, und zwar eben dadurch, daß Passagen, die bisher gut gegangen waren, bei der Verwendung anderer Rassen nicht weiter gingen. Dann konnte ich auch nicht immer hinreichend junge Tiere von geringem Gewicht erhalten. Auch durch eingeschleppte Kaninchenkrankheiten habe ich manche Verluste gehabt.

Aber selbst wenn ich alle diese Punkte in Rechnung setze, kann ich mich doch des Eindrucks nicht erwehren, daß eine Abschwächung des Poliomyelitisvirus im Kaninchenkörper eintritt.

Schon unsere Vorversuche hatten uns gezeigt, daß man große Impfdosen anwenden muß, um Kaninchen mit menschlichem Kinderlähmungsmaterial zu infizieren und Weiterimpfungen auf andere Kaninchen zu erzielen. Die Notwendigkeit großer Impfdosen und die relativ zahlreichen Fehlresultate deuteten schon damals darauf hin, daß der Kaninchenkörper zwar ein brauchbarer, aber keineswegs ein optimaler Nährboden für das Poliomyelitisvirus ist.

Im weiteren Verlauf der Impfungen habe ich dann Beobachtungen gemacht, die mich eine Abschwächung des Virus im Kaninchenkörper annehmen lassen. Diese Abschwächung äußert sich in verschiedener Weise:

1. Die Impfresultate werden auch bei Verwendung geeigneten Kaninchenmaterials unsicherer. Während in den ersten Passagen fast alle Impftiere erkranken und sterben, bleibt in den höheren Passagen ein größerer Prozentsatz dauernd gesund.

2. Die Inkubationszeiten werden allmählich länger. Dies trifft auch für junge Kaninchen zu, die in den ersten Passagen ein sehr regelmäßiges Verhalten zu zeigen pflegen.

3. Bei der Fortsetzung der Passagen mehrt sich die Zahl der abortiven Fälle, bei denen als einzige Krankheitssymptome nur vorübergehende Paresen resp. allgemeine Mattigkeit und Abmagerung beobachtet werden.

4. Ein Ueberstehen der Infektion mit Ausgang in völlige Heilung wird häufiger.

Ich glaube aus diesen Beobachtungen eine Abschwächung des Poliomyelitisvirus im Kaninchenkörper schließen zu sollen.

Die beiden neuesten Publikationen von Römer und Leiner und v. Wiesner deuten darauf hin, daß beim Affen die Verhältnisse in dieser Beziehung ähnlich liegen wie beim Kaninchen.

Daß auch der Affe nur relativ empfänglich ist, war ja schon durch die erste Beobachtung von Landsteiner und Popper, denen eine Weiterimpfung von Affe zu Affe nicht gelang,argetan. Die anfänglich gänzlich negativen Versuche von Leiner und v. Wiesner (intraperitoneale Infektionsmethode), die Fehlresultate in den Versuchen von Römer, Flexner und Lewis sprachen schon deutlich in diesem Sinne.

In neuester Zeit berichten nun ungefähr gleichzeitig Leiner und v. Wiesner sowie Römer über Beobachtungen in ihren Affenpassagen, die mir auf eine Abschwächung des Kinderlähmungsvirus im Affenkörper hinzuweisen scheinen. Wie ich es in den Kaninchenpassagen beobachten konnte, so stellten auch die genannten Autoren im Verlauf der Uebertragungsversuche an Affen fest, daß sich Fehlresultate, Heilungen und abortive Fälle in den höheren Passagen mehren und daß die Inkubationszeiten eine ausgesprochene Tendenz zeigen, länger zu werden.

Leiner und v. Wiesner berichten außerdem über die wichtige Beobachtung, daß von der fünften Affenpassage an der klinische Verlauf der Infektion häufig atypisch wird (marantische Form). Auch die histologischen Veränderungen scheinen in diesen höheren Passagen keineswegs mehr so typisch zu sein wie in den ersten. Wenigstens erwähnen Leiner und v. Wiesner jetzt infiltrative Prozesse geringen Grades nur ganz nebenbei, während sie in ihrer ersten Publikation die Deutung ihrer Affenpassagen gerade auf das Vorhandensein infiltrativer Prozesse gestützt hatten.

Die von Herrn Prof. Dr. Lentz und von mir an den Affen der Passage La. erhobenen Befunde sprechen ebenfalls für eine Abschwächung des Poliomyelitisvirus im Affenkörper.

Soweit die bisherigen Beobachtungen ein Urteil zulassen, scheinen wir also leider mit einer Abschwächung des Kinderlähmungsvirus im Tierkörper (Affen und Kaninchen) rechnen zu müssen. Ob es, wie bei der Lyssa, gelingt, den Erreger dauernd im Tierkörper fortzuzüchten, erscheint vorläufig noch nicht erwiesen. Erst die Zukunft wird eine Antwort auf diese praktisch so außerordentlich wichtige Frage geben können.

Literatur. 1. Krause und Meinicke, Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 42. — 2. Meinicke, Referat in der Münchener medizinischen Wochenschrift 1910, No. 1. — 3. Lentz, Referat in der Münchener medizinischen Wochenschrift 1910, No. 1. — 4. Landsteiner und Popper, Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Bd. 2, H. 4. — 5. Landsteiner und Levaditi, Comptes rendus Soc. de biol. 1909, Bd. 67, S. 592. — 6. Flexner und Lewis, The Journal A. M. A. 1909, Novembre 13, Decembre 4, Decembre 18; 1910, Januar 1. — 7. Leiner und v. Wiesner, Wiener klinische Wochenschrift 1909, No. 49, 1910, No. 3. — 8. Römer, Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 49, 1910, No. 3.