[Bakteriologisches Institut des Staates S. Paulo (Brasilien).]

Klinisch-experimentelle Studien über die Aetiologie und Pathogenesis des gelben Fiebers.¹

Von

Dr. med. Ivo Bandi.

(Hierzu Taf. I u. II.)

Dem im Mai 1902 von der Direction der öffentlichen Gesundheitspflege von S. Paulo erhaltenen Auftrag, mich nach Rio de Janeiro zu begeben, um Material zum Studium des gelben Fiebers, in einer Zeit, in welcher die Krankheit in der föderalen Hauptstadt mit ungewöhnlicher Heftigkeit und Stärke wüthete, zu sammeln, verdanke ich die Gelegenheit zu einer grossen Anzahl von Versuchen und Forschungen, welche im Spitale zu San Sebastião in Rio de Janeiro begonnen und im bakteriologischen Institute des Staates S. Paulo vollendet wurden.

Zwei sehr wichtige Streitpunkte der Aetiologie und Pathogenesis des gelben Fiebers wählte ich zum Gegenstand meiner Untersuchungen:

1. den *Bacillus icteroides* von Sanarelli;
2. die angenommene Uebertragbarkeit der Krankheit durch besondere Mosquitos.

Die ersten sorgfältigen Controlirungsarbeiten zur Entdeckung von Sanarelli fanden in ebendiesem bakteriologischen Institute statt, und das Ergebniss dieser ersten Studien war der Specificität des *Bacillus icteroides* durchaus günstig.

¹ Officieller, an die Direction der öffentlichen Gesundheitspflege des Staates S. Paulo (Brasilien) eingereichter Bericht.

Seit jener Zeit (1897) hatte eine gewisse Anzahl Untersucher Gelegenheit, die Entdeckung von Sanarelli zu bestätigen, so dass man wohl sagen kann, dass sein *Bacillus icteroides* (mit wenigen leicht voraussichtlichen Ausnahmen) in wissenschaftlichen Kreisen als spezifisches Agens des gelben Fiebers angenommen worden ist. Nur in der letzten Zeit, in Folge der auf der Insel Cuba von einigen von Dr. Sternberg beauftragten Aerzten des nordamerikanischen Heeres angestellten Untersuchungen, schien eine Reihe kühner, an dem Menschen ausgeführter Versuche der schwierigen ätiologischen und pathogenetischen Frage des gelben Fiebers einen neuen Forschungskreis erschlossen zu haben. Das spezifische Agens des gelben Fiebers würde darnach unter den auf der untersten Stufe des Thierreiches lebenden Wesen zu suchen sein; ähnlich dem, was schon die Studien von Ross und Grassi für den Malariaparasiten bewiesen haben, würde es dem Menschen durch eine besondere Art Mosquitos, in deren Organismus das Thierchen einen Theil seiner Lebensverwandlung durchmacht, inoculirt werden.

Wenn diese letzte ätiologische Theorie des gelben Fiebers bestätigt werden sollte, würde sie die prophetische vor wenigen Jahren von Manson ausgesprochene Betrachtung bestärken:

„Die Herrschaft der Bakterien hat ihre höchste Macht erreicht, jene der Urthiere beginnt“; sie würde die Anzahl jener ansteckenden Krankheiten vermehren, bei welchen die blutsaugenden Insecten die unumgänglich nothwendigen Vermittler der Uebertragung vorstellen.

Wir können also mit Ross² sagen, dass die Entdeckung der Uebertragung verschiedener der wichtigsten tropischen Krankheiten mittels des Stiches der Mosquitos die Revolution in den Theorien der Gesundheitslehre der Tropen hervorgerufen hat.

Man kann sich aber wohl fragen, ob diese neue ätiologische Richtung betreffs des gelben Fiebers, welche sich auf die Schlussfolgerungen der Aerzte des nordamerikanischen Occupationsheeres auf Cuba stützt, in wissenschaftlichen Kreisen als bewiesene Thatsache angenommen werden soll, und ob der *Bacillus icteroides* darum unter die vielen schon vorher willkürlich als spezifisches Agens des gelben Fiebers beschriebenen Mikroben gesetzt werden soll. Die Frage ist schwieriger als irgend eine andere, und auf ihre Lösung richtete ich besonders meine Forschungen, in der Absicht, wenn möglich darein ein wenig Licht zu bringen.

Die bakteriologischen, an Gelbfieberkranken und Leichen von solchen ausgeführten Untersuchungen, welche vor allem den *Bacillus icteroides* im Auge behielten, können in einer Controlarbeit der widersprechenden, von

² R. Ross, *Mosquito Brigades and how to organise them.*

anderen Beobachtern auf dem nämlichen Gebiete erhaltenen Resultate zusammengefasst werden. Die verschiedenartigen mit den Mosquitos in Beziehung auf die neue ätiologische Theorie angestellten Versuche behandeln ein bis heute, was das Gelbfieber betrifft, unbekanntes und nicht durchforschtes Gebiet, denn von keinem Untersucher wurde irgend eine Anzahl bakteriologischer, histologisch-systematischer Forschungen über die als infectiös angenommenen Stechmücken ausgeführt, und die allerneueste ätiologische Hypothese gründete sich nur auf eine Gesamtheit theoretischer Voraussetzungen, Analogieen und Versuche, welche viele Einwendungen zulassen.

In meinem Berichte habe ich die Modalitäten meiner verschiedenartigen Versuche und Untersuchungen und die Schlussfolgerungen, welche aus ihren Ergebnissen gezogen werden können, in einer synthetischen Darlegung zusammengefasst, in der Absicht; in dieser verworrenen Aufgabe tropischer Pathologie, zu deren Lösung zu jeder Zeit sehr verschiedene und oft unwahrscheinliche Vermuthungen herangezogen wurden, einen bescheidenen Beitrag zur Ermittlung der Wahrheit zu liefern.

Unterdessen fühle ich mich verpflichtet, allen folgenden Herren meinen innigsten Dank auszudrücken: Hrn. Prof. Nuno de Andrade, Generaldirector der allgemeinen Gesundheitspflege; Hrn. Dr. Carlos Seidl, Director des Spitals in S. Sebastiano, und Hrn. Dr. Emil Gomes, Director des föderalen bakteriologischen Institutes, deren allerverbindlichster Gefälligkeit ich es verdanke, während meines Aufenthaltes in Rio de Janeiro jene Mittel zu meiner Verfügung gehabt zu haben, welche mir unentbehrlich waren, um dem mir übertragenen schwierigen Auftrage nachzukommen.

I. Bakteriologische Untersuchungen von Gelbfieberkranken und deren Leichen.

Der Bacillus icteroides von Sanarelli und die Keime der Secundärinfectionen.

Untersuchung des Bacillus icteroides. Obwohl es mir in einigen früher in San Paulo beobachteten und studirten Gelbfieberfällen gelungen war, den Bacillus icteroides aus dem Blute des Kranken und aus dem Blute und den Organen der Leiche zu isoliren, konnte ich mir die Schwierigkeiten, die ich in einer Reihe bakteriologischer und systematischer zu diesem Behufe unternommener Untersuchungen antreffen würde, nicht verbergen, da Sanarelli selbst in seiner ersten Schrift über die Aetiologie des Gelbfiebers zum Schlusse kam und als der Erste mit einer Offenheit und wissenschaftlichen Aufrichtigkeit, die ihm sehr zur

Ehre gereichen, bemerkt, dass der *Bacillus icteroides* sowohl im Blute der Gelbfieberkranken als in den Organen der Leiche nur unter Aufwand grosser Geduld und unter Ueberwindung nicht weniger Schwierigkeiten nachgewiesen werden könne.

Schon in einer anderen, ersten Schrift (1) hielt ich mich weitläufig über die technischen Schwierigkeiten auf, denen sich der Forscher in dieser Reihenfolge von Versuchen gegenübergestellt befindet und welche seiner Geschicklichkeit und Geduld eine harte Probe auferlegen.

In meinen Versuchen suchte ich, so viel es mir möglich war, jede Gelegenheit zum Irrthum zu vermeiden und mich in die günstigsten Verhältnisse zu versetzen, um meinen Zweck zu erreichen. Ungeachtet aller beobachteten Vorsichtsmaassregeln und der Anwendung der geeignetsten Technik konnte ich aber natürlich gewisse, von meinem Willen unabhängige Schwierigkeiten, von denen ich seiner Zeit sprechen werde, nicht überwinden.

Die von mir angewandten Forschungsmethoden waren die nämlichen, die ich schon in meinen früheren Versuchen anwandte. Die erhaltenen Ergebnisse sind in den hier beigegebenen Tabellen (S. 86) schematisch dargestellt.

Aus dieser Reihe von Versuchen geht hervor:

1. Bei 42 untersuchten Gelbfieberfällen wurde während des Fieberanfangsstadiums¹ das Blut fortwährend steril gefunden.

2. An achtzig während des Abfallstadiums untersuchten Fällen verschiedener Schwere fand ich den *Bacillus icteroides* von Sanarelli 17 Mal im peripherischen Blute. — 10 Mal befand er sich in reinem Zustande und die übrigen 7 Male mit anderen mikrobischen Arten zusammen: die gewöhnlichen wohlbekannten Streptokokken, Staphylokokken und coliähnliche Bacillen.

3. In achtzehn während der Agone untersuchten Fällen wurde der *Bacillus icteroides* 6 Mal im Blute gefunden, und zwar 4 Mal in reiner Cultur und die beiden anderen Male mit anderen gewöhnlichen Keimen vereint.

¹ Die Mehrzahl der im Spital von S. Sebastião zu Rio de Janeiro von mir beobachteten Gelbfieberfälle war von der classischen Art mit einem Fieberparoxismus. Die Dauer dieses Stadiums wechselte zwischen 2 und 4 Tagen. Der höchste Punkt der Fiebercurve wurde bei den meisten Fällen binnen den ersten 2 Tagen erreicht; ich bemerkte, dass bei den Fällen mit gelindem Verlaufe das Maximum der Temperatur in der Regel mit grösserer Schnelligkeit, als bei denen mit verderblichem Ausgange erreicht wird, in welch' letzteren aber die Temperaturerhöhung fast immer bedeutender ist. Dies stimmt eben mit den Beobachtungen von Foget, Jones und Manson überein. (Siehe A. Davidson, *Hygiene and Diseases of Warm Climates*. Chapt. VII. Yellow fever.)

4. Der Nachweis des ikteroidischen Bacillus im Blute und in den Organen der Leichen fiel unter 20 ausgeführten Autopsieen 12 Mal positiv aus. In dieser letzteren Versuchsreihenfolge erscheint es einleuchtend, dass der Nachweis des Bacillus icteroides desto leichter ausfällt, je weniger Zeit zwischen dem Augenblicke des Todes und dem der Leichenschau verläuft, obwohl in zwei Fällen, bei welchen die Autopsie kurz nach dem Tode ausgeführt wurde, das entnommene Versuchsmaterial sich der directen Prüfung und dem Culturversuche gegenüber als vollkommen steril erwiesen hat.

Localisirung des Virus des gelben Fiebers. Will man das Gelbfieber als eine von einem in den Blutstrom eindringenden und sich dort rasch vermehrenden Keime verursachte Krankheit betrachten, so müsste sich dieser Keim vorzugsweise während des ersten Stadiums der Krankheit im peripherischen Blute vorfinden und seine Vermehrung und sein Eindringen in den Blutstrom müssten eben mit der reactiven Fieberbewegung dieses Eindringens zusammenstimmen.

Dies ist aber beim Bacillus icteroides augenscheinlich nicht der Fall. Wir müssen aber bemerken, dass vor der Hand keine Elemente existiren, welche uns ermächtigen, diese Ansicht als unbestreitbar anzusehen. Im Gegentheil müssen wir wenigstens darauf hinweisen, dass die grosse Mehrzahl derjenigen, welche sich früher vom klinischen und anatomisch-pathologischen Gesichtspunkte aus mit dem Gelbfieber befasst haben, geneigt gewesen ist, es als den Verlauf einer raschen von bakterischen Producten verursachten Vergiftung des Organismus zu betrachten.

Wir können in dieser Hinsicht die alten Theorien der Ptomaine von Lapeirère (2) und die Toxine der toxischen Alkaloide von Le Dantec (3) erwähnen. Die Hypothese einer von bakterischen Producten herrührenden Vergiftung wird auch von Patrick Manson (4) und Davidson (5) in ihren Abhandlungen über die tropischen Krankheiten, von Cornillac (6), Saint-Vel (7), Foissac (8), Belot (9) und endlich von Bérenger-Feraud (10) in seinem Meisterwerke über das gelbe Fieber als wahrscheinlich erwähnt. Wenn man die zahlreiche vorhandene Literatur über die Aetiologie dieser Krankheit durchblättert, bemerkt man, wie die klinische Beobachtung mit der anatomisch-pathologischen übereinstimmt, und wie man in einer Zeit, in welcher die Bakteriologie ihre ersten Schritte wagte, schon den Grundstein zu einer mikrobischen Theorie des gelben Fiebers zu legen und die Localisirung des vermutheten Virus in einem Organe, wo es seine Toxine hätte bilden sollen, in Evidenz zu setzen suchte. Gewisse, schon von Anfang im Bilde der Krankheit vorherrschende Phänomene, wie das Erbrechen, das oft sehr

Bakteriologische Untersuchungen von Leichen.

Fälle	Tage zwischen der Krankheit d. Leichen-schau	U n t e r s u c h u n g s m a t e r i a l			
		Blut	Leber	Niere	Milz
1.	5	6 Std.	Bact. coli, Prot., Staph. albus	Bact. coli, Staph. aureus	Bact. coli, Staphyl. aureus
2.	6	4 Std.	Bacillus icteroides, B. coli	Bacillus icteroides	Bact. coli, Staphyl. aureus
3.	4	5 Std.	Bac. icteroides, Staph. aureus	Bacillus icteroides	Staphylococcus aureus
4.	8	7 Std.	Bact. coli	Bacterium coli	Bacterium coli
5.	3	2 1/2 Std.	—	—	—
6.	2	3 Std.	Bacillus icteroides	Bacillus icteroides	—
7.	5	6 Std.	Bact. coli	—	Staphylococcus albus
8.	7	8 Std.	Bac. icteroid., Prot. vulg.	Bac. icteroid., Prot. vulg.	Proteus vulgaris
9.	4	7 Std.	Bac. icteroid., Prot. vulg.	Proteus vulgaris	Proteus vulgaris
10.	3	2 Std.	—	—	—
11.	2	3 Std.	Bacillus icteroides	Bac. icteroid., Staphylococ.	Staphylococcus aureus
12.	6	7 Std.	Prot. vulg., Bact. coli	Bact. coli, Proteus vulgaris	Proteus vulgaris
13.	2	3 Std.	Bacillus icteroides	Bacillus icteroides	—
14.	5	8 Std.	Prot. vulg., Bact. coli	Proteus	Proteus vulgaris
15.	7	3 Std.	Bac. icteroides, Streptococ.	Bac. icteroid., Streptococcus	Bact. coli, Streptococcus
16.	4	8 Std.	Proteus, Bact. coli	Prot. vulg., Staphylococcus	Proteus vulgaris
17.	5	3 Std.	Bac. icteroid., Prot. vulg.	Bacillus icteroides	Staphylococcus albus
18.	5	4 Std.	Bac. icteroid., Staph. albus	Bac. icteroid., Streptococcus	Streptococcus
19.	6	2 Std.	Bac. icteroid., Streptococcus	Bac. icteroid., Streptococcus	Bacillus icteroides
20.	4	6 Std.	Bac. icteroid., Bact. coli	Bac. icteroid., Streptococcus	—

Bakteriologische Untersuchungen des peripheren Blutes von Gelbfieberkranken.

Stadium der Krankheit, in welchem das Blut untersucht wurde	Zahl der untersucht. Fälle	B. coli	Streptococcus	Staphylococcus aureus u. albus	Bacillus icteroides
I. Stadium					
Einfallstadium (Fieberstadium)	42.	—	—	—	—
II. Stadium					
Abfallstadium	80.	5 Mal	3 Mal	12 Mal	15 Mal
Todeskampfstadium . . .	18.	8 Mal	3 Mal	5 Mal	6 Mal

starke Gefühl von Beklemmung in der epigastrischen Region, der Durchfall u. s. w. sind genügend hinweisende Zeichen, um auf eine Anfangslocalisirung des specifischen Virus im Verdauungscanale schliessen zu lassen, wie man in der That vor den Arbeiten Sanarelli's anzunehmen pflegte.

Manche brachten auch eine hydrische Theorie des gelben Fiebers vor, ähnlich wie man es schon für den Typhus gethan hatte. Aber diese Theorie wird nicht von der praktischen Beobachtung unterstützt, vielmehr, wie Prof. Sanarelli klar bewiesen hat, ist sie in völligem Gegensatze mit der ganzen epidemischen Geschichte des gelben Fiebers.

Der anatomisch-pathologische Befund würde nach einer beträchtlichen Anzahl Beobachter diese Vermuthung vielleicht als annehmbar hinstellen. Schmidt u. A. z. B. sprechen von einem mehr oder minder stark ausgesprochenen acuten Magenkatarrh, sowie von einem anatomisch-pathologisch-specifischen Charakter des gelben Fiebers; Sternberg (12) findet, dass in gewissen Fällen eine stark hervortretende, in dem Auftreten einer ungewöhnlichen Anzahl von Leukocyten in der Submucosa sich zeigende Entzündungsreaction der Magenwand vorhanden ist, und in der That war dieser Untersucher bis zu den Studien von Sanarelli immer der Meinung, dass das Gelbfiebertvirus seinen Hauptsitz im Magen- und Darmcanal habe. Dieselben Thatsachen wurden in den verschiedenen Theilen des Darmcanals beobachtet, wo von Manchen Verletzungen der lymphatischen Gefässe beschrieben wurden.

Cornillac (13) z. B. sagt, er habe in verschiedenen Fällen die Hypertrophie der Lieberkühn'schen Drüsen gefunden und die „Peyer'schen Plaques“ manchmal mit Geschwüren versehen. Le Dantec beschreibt auch typische Verletzungen der Darmlymphgefässe. Auch die Mesenterialdrüsen wurden hypertrophisch gefunden.

Man sagt auch, dass die Leber und die Niere Sitz starker Beschädigungen wären; Babès (15) z. B. spricht von einer Form von Interstitialhepatitis

mit einer bemerklichen Verdichtung der Glisson'schen Kapsel und einem gewissen Grade von parenchymatöser Nierenentzündung, die von ihm mit der Untersuchung der Gewebe der von zwei typischen Gelbfieberfällen herrührenden Organe in Verbindung gebracht wird; er schreibt diesen Verletzungen einen gewissen pathognomonischen Werth zu. Eine mehr oder minder starke Leber- oder Nierenentzündungsreaction wird auch von Sternberg (16), Lawsai (17), Lebrede (18), Guiteras (19) und Crevaux (20) beschrieben. Letzthin deutet Durham (21) im Berichte seiner Studien über das gelbe Fieber in Parà auf einen gewissen Grad umschriebener Reaction des oberflächlichen Drüsensystems hin, den er an den Gelbfieberkranken beobachtet und den der anatomisch-pathologische Bericht in den Leichen bestätigt hätte.

Wenn man aber eine sorgfältige Prüfung der Befunde unternimmt, so muss man mit Sanarelli schliessen, dass man beim gelben Fieber in keinem Organ eine typische Localisirung wahrnehmen kann, und dass jene von manchem Beobachter beschriebenen, zweifelsohne entweder vorhergehende Verletzungen oder Vorfälle sind, welche anderen mit dem gelben Fieber zusammenwirkenden krankhaften Zuständen zugeschrieben werden müssen.

Pathognomonische Verletzungen des gelben Fiebers. Es ist wohl wahr, dass das anatomisch-pathologisch-synthetische Bild des gelben Fiebers so typisch ist, dass derjenige, welcher sich eine gewisse Kenntniss der Krankheit verschafft hat, schwerlich in der Diagnose irren kann. Schon das äussere Aussehen der Leiche bietet solch ein eigenthümliches Gepräge, ein Gepräge *sui generis* dar, welches schwerlich eine Täuschung zulässt; in der That, die Intensität der über die ganze Hautoberfläche des Körpers sich verbreitenden gelben Färbung, welche zwischen citronen- und ockergelb wechselt und sich gewöhnlich in den ersten Stunden nach dem Tode noch verstärkt, und die post mortem besonders an den abschüssigen Theilen des Körpers erscheinenden und gegen die beschriebene gelbe Färbung eigenthümlich abstechenden schwarzbläulichen Flecke sind Phänomene, welche sich bei keiner anderen Infection mit gleicher Stärke und Geschwindigkeit einstellen. Eben dasselbe kann man sagen vom charakteristischen Aussehen, welches die inneren Organe darbieten. Dieses anatomisch pathologische, von allen denen, welche diesen Gegenstand behandelt haben, schon weitläufig beschriebene Bild, rührt von einem sehr schnellen und sehr intensiven, auf den höchsten Grad getriebenen Entartungsprocess aller Organe, welcher immer in der Leber, die einer tiefgehenden Veränderung unterliegt und darum ein charakteristisches Aussehen annimmt, am stärksten hervortritt (Fettgeschwulst der Leber).

Der Nachweis dieser Thatsache könnte dazu führen, an eine Localisirung des specifischen Virus in der Leber zu denken. Aber bei denjenigen Fällen, bei welchen der Tod rasch erfolgt und die Veränderung der Leber schon sehr hervortretend ist, lässt meistens die sorgfältigste Prüfung der mit den geeignetsten Mitteln gefärbten Lebergewebeschnitte nur irgend welchen spärlichen Keim sehen, über dessen Natur man sich nicht aussprechen kann, besonders wenn die Culturprobe negativ ausfällt, wie es nicht selten der Fall ist.

Als Beispiele werde ich hier zwei der unter den zwanzig von mir im Spital zu S. Sebastião beobachteten Fälle ausgeführten Autopsien erwähnen, bei welchen der Tod am dritten Krankheitstage eingetreten war, und bei denen die an den mit den Färbungsmethoden von Gram und Nicolle behandelten Leber-, Nieren- und Milzschnitten ausgeführte bakterioskopische Untersuchung vollkommen negativ ausfiel und so das Ergebniss der Culturprüfung bestätigte.

Die Keime der Secundärinfection. Wenn die Krankheit von längerer Dauer war, kann man bei der Leichenschau eine gewisse Menge Keime in den Organen vorfinden, jedoch ist, von den Ausnahmefällen abgesehen, das Eindringen der Darmkeime im richtigen Sinne des Wortes als ein nach dem Tode eintretendes Phänomen zu betrachten. — Es ist offenbar, dass, wenn man auch in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen noch während des Lebens das Vorhandensein von Secundärinfectionskeimen im peripherischen Blute wahrnimmt, die Anzahl dieser Keime niemals gross ist; nur wenn zwischen dem Zeitpunkt des Todes und demjenigen der Autopsie eine längere Zwischenfrist vergeht, gelingt es, eine grosse Anzahl von Kleinwesen deutlich in Evidenz zu setzen. Dieser Vorfall ist ohne Zweifel einer raschen Vermehrung derselben nach dem Tode zuzuschreiben.

Bei dem gelben Fieber stellt sich das Eindringen der Secundärinfectionskeime in das Blut, besonders bei schweren Fällen, frühzeitig ein. Die Keime, welche am häufigsten vorgefunden werden, sind der Streptococcus, das Bacterium coli und der Staphylococcus (aureus und albus). Gewöhnlich findet sich nur eine einzige dieser Arten vor, aber manchmal kann man deren gleichzeitig auch zwei nachweisen.

Einfluss der Keime secundärer Infection auf den Verlauf der Krankheit. Hier stellt sich sehr natürlicher Weise die Frage dar, ob die Keime der secundären Infection einen erheblichen Einfluss auf die Bestimmung des phänomenologischen Bildes der Krankheit ausüben. Der grelle Unterschied zwischen der klinischen Symptomatologie des ersten und des zweiten Krankheitsstadiums kann auf den Gedanken kommen

lassen, dass so verschiedene Krankheitsphänomene von verschiedenen Ursachen herrühren. Finlay u. A. haben auf dieser Ansicht mit Nachdruck bestanden und schrieben der Thätigkeit der Secundärinfectionskeime die Entstehung der Krankheitserscheinungen zu, welche das zweite Stadium bestimmen. Es ist nicht irrationell zu folgern, wie Sanarelli behauptet, dass der in seinen physiologischen Kräften schon überwältigte Organismus den Einfluss der von den Secundärinfectionskeimen erzeugten Gifte erleidet. Wahrscheinlich muss in diesem Stadium, in welchem der organische Widerstand passiv ist, auch eine Einsaugung der Darmgiftproducte stattfinden, welche gewiss dazu beiträgt, den Zustand des Kranken zu verschlimmern. Manchmal beobachtete ich, dass ein nachtheiliger Einfluss gewiss seine Erklärung im Eindringen der Secundärinfectionskeime in den Organismus finden konnte; ich erinnere mich, dass bei einem Falle, bei welchem ich am vierten Tage der Krankheit aus dem peripherischen Blute einen für die Kaninchen ungemein giftigen Streptococcus absondern konnte, am sechsten Tage sich eine über den ganzen Körper verbreitete Furunculosis einstellte. Am siebenten Tage starb der Kranke. Bei der Leichenschau fand ich in allen Organen und im Blute den Streptococcus. Bei zwei anderen Fällen isolirte ich im zweiten Stadium der Krankheit und im agonischen Stadium den Streptococcus aus dem Blute; auch in diesen Fällen war er in alle Organe eingedrungen.¹

Erwähnenswerth ist der Fall, dass manchmal bei sehr schweren Krankheitsfällen, bei welchen die Keime der secundären Infection thätigen Antheil an dem Verlaufe der Krankheit zu nehmen scheinen, wie bei den erwähnten Streptokokkenfällen, man am Organismus keinen beachtenswerthen Reactionsverlauf wahrnehmen kann; die thermische Curve folgt in diesen Fällen ihrer typischen Bahn.

Betrachtungen über den specifischen Charakter des *Bacillus icteroides*. Es ist also im zweiten Stadium der Krankheit, dass man das Erscheinen des *Bacillus icteroides* im peripherischen Blute der Gelbfieberkranken wahrnimmt; das heisst, wenn der Organismus sich schon in einem Zustande deutlich herabgesetzter Unthätigkeit befindet, so dass man in diesem Stadium die Darmkeime in den Blutstrom eindringen sieht.²

¹ Bei diesen Fällen, wie bei anderen, bei welchen die Krankheit einen subacuten Verlauf hatte, nahm ich stark hervortretende Milzgeschwulst wahr. — Diese schon von La Roche, Naegeli, Lawson, Downer und Sanarelli wahrgenommene Thatsache ist ohne Zweifel den Secundärinfectionen zuzuschreiben.

² Ich muss hier bemerken, dass es mir während meiner ersten in S. Paulo ausgeführten Untersuchungen über den *Bacillus icteroides* gelang, ihn in reiner Cultur

Ausserdem findet sich auch unter solchen Verhältnissen der *Bacillus icteroides* nur in einer sehr beschränkten Anzahl Fälle vor. Diese Beobachtung und der Umstand, dass es nicht einmal stetig gelingt, den *Bacillus icteroides* aus den Organen der Leichen zu isoliren, wo er den anderen Keimen gegenüber, mit welchen er sich in zufälliger Symbiosis befindet, immer in entschieden geringerer Anzahl vorhanden ist, könnten von vornherein einen Zweifel über seinen specifischen Charakter erwecken und ihn als einen gewöhnlichen Secundärinfektionskeim betrachten lassen.

Man muss aber beachten, dass alle anderen Keime, vom *Bacterium sanguinis febris flavae* von Richardson bis zur *Peronospora lutea* von Carmona y Valle, bis zum *Cryptococcus xantogenicus* von Freire, zum *Bacillus* von Raure, zum *Hyphomyceten* von Lacerda, zum *Bacillus* von Gibier, zum *Bacillus* von Hardburg, zum *Micrococcus tetragenus* von Finlay und Delgade, für welche zu anderen Zeiten die Specificität als Erreger des gelben Fiebers angerufen wurde, einer sorgfältigen Untersuchung unterworfen, alsbald als wohlbekannte gemeine Saprophytenkeime erkannt wurden, an welchen die äussere Natur ungemein reich ist, und entschieden aus dem Bereiche der Discussion ausgeschlossen wurden, während der *Bacillus icteroides*, eine gut charakterisirte bakterische Einheit, sich nur in den Gelbfieberkranken oder in deren Leichen vorfindet und bis jetzt bei anderen Kranken oder deren Leichen, auch in Ländern, wo das Gelbfieber heimisch ist, vergeblich gesucht wurde.

Einige Untersucher sagen aber, sie hätten ihn niemals nachweisen können. Aller Wahrscheinlichkeit nach hängt aber diese Thatsache von besonderen Ursachen ab, welche die Ergebnisse der einzelnen Versuche dergestalt haben beeinflussen können, dass auch Untersucher, welchen es andere Male in einer nicht unbeträchtlichen Anzahl Fälle gelungen war, ihn vorzufinden, unter solchen Verhältnissen diesen Keim nicht mehr nachweisen konnten — Agramonte z. B., welcher während der Gelbfieberepidemie zu Santiago de Cuba im Jahre 1898 den *Bacillus icteroides* bei 33 Procent der von ihm ausgeführten Autopsieen vorfand und in von ihm als Abdominaltyphus diagnosticirten Fällen den *Bacillus*

aus dem Blute eines leichten Gelbfieberkranken am vierten Tage der Krankheit abzusondern; unter Umständen also, unter welchen man in der Regel den Uebergang der Secundärinfektionskeime in das periphere Blut nicht beobachtet. Obwohl dieser Vorfall sich mir noch zwei andere Male während meiner weiteren Studien in Rio de Janeiro dargeboten hat, muss ich dennoch bekennen, dass er nicht die Regel ist. Andererseits, wie ich später beweisen werde, liefert dies keinen hinlänglichen Beweisgrund, auf welchen man sich stützen könnte, um die Specificität des *Bacillus icteroides* zu bestreiten.

icteroides in reiner Cultur isoliren konnte, berichtet, dass es ihm später nicht gelungen sei, ihn in den im Jahre 1900 zu Habana in Gemeinschaft mit Reed und Carroll¹ unternommenen Autopsieen nachzuweisen; diese Thatsache nimmt er selbst mit übergroßem Erstaunen entgegen.

Was das Vorhandensein des Bacillus icteroides im peripherischen Blute der Gelbfieberkranken anbelangt, muss man schliessen, dass es nur einem Zufalle zugeschrieben werden kann und dass der Bacillus icteroides im Blute sich nicht sehr stark vermehrt und in nicht grosser Anzahl kreist. Gewiss kann man ihn nicht mit derselben Leichtigkeit auffinden, mit welcher man den Bacillus von Eberth im Blute der Typhuskranken vorfindet, obwohl nicht selten auch dieser Versuch misslingt und man lange Jahre hindurch das Vorhandensein des Typhusbacillus im kreisenden Blute als unwahrscheinlich angesehen hat.

An eine sehr charakteristische Localisation des Bacillus icteroides in einem beliebigen Organe kann man auch nicht denken, da man in den Gelbfieberleichen auf keine Weise typische Infectionsherde nachweisen kann, wie dies beim Typhus geschieht.

Aber andererseits müssen wir bedenken, dass wir nicht einen einzigen pathologischen Typus aufstellen können, an welchen wir krankhafte Zustände von ganz verschiedener Natur, wie dies eben unser Fall ist, anpassen und gestalten könnten. Beim Typhus z. B., einer Krankheit mit subacutem Verlaufe, ist das klinische und anatomisch-pathologische Bild von dem des Gelbfiebers, welches eine sehr acute Krankheit mit vorzüglich toxischem Typus ist, zu verschieden, um einen Vergleich, aus dem man einen logischen Schluss ziehen könnte, anstellen zu können.

Nachdem wir diese Betrachtungen vorausgeschickt haben, werden wir wohl der Verwunderung Ausdruck geben können, warum der specifische Erreger dieser Krankheit sich nicht häufig im Blute der Kranken vorfindet und es nicht leicht gelingt, ihn aus den Organen der Leiche zu isoliren?

Beim Tetanus z. B., einer anderen Krankheit mit vorzüglich toxischem Typus wie das Gelbfieber, wissen wir aus Erfahrung, welche Schwierigkeiten der Nachweis des Bacillus von Nicolaier darbietet, obwohl man direct zur Stelle gelangen kann, wo der specifische Keim in den Organismus eingedrungen ist, und wir uns also in weit besseren Untersuchungsverhältnissen als beim gelben Fieber befinden.

Obwohl ich schon beobachtet habe, dass es in der Regel leichter ist, den Bacillus icteroides aus der Leber und der Gallenblase als aus

¹ The etiology of yellow fever. Reed, Carroll, Agramonte, Lazear. *The Philadelphia Medical Journal*. 2. October 1900.

den anderen Organen abzusondern, kann man dennoch nicht bestimmt sagen, dass eine Localisirung desselben in der Leber augenscheinlicher sei als in der Niere oder in der Milz.

Man muss aber beachten, dass eben die Leber das Organ ist, welches früher als die anderen Phänomene tiefgreifender Degeneration darbietet. Es ist eben diese energische nekrobiotische, vom rasch in den Blutstrom eindringenden Gifte herrührende Wirkung, welche der Krankheit ein ganz eigenthümliches Gepräge aufdrückt. Dieser Zellenvernichtungsprocess kann auch im Blute und im Allgemeinen bei den tödtlichen Fällen in einem frühzeitigen Stadium der Krankheit nachgewiesen werden. Obwohl viele Forscher das Dasein einer vollständigen Zerrüttung der histologischen Elemente des Blutes auch im voragonischen Stadium geleugnet haben, kann man in den mit dem Blute der sehr Schwerkranken hergestellten Präparaten schon im ersten Stadium neben einer oft grossen Anzahl von Leukocyten mit pseudo-eosinophilen Körnchen reichliche freie und intracelluläre Conglomerate wahrnehmen; die rothen Blutkugeln bieten bei besonders schweren Fällen schon im zweiten Stadium Entartungen dar, welche bei gewissen Blutarmuthsformen vorkommen, wie die Neigung, sich in kugelförmigen Zusammenballungen verschiedener Grösse zu ordnen, der Verlust der Farbe und die Entleerung des Protoplasma.

Bei gewissen, von starkem Blutverluste charakterisirten Fällen bietet manchmal die mit Eosin und Methylenblau erhaltene Färbung der Blutpräparate die polychromische Entartung nach Gabritchewsky dar.

So erklärt die rasche und starke Ausartung der Gefässwände die oft grossartige Hämophylie, welche eines der Merkmale des Gelbfiebers ist.

Diesen hervortretenden Rückwirkungsprocess des Zellenprotoplasma, welcher bei keiner anderen acuten Fieberkrankheit sich so rasch einstellt, noch eine solche Stärke erreicht, kann kein anderer pathogener Keim, mit Ausnahme des *Bacillus icteroides*, in den Versuchsthiere wieder hervorbringen.

Bakterioagglutinine im Blute der Gelbfieberkranken. Da ich ein reiches Material für meine Studien zur Verfügung hatte, hatte ich Musse, meine in S. Paulo unternommenen Forschungen über das Verklebungsvermögen des Blutes der Gelbfieberkranken dem *Bacillus icteroides* gegenüber fortsetzen zu können und sie auf eine grosse Anzahl Fälle auszudehnen.

Das in dieser Reihe von Versuchen erhaltene Resultat bestätigt vollkommen, was ich schon in meiner früheren Schrift geäussert hatte. Das Blut der Gelbfieberkranken und der von der Krankheit Genesenden

hat im Allgemeinen auf den *Bacillus icteroides* kein starkes Verklebungsvermögen. Ich bemerkte auch das beharrliche Zusammenfallen zwischen einem gewissen Agglutinationsvermögen des Blutes und dem Vorhandensein des Gallenikterus. In solchen Fällen aber darf man dieses Verklebungsvermögen nicht den specifischen bakteriischen Agglutininen zuschreiben, sondern den im Blute herumlaufenden Gallensäuren, welche bekanntlich eine allgemeine Agglutinationskraft auf die Bakterien ausüben. Wie ich schon ein anderes Mal hervorgehoben habe, steht dieser Mangel an specifischen Bakterioagglutininen im Zusammenhange mit der besonderen Natur der Krankheit. Bekanntlich beobachtet man dasselbe Phänomen auch für den Tetanus und für die Diphtheritis.

Impfung der Versuchsthiere mit infectiösem Material (Blut und Organfragmente). Die spärliche Anzahl des *Bacillus icteroides* im Blute und in den Organen der Gelbfieberkranken erklärt auch die negativen Ergebnisse, welche ich immer bei den mit verhältnissmässig beträchtlich grossem Quantum von defibrinirtem Blute oder Stücken von Organen (Leber, Niere, Milz) an Thieren verschiedener Art (Ziege, Affe, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen) unternommenen Impfungen im Innern des Bauchfelles, der Adern und unter der Haut erhalten habe. Die negativen Ergebnisse dieser Versuche würden auf den Gedanken bringen, dass auch die Menge der im Blute und in den Organen der Gelbfieberkranken und deren Leichen vorhandenen Toxine karg sei. Man muss andererseits bemerken, dass, obwohl Cornillac (22) vorausverkündende Seuchen verschiedenartiger Thiere (Katzen, Hunde, Hühner) am Borde von Schiffen, auf welchen sich später das gelbe Fieber in epidemischer Form entwickelte, beschrieb, und Corre (23) behauptete, dass in Epidemiezeiten der grösste Theil der Hausthiere unzweifelhafte Symptome der gemeinschaftlichen Infection darbiete, diese Thatsachen vom grössten Theile der Beobachter nicht bestätigt werden; hier in Brasilien wurden diese Erscheinungen, welche wohl anders ausgelegt werden müssen, niemals beobachtet.

Man muss also voraussetzen, dass alle Hausthiere eine deutliche Widerstandsfähigkeit gegen das Gift besitzen, welches nur in verhältnissmässig grosser Quantität auf gewisse Hausthierarten wirkt. Ich kann mich ferner erinnern, aus den an sonst gegen das Pestgift sehr empfindlichen Thieren (Meerschweinchen und Kaninchen) ausgeführten Impfungen einer grossen Quantität von aus Pestschwerkranke gezogenem Blute, immer negative Ergebnisse erhalten zu haben; daraus muss man also schliessen, dass in einer grossen Anzahl Fälle eine Neutralisation der in den Kreislauf gebrachten Toxine besteht, oder dass die von einem

Keime in einem gewissen Organismus verarbeiteten Gifte auf einen Organismus verschiedener Art nicht mit derselben Thätigkeit wirken oder zu sehr verdünnt werden.

Schlussfolgerungen. Aus allen oben dargelegten Versuchen und Beobachtungen kann man folgende Schlüsse ziehen:

1. Die in den gewöhnlichen Nährsubstraten mit von im Fieberstadium (Eindringungsstadium) sich befindenden Gelbfieberkranken herrührendem Blute vorgenommenen Culturen fallen gewöhnlich steril aus.

2. Im zweiten Stadium der Krankheit (Verminderungsstadium) kann man im Blute der Gelbfieberkranken das Vorhandensein von Keimen verschiedener Art wahrnehmen.

3. Der *Bacillus icteroides* stellt sich im Blute der Gelbfieberkranken während des zweiten Stadiums der Krankheit ein.

4. Der Nachweis des *Bacillus icteroides* im peripherischen Blute der Kranken, sei es während des zweiten oder während des agonischen Stadiums, fällt nicht in allen Fällen positiv aus.

5. Der Nachweis des *Bacillus icteroides* in den Organen der Leiche giebt keine gleichmässigen Resultate. Wenn es gelingt, ihn zu isoliren, zeigt er sich nicht in grosser Menge. Es ist leichter, den *Bacillus icteroides* aus der Leber als aus den anderen Organen abzusondern, obwohl die sorgfältigste histologische Prüfung in diesem Organe keine wahren Infectionsherde mehr als in den anderen nachweist.

6. Von allen Keimen, welche aus dem Gelbfieberkranken oder aus seiner Leiche abgesondert werden können, ist nur der einzige *Bacillus icteroides* dem Gelbfieber eigen, er findet sich bei keiner anderen Krankheit vor; ausserdem ist er allein fähig, auch in den Versuchsthieren ein Gift zu erzeugen, welches rasch auf das Zellenprotoplasma überhaupt und auf die Leberzelle insbesondere wirkt, um einen Steatoseprocess höchsten Grades hervorzurufen, wie man ihn im spontanen Gelbfieber des Menschen beobachtet.

Im Allgemeinen sind dies die nämlichen Schlussfolgerungen, welche ich in meiner ersten Schrift, betreffend die von mir in San Paulo beobachteten und studirten Gelbfieberfälle, gezogen hatte. Auf diesen meinen Folgerungen bestehe ich nachdrücklich in der Meinung, dass die ungeheuer verschiedenartigen Schwierigkeiten, welchen man beim Nachweis des *Bacillus icteroides* begegnet, und welche schon von Sanarelli selbst klar hervorgehoben und erklärt wurden und zum grossen Theile mit der besonderen Natur der Krankheit verflochten sind, keinen gewichtigen Grund abgeben, um an der Specificität des *Bacillus icteroides*

zu zweifeln, welcher eine Gesamtheit von Eigenschaften darbietet, die ihn zu einer specifischen, gut umgrenzten bakterischen Einheit ausbilden, die nur, ausschliesslich, im gelben Fieber angetroffen wird, und also als die einzige und directe Ursache der Krankheit angesehen werden muss.

II. Bakteriologische und histologische an mit dem Blute von Gelbfieberkranken ernährten Mosquitos ausgeführte Untersuchungen.

Als ich mich anschickte, diese Reihe von sehr genauen und sehr zarten Versuchen zu unternehmen, nahm ich mir vor, folgende Arbeitseinteilung zu befolgen:

1. Einfangen von Mosquitos in den Sälen der Gelbfieberkranken und womöglich in den inficirten Wohnungen.
2. Sammlung und Aufziehung von Mosquitoeiern und deren Larven.
3. Auflegung der aus den Larven aufgezogenen Mosquitos auf Gelbfieberkranke in verschiedenen Stadien der Krankheit.
4. Mit Mosquitos verschiedener Herkunft auszuführende vergleichende, mikroskopische, histologische, bakteriologische Untersuchungen.

Die zwei in Rio de Janeiro vorherrschenden Arten von Hausmosquitos sind: die *Culex fatigans* (Wiedemann) und die geringelte *Stegomyia* (Fabricius) oder *Culex taeniatus* (Wiedemann). Mit diesen zwei Arten allein führte ich fast alle meine Versuche aus.

Sammlung und Aufziehung von Eiern und Larven von Mosquitos. Eier und Larven beider Arten gingen mir nicht aus, theils weil ich sie von verschiedenen Oertlichkeiten her erhielt, theils weil in meinem Arbeitszimmer im Spital von S. Sebastião zu Rio de Janeiro in einem Gefässe mit wenigem Seifenwasser, die Mosquitos, welche in den Krankensälen, an welche mein Zimmer grenzte, ungemein zahlreich waren, ihre Eier in grosser Anzahl ablegten, wodurch sich eine Selbstzucht entwickelte.

Es ist schon von mehreren Zoologen, darunter von Ficalbi (24) beobachtet worden, dass die Hausstechmücken (Gelsen, Schnacken) nicht nur nicht zaudern, ihre Eier in kleine Wasseransammlungen abzulegen, sondern auch gar keinen Unterschied machen, ob diese kleinen Wasseransammlungen rein oder unrein sind. (Daher stammt die Benennung „*zanzare foveali*“¹, die Ficalbi einigen Arten dieser Mücken beilegte.)

Ich hatte Gelegenheit, die starke Vorliebe dieser zwei Arten Hausmosquitos für organische, auch verwesende Stoffe enthaltendes Wasser zu

¹ Vom Lateinischen „*fovea*“: Graben, Grube, also Grabenstechmücken“. O. N.

bemerken; in der That, da ich eigens zwei Gefässe stehen liess, welche Wasser mit von Gelbfieberkranken herrührenden Excrementen und Organstücken enthielten, konnte ich beobachten, dass die Weibchen des *Culex fatigans* und der geringelten *Stegomyia* lieber ihre Eier in dieselben ablegten als in einem Gefässe mit reinem Wasser.

Es ist eine schon aus den Beobachtungen verschiedener Zoologen bekannte Thatsache, dass die Stechmücken (Culiciden) der Gattung *Culex* ungefähr 14 Tage nach ihrer vollkommenen Entwicklung ihre Eier gruppenweise zu 200 bis 300 an der Zahl ablegen, welche dann einen kleinen Klumpen abgeben und auf dem Wasser gleich „einem kleinen Nachen“ schwimmen, wie sich Grassi ausdrückt.

Ficalbi hat beobachtet, dass 2 bis 3 Tage nach der Eierlegung die Larven zum Vorschein kommen, welche nach anderen 9 bis 10 Tagen sich in die Puppen verwandeln, aus welchen nach einer Frist von 2 bis 3 Tagen die vollkommenen Insecten zum Vorschein kommen.

Nach Ficalbi kann man in der Gattung *Culex* die vollständige Verwandlung vom Ei bis zum vollkommenen Insect in 13 bis 17 Tagen beobachten. Man kann sagen, dass dies die Regel sei mit mancher kleinen Ausnahme, welche von den Temperaturverhältnissen abhängt.

Die Fortpflanzungsfähigkeit dieser Zweiflügler ist geradezu fabelhaft. Um sich davon einen Begriff zu machen, wollen wir nur erwähnen, dass Ficalbi, in der Voraussetzung, dass in der guten Jahreszeit, d. h. vom April bis zum September (183 Tage), 4 bis 5 Generationen Mücken entstehen können und dass jedes Weibchen durchschnittlich 200 Eier legt, aus welchen Männchen und Weibchen in gleicher Anzahl auskommen, ausgerechnet hat, dass man von jeder Stammücke in der 5. Generation 20 Milliarden Mücken erhalten kann; wenn man nun bedenkt, dass man in den intertropischen Landstrichen für dieses ausserordentliche Fortpflanzungsvermögen keine Unterbrechungsperioden hat, oder wenigstens dass sie viel kürzer sind als in den gemässigten Zonen, wird man einsehen, wie die ausserordentliche Vermehrung dieser ungemein lästigen Zweiflügler überaus gut gesichert ist, ungeachtet, dass verschiedenartiger Ursachen wegen eine sehr grosse Anzahl von Eiern zu Grunde geht.

Technik, um die Mosquitos mit dem Blute der Gelbfieberkranken anzustecken. Die Technik, welche ich anwandte, um die Mosquitos mit dem Blute der Gelbfieberkranken zu ernähren, war folgende: Vor Allem wurden die vollkommenen Insecten, sobald sie entpuppt sind und sich im Litzensacke über dem Glase, welches die Larven enthält, befinden, herausgenommen, um die Männchen von den Weibchen abzusondern. Nur diese letzteren dienen zu den Experimenten. Be-

merkenwerth ist der Umstand, dass einige Zoologen (Ficalbi z. B.) behaupten, dass das Männchen der geringelten *Stegomyia* Blut sauge. Ich hatte Gelegenheit, mich zu überzeugen, dass es, wie übrigens die Mehrzahl der Männchen der Culiciden, nur von Pflanzenstoffen lebt; und in der That konnte ich nicht nur niemals ein Männchen der geringelten *Stegomyia* den Menschen überfallen sehen, sondern ich konnte es nicht einmal dahin bringen, dass irgend eines von diesen Thieren in Gefangenschaft das Blut desselben saugte, nachdem es mehrere Tage hindurch nahrungslos geblieben war. Die neuen Weibchen wurden in Schachteln gelegt, welche auf einer Seite mit einem Drahtnetz versehen sind, und wurden für einen oder zwei Tage hindurch mittels vorher in Wasser, worin Honig aufgelöst wurde, getauchten Schwammstücken oder mit Dattelfleisch ernährt; die Nahrung ward durch Streifen von Heftpflaster gegen das Netz gehalten: dies um zu erreichen, dass die verschiedenen Stücke des Stechrüssels des Insectes sich zu einem verstärken und so mit Leichtigkeit in die Haut des Patienten eindringen können.

Es ist angezeigt, die Nahrung ungefähr 24 Stunden vor dem Experimente zu entziehen, sei es, um die Gefrässigkeit des Insectes zu vergrössern, sei es, damit es im Augenblicke des Versuches einen vollkommen leeren Magen hat. Um die Stechmücken auf den Menschen anzulegen, giebt man sie vereinzelt in besondere Glasröhren, welche an einem Ende mit einem feinen Drahtnetz geschlossen sind, am anderen Ende aber einen Wattestopfen haben; im Augenblicke des Versuches wird die Röhre auf der Seite des Drahtnetzes auf die Haut des Patienten gelegt und dann der Wattestopfen hinuntergedrückt. Auf diese Weise verhindert man, dass die Mücke entflieht, und da man den Raum verkleinert, in welchem sie eingeschlossen ist, bringt man sie mit grösserer Leichtigkeit dazu, sich zu entschliessen, das Blut durch die Oeffnungen des dichten Gitters zu saugen.

Diese Technik ist wirklich ausserordentlich praktisch und giebt vorzügliche Resultate. Die vorher mit Blut ernährten Mücken können lange ohne andere Nahrung fortleben, als ein wenig in Wasser aufgelöstem Honig oder etwas Bananen- oder Dattelfleisch. In gewissen Fällen konnte ich einige Exemplare der geringelten *Stegomyia* mehr als 2 Monate lang erhalten, indem ich ihnen nur Zuckerwasser verabreichte.

Einige Beobachtungen über die Gewohnheiten der ausgewachsenen Mücken (Art geringelte *Stegomyia*). Die geringelte *Stegomyia* ist eine der in der Gefangenschaft ausdauerndsten Stechmücken; überaus blutgierig bringt man sie leicht dazu, den Menschen und auch die Versuchsthiere zu stechen. Nicht das nämliche geschieht mit dem

Culex fatigans, besonders wenn man die Vorsicht versäumt, ihn in fast völliger Dunkelheit zu halten. Was die Vorliebe der Stechmücken für farbige Menschen betrifft, so konnte ich mir keinen genauen Begriff davon machen. Ich konnte aber mehrere Male beobachten, dass Mücken, welche es verschmäht hatten, einen Neger oder einen Mulatten anzugreifen, unmittelbar darauf auf Weisse aufgelegt, gierig deren Blut saugten.

Ob dies in der Regel geschieht oder ob ich mich einfach einer Ausnahme gegenüber befunden hatte, konnte ich nicht ergründen; in jedem Falle erwähne ich diese Thatsache, weil sie der Beobachtung Anderer widerspricht. Noch jüngst z. B. erwähnt ein Arzt der französischen Marine, Joly (25), in einer Schrift über die Gewohnheiten der Stechmücken den Fall, dass an den afrikanischen Küstenstrichen mit Vorliebe die Eingeborenen mehr als die Europäer von den Stechmücken belästigt werden. Dies würde mit der Volkskenntniss in Beziehung stehen, dass die Mücken es vorziehen, sich auf die dunklen Gegenstände niederzulassen statt auf die hellen; ich konnte diese Thatsache sich für die geringelte *Stegomyia* bewähren sehen, wie auch von Theobald (26) bemerkt wird.

Ein bestrittener Punkt betreffend die Gewohnheiten der Culiden, der beweist, wie viel auch für ein und dieselbe Art die Gewohnheiten nach den Umständen, von welchen gewiss derjenige des verschiedenen Landstriches nicht der letzte ist, wechseln können, ist der, welcher sich auf die Tageszeit, in welcher sie den Menschen zu überfallen pflegen, bezieht. Was die geringelte *Stegomyia* betrifft, so behauptet Ficalbi, dass sie vorzugsweise eine Tagmücke ist, und dass sie den Menschen bei vollem Tage belästigt; St. George Gray (von Theobald erwähnt) sagt, dass sie den Menschen mehr in den ersten Nachmittagsstunden überfällt, zwischen eins bis vier Uhr. Lutz (von Theobald erwähnt) nennt die geringelte *Stegomyia* die gefleckte Tagstechmücke (*Spotted day mosquito*); sie würde jedoch den Menschen lieber in den Morgenstunden, bei Tagesanbruch, und in den Abendstunden, bei Sonnenuntergang, angreifen. Nach dem, was Ribas beobachtete, sticht sie ohne Unterschied bei Tage und bei Nacht. Durham (28) sagt, dass in Parà die geringelte *Stegomyia* ausschliesslich Tagmücke ist. Meinerseits habe ich wahrgenommen, dass die Behauptung Ficalbis richtig ist und in meinem Arbeitszimmer im Spitale des Heiligen Sebastian wurde ich bei hellem Tage mit besonderer Zudringlichkeit von Individuen der Art der geringelten *Stegomyia* belästigt.

Wir müssen also schliessen, dass wir diesen Gegenstand nicht endgültig entscheiden können und wahrscheinlich, sei es für die geringelte *Stegomyia*, sei er für den *Culex fatigans*, ebenso wie aller Wahrscheinlichkeit nach für die anderen Arten von Culiciden, tritt

das Gesetz der Anpassung in's Spiel, welches die Aenderung ihrer Gewohnheiten nach den verschiedenen von ihnen bewohnten Landstrichen bestimmt.

Eine andere bemerkenswerthe Thatsache, welche ich während des Verlaufes meiner Versuche Gelegenheit hatte wahrzunehmen, war die, dass einige gefangene Mückenweibchen, in Gefangenschaft auch zweimal ihre Eier legten, ohne dass sie, wenigstens das zweite Mal, sich mit Blut ernährt hätten; die Regel, welche von verschiedenen Beobachtern aufgestellt wurde, dass eine einzige Befruchtung für verschiedene Legungen genügend sei, während jeder Legung eine neue Blutversorgung vorangehen müsse, wäre also nicht ohne Ausnahme.

Technik für die bakteriologischen und histologischen Untersuchungen der Mosquitos. Die Mosquitos, die von den Larven gezogen und nach der oben beschriebenen Methode präparirt wurden, waren 200 an der Zahl. Einige wurden in frischem Zustande und zu verschiedenen Zeiten secirt und ihre Verdauungsorgane sowie Speicheldrüsen äusserst genau untersucht; andere wurden geopfert und in Paraffin eingeschlossen; noch andere endlich dienten dazu, um Culturen auf den verschiedenen Nährsubstraten vorzunehmen, oder wurden in einer physiologischen Chlornatriumnormallösung emulgiert und auf subcutanem Wege und intravenös wurden Kaninchen damit geimpft. Mehr als dreihundert in den Sälen der Gelbfieberkranken eingefangene Exemplare der geringelten *Stegomyia* und des *Culex fatigans* dienten ebenfalls zu einer anderen Reihe ähnlicher Versuche. Die Sectionsuntersuchung der Mücken in frischem Zustande, ihre Fixirung und Einschliessung und die darauf folgende Behandlung der zu prüfenden Schnitte sind etwas schwierige Operationen, welche eine gewisse Praxis erfordern.

Ich halte es für nützlich, wenn ich hier kurz die systematischen Methoden wiedergebe, welche in den zwei verschiedenen Untersuchungsweisen zu befolgen sind, indem ich die Technik angebe, welche ich praktischerweise als die geeignetste gefunden habe, um befriedigende Resultate zu erhalten.

Untersuchung der secirten Mosquitos in frischem Zustande und Absonderung der Speicheldrüsen. Nachdem die Mücke mit Chloroform getödtet worden ist und man ihr die Flügel und die Gliedmaassen abgeschnitten hat, wird sie auf ein Deckglas gelegt, welches zuvor mit einem Tropfen physiologischer Chlornatriumnormallösung benetzt worden ist; mit einer wagrecht gehaltenen Seciradel drückt man leicht auf die Mitte des Bruststückes der Mücke, um diese festzuhalten und mit einer anderen, auf dem Kopfgelenke gehaltenen Nadel zieht man leicht nach oben, ohne jedoch den Kopf vollkommen vom Rumpfe zu trennen,

um zu verhüten, dass die Speicheldrüsen sich in den Kopf zurückziehen, in welchem Falle es später wohl schwerlich gelingen würde, sie abzusondern. Um dieser Widerwärtigkeit vorzubeugen, drückt man alsdann leicht mit einer Nadel auf die Mitte des Kopfes, während man mit einer anderen Nadel, nachdem der Rumpf beseitigt worden ist, die Speicheldrüsen vollständig herausnimmt, weil sie wegen des leichten Druckes auf dem Kopfe am unteren Teile desselben herauskommen. Wenn man diese Methode anwendet, gelingt es mit ein wenig Uebung leicht und rasch, die Speicheldrüsen abzusondern, ohne dass es im mindesten nothwendig wäre, sich der Lupe zu bedienen.

Absonderung der Verdauungsorgane der Mosquitos. Die Technik, welche zur Absonderung des Verdauungsapparates anzuwenden ist, ist folgende: Man hält die Mücke auf dem Glasplättchen fest, indem man am unteren Teile des Bruststückes mit einer Secirnadel einen leichten Druck ausübt, während man mit einer anderen Nadel leicht nach unten, an der Stelle des vorletzten Bauchringes zieht. Nachdem der Magen so etwas nach unten gezogen worden ist, befreit man die Malpighi'schen Canälchen und den letzten Theil des Darmkanals von den Geschlechtstheilen; wenn der Bauch vollkommen vom Bruststücke getrennt ist, zieht man mit einer wagrecht gehaltenen Nadel behutsam den Magen nach unten, während man mit einer anderen Nadel den Bauch festhält; so wird man den Verdauungsapparat vollkommen frei bekommen, von dem in der Höhe der Speiseröhre abgeschnittenen Vordertheile des Darmes, bis zur Ampulle des Mastdarmes, den Magen und die fünf Malpighi'schen Canälchen mit inbegriffen. Nun kann man zur Untersuchung der Speicheldrüsen und des Verdauungsapparates schreiten, indem man auf dem Glase einen Tropfen Glycerin ausstreicht. Man erhält gute, zum Aufbewahren bestimmte Präparate, indem man die secirten Stücke fünf Minuten lang den Osmiumsäuredämpfen aussetzt, sie dann mit Pikrokarmin färbt, in Glycerin einschliesst und indem man endlich die Ränder des Glasplättchens mit gewöhnlichem Lack zuschliesst. Um farbige Präparate zur Untersuchung von Keimen jedweder Art in Stand zu setzen, ist es rathsam, eine kleine Deckplatte auf derjenigen, auf welcher sich die secirten Organe der Mücke befinden, gleiten zu lassen (Abstrichpräparate); man erhält so jedes Mal zwei Präparate, welche sich von selbst trocknen lassen und dann fixirt werden, indem man sie in eine gleichtheilige Mischung von Alkohol und Aether taucht: man kann alsdann die Präparate einfach färben oder nach den Methoden von Gram oder von Romanowsky oder von Laveran. Man kann auch die Verdauungsorgane in Paraffin einschliessen, nachdem sie zehn Minuten oder eine Viertelstunde lang in die Essigwasserlösung von Sublimat nach Mayer gehalten worden sind.

Fixirung und Einbettung ganzer Mücken. Die stärkste Widerwärtigkeit, welche sich der Fixirung des ganzen Insectes widersetzt, ist der Umstand, dass die chitinischen Häute, welche das Insect umwickeln, das Eindringen der Fixirflüssigkeiten in das Innere der Organe verhindern. Um diese Schwierigkeit zu beseitigen, habe ich die Methode von Grassi mit Nutzen angewandt, welche darin besteht, dass man auf die Mücke eine heisse Wassersublimatlösung giesst (und dazu kann auch die Essigwasserlösung von Sublimat nach Mayer verwendet werden); bevor die Flüssigkeit erkaltet, theilt man die Mücke in zwei oder drei Stücke, die später erhärtet und in Paraffin eingebettet werden. Wenn man aber das ganze Insect einbetten will, um dann Serienschritte auszuführen, ist es nothwendig, zu anderen Mitteln zu greifen. Um diesen Zweck zu erreichen, habe ich folgendes Verfahren sehr nützlich gefunden.

Dechitinirung der Mosquitos mit der Flüssigkeit nach Labarraque oder mit Wasser nach Javel. Um zu diesem Resultate zu gelangen, ist es genügend, die Mücken zwanzig Minuten oder eine halbe Stunde lang in einer dieser Flüssigkeiten einer Temperatur von beiläufig 55° auszusetzen. Man muss aber wohl darauf achten, diese Operation nicht zu lange hinauszuziehen, sonst bösst man sehr leicht alles ein. Man nimmt dann das Insect aus der Dechitinirflüssigkeit heraus, wäscht es mit Wasser und giebt es alsdann in die Flüssigkeit nach Mayer, wo man es zwei oder drei Stunden lang lässt; alsdann zieht man es heraus, wäscht es sorgsam mit laufendem Wasser vier oder fünf Stunden hindurch und giebt es alsdann in die Alkoholserie (Jodate), zehn oder zwölf Stunden im Ganzen; man setzt es dann in Chloroform und bettet es nach der bekannten Methode in Paraffin ein. Für die Färbung und folgende Behandlung der Sectionen kann eine Methode nach Mayer dienen: d. h. man klebt das Insect mit glycerinirtem Albumin auf das Glasplättchen. Es ist aber unzweifelhaft, dass man mit der Methode von Obregia (29) weit bessere Serienschritte erhält.

Die Technik dieser Methode ist folgende. Die in Paraffin eingeschlossenen Schritte werden auf ein Deckglasplättchen gelegt, welches mit einer dünnen Schicht einer hydroalkoholischen Lösung von Zucker und Dextrin bestrichen worden ist. Die Lösung wird zubereitet wie folgt:

Weisser, kändirter Zucker . .	150 grm
Destillirtes Wasser	150 „
Gelbes Dextrin	50 „
Achtziggradiger Alkohol . . .	100 „

Das so zubereitete Glasplättchen wird auf ein Marienbad oder auf einen kleinen Ofen bei einer Temperatur von 38 bis 40° gelegt, bis die

Dextrinzuckerlösung trocken und hart geworden ist. Man giebt alsdann das Glas in Xylol, um das Paraffin daraus zu entfernen und endlich in absoluten Alkohol. Man nimmt hierauf das Glas aus dem absoluten Alkohol heraus und giesst auf die Schnitte eine Lösung von Photoxylin oder Celloidin folgender Zusammensetzung:

Photoxylin oder Celloidin . . .	10 ^{grm}
Absoluter Alkohol	100 „
Schwefeläther	100 „

Man muss darauf achten, das Glasplättchen dergestalt schief zu halten, dass sich das Photoxylin in einer dünnen Schicht darauf verdichtet; man lässt alsdann das Plättchen so lange der Luft ausgesetzt, bis der Aether vollkommen verdunstet ist, und hierauf taucht man es in ein Gefäss mit Wasser, wo sich die Schicht Photoxylin ablöst, die Schnitte mit sich fortnehmend.

Nach der Methode von Obregia werden die Schnitte, nachdem sie gefärbt worden sind, wieder auf's Glasplättchen gestellt, wo ihnen das Wasser entzogen wird und sie geklärt werden.

In diesem letzten Theile der Verfahrensmethode von Obregia habe ich die Widerwärtigkeit wahrgenommen, dass jedes Klärmittel (verschiedene Essenzen, Chloralium, phenycirtes Xylol u. s. w.) mehr oder weniger auch das Celloidin löst, wodurch die sehr zarten Schnitte, welche auf dem Glasplättchen nicht festsitzen, ihren Halt verlieren und zum grossen Theile verderben. Dieser Widerwärtigkeit habe ich wie folgt abzuhelpen gesucht: Die gefärbten und gewaschenen Schnitte werden wieder auf das Plättchen gebracht, wozu man sich des Albumins nach Mayer bedient. Das Verfahren ist sehr leicht, wenn man die Vorsicht beobachtet, das Photoxylinhäutchen einfach trocknen zu lassen, ehe man es auf das Glasplättchen legt, oder sogleich mit Löschpapier das von den Schnitten auf das Glas, worauf schon das glycerinirte Albumin gestrichen worden ist, gebrachte Wasser aufsaugen lässt und leicht mit dem Finger auf die Schnitte drückt, um sie sodann in absoluten Alkohol zu tauchen und so das Gerinnen des Albumins hervorzubringen und folglich Weise die Fixirung der Schnitte auf der Platte, während das Photoxylin oder das Celloidin, welches unter dem Einflusse des Alkohols schon weich geworden ist, später vom Klärmittel vollständig aufgelöst wird. Mit dieser leichten Abänderung der Methode von Obregia hat man den doppelten Vortheil, jede beliebige Färbungsmethode anwenden zu können, da das Celloidin, welches von einigen Farbstoffen sehr stark gefärbt wird, zuletzt vom Präparate vollkommen entfernt wird — und dann sicher zu sein, dass die zartesten Schnitte vollkommen unversehrt bleiben.

Resultate histologischer und bakteriologischer Untersuchungen an als infectiös angenommenen Mosquitos. Die Ergebnisse der verschiedenen Versuche und Untersuchungen, welche mit den Mücken ausgeführt wurden, waren folgende:

Die histologische Untersuchung der aus den Larven aufgezogenen Mücken, welche mit dem Blute der in den verschiedenen Stadien des Gelbfiebers sich befindenden Kranken ernährt wurden, zeigte in keinem Falle eine bemerkenswerthe Veränderung. Dasselbe kann man von den in den Krankensälen und an anderen inficirten Orten eingefangenen Mosquitos sagen. Die geeignetsten Färbungsmethoden geben kein Vorhandensein irgend eines Protozoon, weder in den Speicheldrüsen, noch im Verdauungsapparate der zu untersuchenden Stechmücken kund. Die bakteriologischen und bakterioskopischen Untersuchungen wiesen folgende Ergebnisse auf.

Die bakterioskopische und bakteriologische Untersuchung der inneren Organe, der Speicheldrüsen und des Verdauungsapparates der aus den Larven gezüchteten Stechmücken fiel manchmal negativ aus, manchmal wies sie das Vorhandensein irgend welchen gewöhnlichen Keimes nach, im Allgemeinen Staphylokokken, Proteusarten und Kolibacillen. Oft gelang es mir, Blastomyceten im Darmcanale und im Magen¹ aufzufinden; dies steht offenbar mit der Art der für die in Gefangenschaft gehaltenen Mücken gebrauchten Ernährungsmittel in Verbindung. Die Untersuchung der Mücken, welche in den Krankensälen des Hospitals und an anderen als infectiös angenommenen Orten eingefangen wurden, lieferte im Allgemeinen ähnliche Resultate. Ich hatte manchmal Gelegenheit, den Tod einiger Mücken zu beobachten, welcher von einer raschen Vermehrung in alle ihre inneren Organe eindringender Keime verursacht war.²

¹ Nach den Studien von Boitroux und Berleje wissen wir, dass die Blastomyceten im Magen- und Darmcanal der Stechmücken, sowie in dem anderer Insecten sich am Leben erhalten und vermehren können. Dies würde eines der Mittel sein, wodurch die Uebertragung und die Fortpflanzung dieser Keime stattfindet.

² Manchmal traf ich bei den Mücken auf einige Fälle von Mykose. Diese Thatsache wird in den Gegenden, wo eine wirklich ungeheure Menge und eine wirklich ausserordentliche Mannigfaltigkeit von Hyphomyceten besteht, nicht selten beobachtet. Nach Theobald sind folgende Schimmelpilzarten diejenigen, welche hauptsächlich auf die ausgewachsenen Stechmücken einfallen: Die *Empusa culicis* von Braw und die *Entomophthora sphaerosperma* von Fresenius. Bei den eingefangenen Mücken sind diese Infectionen häufiger als bei den aus den Larven gezüchteten und gefangen gehaltenen. Es ist überdies keine Seltenheit, im Verdauungsapparate der ausgewachsenen Stechmücken und besonders in den Malpighi'schen Canälchen Protozoen verschiedener Art vorzufinden, als da wären einige Abarten von Rad- u. Aufguss-thierchen u. s. w. Diese Organismen kommen zum grossen Theile aus den Wässern,

Nur 2 Mal konnte ich diese Thatsache mit der den Stechmücken dargereichten Nahrung in Verbindung setzen. Es handelte sich um einige Exemplare von *Culex fasciatus* und von *Culex fatigans*, welche mit dem Blute zweier Gelbfieberkranken ernährt wurden, in welchem die Kulturuntersuchung das Dasein eines *Streptococcus* nachgewiesen hatte. In der Leibeshöhle und den inneren Organen dieser Stechmücken, von denen zwei von selbst starben, andere vier geopfert wurden, wurden eingedrungene, überfallende Streptokokken gefunden. Der Nachweis dieser Thatsache bewog mich, eine Reihe von Versuchen anzustellen, welche dahin gerichtet waren, die Thätigkeit der in den Organismus des Mosquito eingedrungenen Keime zu studiren.

Untersuchungen über das Verhalten der in den Verdauungsapparat der Mosquitos eingedrungenen Keime. Obwohl die Annahme einer möglichen Uebertragung von pathogenen Keimen mittels gewisser blutsaugender Insecten sich als logisch wahrscheinlich darstellt, können wir dennoch nicht umhin, zu bemerken, dass über diesen Gegenstand keine umfangreiche Litteratur vorhanden ist.

Flügge war im Jahre 1891 der Erste, welcher die Hypothese vorbrachte, dass das Rückfallfieber vom Kranken dem Gesunden mittels irgend eines dem Menschen eigenen Schmarotzerinsectes mitgetheilt würde.

Tictin (30) im Jahre 1897 nahm diesen Gegenstand wieder auf und suchte ihn auf experimentellem Wege zu lösen; zu diesem Zwecke impfte er mit dem von einigen Wanzen herrührenden Blute, welche auf mit Rückfallfieber behafteten Kranken ernährt wurden, Affen ein und diese acquirirten die Infection, wenn das Blut von solchen Wanzen herrührte, die es seit kurzer Zeit gesaugt hatten, während die Versuche immer negativ ausfielen, wenn sie mit solchem Blute ausgeführt wurden, welches 48 oder mehr Stunden im Leibe der Wanze verweilt hatte. Tictin bemerkte, dass der „*Spirochaete Obermejeri*“, nachdem er 48 Stunden in solchen Umständen verblieben war, gänzlich seine charakteristische lebhaftige Beweglichkeit verloren hatte.

wo die Larven und Puppen der Stechmücken leben. Zwei Mal kam es mir vor, in den Malpighi'schen Canälchen von mit dem Blute von Gelbfieberkranken ernährten Stechmücken, das Dasein eines Infusorium mit Geisseln und mit gewellter Membran wahrzunehmen, welches ich mich berechtigt glaubte, als eine Abart von *Tripanosoma* zu erklären; dennoch konnte ich mich über seine Herkunft nicht im Mindesten aussprechen. Ein anderes Mal konnte ich bei einer anderen mit dem Blute eines Gelbfieberkranken ernährten und nach beiläufig einem Monat getödteten Stechmücke (geringelte *Stegomyia*) zwei cystenförmige Auswüchse wahrnehmen, welche sich an den freien Enden der zwei Malpighi'schen Canälchen befanden; nachdem ich diese zwei Auswüchse mit einer Pottaschelösung behandelt hatte, konnte ich in ihrem Innern kein besonderes Element nachweisen.

Dr. Christy (31) stellte im Jahre 1900 in Indien an sich selbst mit dem Blute von Wanzen, die durch mit Rückfallfieber behaftete Kranken inficirt waren, Versuche an und kam zu dem Schlusse, dass sie die Fähigkeit, die Krankheit mitzuthemen, noch zwei Wochen, nachdem sie inficirt wurden, besitzen. Aehnliche Versuche wurden von anderen Untersuchern in Hinsicht auf andere infectiöse Krankheiten ausgeführt. Ogata (32) z. B. gelang es, die Pest zu übertragen, indem er mit Flöhen, die von mit Pest behafteten Ratten stammten, eine Maus impfte. Nutall (33) führte im Jahre 1897 bis 1898 eine Reihe von Versuchen über die Uebertragbarkeit einiger Infectionen aus, als da wären: Pest, Milzbrand, Septicämie der Mäuse und Cholera der Hühner mittels gewisser Insecten: *Musca domestica*, *Cimex lectularius*, *Typhlopsilla musculi*. Die Schlussfolgerungen, zu welchen Nutall gelangte, entsprechen in allgemeiner Thesis jenen, zu welchen Tictin den Resultaten seiner Versuche über das Rückfallfieber gemäss gelangte. Die Versuche von Nutall wurden jüngst von Holle bestätigt. Simond (34) formulirte im Jahre 1898 in Folge einiger seiner Beobachtungen eine specielle Hypothese über die Uebertragung der Pest der Ratten vermittelst der Flöhe; diese Hypothese wurde von Nutall und neuerdings von Valerius Galle (35) bekämpft.

Der Zweck, für welchen ich auch eine Reihe von Versuchen ähnlicher Art unternahm, war festzustellen, ob die Mosquitos als Agens der Uebertragung einer Krankheit bakteriischen Ursprungs längere Zeit, nachdem sie inficirt wurden, betrachtet werden können. Ich habe diese meine Beobachtungen nicht sehr ausdehnen wollen und beschränkte mich darauf, mit zwei Keimen zu versuchen: der *Bacillus icteroides* und der *Staphylococcus* sowie mit zwei Arten von Stechmücken: der *Culex fatigans* und der *Culex taeniatus*. Die von mir befolgte Methode, um die Stechmücken zu inficiren, war die, sie das Blut von Thieren saugen zu lassen, welche an der Septicämie nach *Streptococcus* oder nach *Bacillus icteroides* krank oder crepirt waren; oder kleine Stücke von in Cultur solcher Keime getauchten Schwämme. Die so inficirten Stechmücken wurden zu verschiedenen Zeiten untersucht, indem man mit ihren inneren Organen Culturen oder gefärbte Präparate und Einbettungen in Paraffin darstellte, und auch zur Inoculation für die empfänglichen Thiere (Kaninchen) verwendet.

Aus diesen Versuchen ging hervor, dass mit Ausnahme der Fälle, in welchen die Mücke gänzlich von den Keimen, welche sich in ihrem Inneren rasch vermehren, durchdrungen wird, weder der *Bacillus icteroides*, noch der *Streptococcus* eine verlängerte Lebensthätigkeit im Verdauungsapparate der Mücke kund geben. Nach 40 oder 50 Stunden verlieren die eingenommenen Keime, wenn sie einer beweglichen Art, wie z. B. der

Bacillus icteroides angehören, gänzlich ihre Beweglichkeit; die mit dem vom Inneren der inficirten Mücken herrührenden Material (Magen, Darm) ausgeführten Culturen fallen spärlich aus. Die Färbung der Schnitte der in diesem Zeitraume geopfert und in Paraffin eingebetteten Mosquitos setzt eine vorgeschrittene Ausartung des Protoplasma der meisten in ihnen enthaltenen Keime in Evidenz. Die auf Thiere, die der icteroidischen und der streptokokkischen Infection zugänglich sind, mit Emulsion von Stechmücken, welche sammt diesen Keimen infectiöses Material zu sich genommen haben, ausgeführten Impfungen, fallen nur in dem Falle positiv aus, wenn die Mücken binnen 24 oder 26 Stunden nach ihrer Infection getödtet und verwandt wurden. Man muss hieraus entnehmen, dass sehr wahrscheinlich die starke Säure der Verdauungssäfte der Mücken, wenigstens der zwei von mir dem Versuche unterworfenen Arten, die Umgebung für das Fortkommen des *Bacillus icteroides* und des *Staphylococcus* wenig geeignet machen. Wie man sieht, ist das Ergebniss demjenigen von Nuttall in seinen obengenannten an verschiedenen Arten von Bakterien gemachten Versuchen sehr ähnlich und auch demjenigen, welches Tietin für das Spirillum von Obermayer nachgewiesen hat. Mit einem ähnlichen Phänomen hatte ich Gelegenheit, mich ein anderes Mal zu beschäftigen, und zwar in der Ausführung einer Reihe von Experimenten über die Widerstandsfähigkeit des *Bacillus* der Pest (36). Ich erinnere mich in der That, damals bemerkt zu haben, wie es in den Larven einiger Fliegen (*Lucilia* [*Pyrellia*] *cadaverina*; *Lucilia* *Caesar*), welche mit den Eingeweiden an der Pest crepirter Thiere ernährt wurden, nicht gelang, den *Bacillus* von Jersin weder mit der Culturuntersuchung nachzuweisen, noch indem man mit der Emulsion der genannten Larven empfängliche Thiere einimpfte, während in den Eingeweiden selbst sich eine grosse Menge pesterregender Bacillen vorfand. Auch in diesem Falle riefen wir die sehr hohe Verdauungskraft der Larven der untersuchten Fliegen an, um das Phänomen zu erklären. Dieselbe Thatsache wiederholt sich für die Larven gewisser Stechmücken, welche in an organischen Stoffen sehr reichem Wasser leben, in welchem sehr viele Bakterien verschiedener Art wohnen. Die bakteriologische Untersuchung des Verdauungscanals dieser Larven weist im Allgemeinen eine spärliche Menge Bakterien nach. Man darf also annehmen, dass die Mosquitos, wie viele andere Insecten, eine Gefahr für die Uebertragung pathogener in ihren Organismus eingedrungener Bakterien nur für einen Zeitraum von verhältnismässig wenigen Stunden, nachdem sie inficirt wurden, vorstellen. In diesem Falle sollte die Infection entweder dank den im Rüssel vorhandenen Keimen oder dank der Vermehrung derjenigen, die sich schon im Magen des Insectes vorfinden, ausbrechen. Der

experimentelle Versuch beweist klar und deutlich, dass die Bakterien in den Verdauungsorganen der Stechmücken keine geeignete Umgebung zur Aeussierung ihrer Lebensenergie finden, und dass es also nicht richtig ist, an ihre Vermehrung im Inneren des Insectes zu denken und an ihren darauf folgenden Uebergang in die Speicheldrüsen desselben, um die Aufgabe der Uebertragung der infectiösen Krankheiten bakteriischen Ursprunges durch diesen blutsaugenden Zweiflügler zu lösen.

Diese Beobachtungen stehen im Zusammenhange mit den immer negativen Ergebnissen, welche ich in einer anderen Reihe von mit Kaninchen, Meerschweinchen und Affen ausgeführten Versuchen erhielt, sei es, indem man sie von Mosquitos stechen liess, welche mit dem Blute von Gelbfieberkranken ernährt worden waren, sei es, indem man ihnen auf subcutanem Wege oder in die Blutbahn Emulsionen solcher Stechmücken in physiologischer Normallösung von Chlornatrium einimpfte.

Gleichfalls fielen negativ aus alle bakterioskopischen Versuche, die man mit den Serieuschnitten solcher Mücken unternahm, welche mit dem Blute von in verschiedenen Stadien des Gelbfiebers sich befindenden Kranken ernährt und in Paraffin eingebettet wurden. Wie man sieht, steht der Beweis dieser Thatsachen in vollem Missklange nicht nur mit den Ergebnissen der kürzlich von den Aerzten der nordamerikanischen Armee auf der Insel Cuba (37) ausgeführten Versuche, sondern auch mit den vor einigen Jahren in derselben Localität von Finlay (38) unternommenen, welcher Arzt der Meinung war, dass das Agens des gelben Fiebers ein Schizomycet sei.

Wir können somit schliessen, dass die genauesten, verschiedenartigen, an Mücken ausgeführten Versuche nicht das mindeste Licht in der Theorie der Uebertragung des gelben Fiebers mittelst der Stechmücken bringen.¹

¹ Ich werde hier im Vorbeigehen erwähnen, wie es Durham vollkommen gelungen ist, die Theorie der Mosquitos mit einem gewissen Bacillus zu vereinen, den er für das Gelbfieber als specifisch hält. Er findet in der That diesen Bacillus in den Speicheldrüsen gewisser Individuen der Art *Culex fatigans* vor, welche künstlich mit dem Blute von Gelbfieberkranken infectirt oder in infectirten Gemächern eingefangen wurden. Dieser mit Fuchsin nach Ziehl färbbare, mit den gewöhnlichen Nährmitteln nicht culturfähige Keim, welcher nach Durham dem sehr kleinen und dünnen, schon von Sternberg (39) im Kothe der Gelbfieberkranken nachgewiesenen Bacillus entsprechen würde, würde von den Mosquitos, sei es mit dem von den Kranken gesaugten Blute oder von der Aussenwelt (infectirtem Erbrochenen oder Koth) eingenommen und vom Magen des Mosquito, wo er sich vermehren sollte, würde er in die Speicheldrüsen der Mücke übergehen, aus welchen der Keim unter die Haut des Menschen mit dem Speichel, welchen sie im Augenblicke des Stiches einspritzt, inoculirt werden sollte.

III. Die Theorie der Mosquitos und die Aetiologie des gelben Fiebers.

Nachdem ich so die verschiedenen ausgeführten Versuche und die bei ihnen erhaltenen Ergebnisse dargestellt habe, glaube ich, dass es nützlich sein wird, zu einer kritischen Auslegung der „Theorie der Mosquitos in der Uebertragung des gelben Fiebers“ überzugehen, vermittelt welcher man heute diese schwierige ätiologische Aufgabe lösen möchte. Als im Jahre 1882 Carlos Finlay (40) aus Habana die einige Jahre früher von Josiath Nott (41) aus New York ausgesprochene Idee entwickelte, stellte er die Hypothese auf, dass die Mosquitos das Hauptagens der Uebertragung des gelben Fiebers seien; sich auf diese Voraussetzung stützend, begann er eine Reihe von Experimenten am Menschen zum praktischen Zwecke, die Immunität mittels eines leichten Anfalles der Krankheit zu erzielen.

Die Mosquitos, mit welchen Finlay seine Versuche ausführte, waren: die geringelte *Stegomyia* und der *Culex culensis* (*Culex fatigans*, Wied), welche er das Blut von solchen Gelbfieberkranken saugen liess, welche den 6. Tag der Krankheit nicht überschritten hatten. Diese Stechmücken wurden nach einem Zeitraume, welcher zwischen 48 Stunden und 4 oder 5 Tagen wechselte, für das Gelbfieber empfänglichen Individuen aufgelegt.

Ich finde es nützlich, hier die Schlussfolgerungen wiederzugeben, welche Finlay aus den Resultaten seiner Versuche zog, indem ich sie textmässig aus dem bekannten Werke von Béranger-Feraud entnehme.

1. Das natürliche gelbe Fieber ist während des 3., 4., 5. und 6. Tages nach seiner gewöhnlichen Entwicklung mittels des Stiches der Mücke inoculirbar.

2. Die Krankheit ist vielleicht mit dem besagten Mittel schon während der ersten Tage und nach dem 6. Tage seiner Entwicklung ansteckend, wie auch die Heftigkeit der Symptome dieses letzten Stadiums sei.

Durham behauptet in der That, diesen Keim in den Leukocyten, an welchen das aus den Stichbeulen der inficirten Mücken gezogene Exsudat reich ist, gefunden zu haben. Die Hauptinfection würde nach Durham durch das lymphatische System stattfinden; und wirklich findet er die dem inficirenden Stiche entsprechenden Drüsen der Gelbfieberkranken merklich hypertrophisch; in den Drüsen findet Durham natürlich seinen Bacillus vor. Diese Hypothese kann keinen praktischen Werth haben, weil kein Untersucher, mit Ausnahme von Durham, je etwas Aehnliches beobachtet hat.

Andererseits enthält die Arbeit Durham's so viele und so plumpe Ungenauigkeiten verschiedener Art, dass man wohl nicht annehmen kann, seine Untersuchungen seien mit jener technischen Vorbereitung und Ausbildung unternommen worden, welche vom ernstesten Studium einer so wichtigen Aufgabe unzertrennlich sein sollten.

3. Die Dauer des Incubationsstadiums des Experimentalgelbfiebers unterliegt denselben Schwankungen, wie diejenige des natürlichen Gelbfiebers, d. h. von 5 bis zu 17 oder 21 Tagen.

4. Die Dauer und die Heftigkeit des durch die ansteckenden Mosquitos hervorgebrachten Gelbfiebers scheint mit der Zahl der Stiche und mit der Menge des vom Rüssel des Insectes übertragenen Materials in Verbindung zu stehen.

5. Die Inoculation eines oder mehrerer Mosquitostiche hat in keinem Falle andere Krankheitserscheinungen hervorgebracht, mit Ausnahme derjenigen des leichten, von selbst ausbrechenden Gelbfiebers.

6. Die in diesen Fällen erhaltenen Ergebnisse berechtigen die Inoculation des Gelbfiebers mittelst eines oder zweier Mückenstiche als eine nicht verwerfliche Methode, um ohne Gefahr die Immunität gegen die schweren Formen der Krankheit für diejenigen zu erhalten, welche in den Epidemieherden der Ansteckung ausgesetzt sind. Diese Annahme, welche sich auf die Thatsache stützt, dass die Intensität der Fieberparoxysmen in dem Falle ersichtlicher war, in welchem die Inoculation durch auf einander folgende Stiche ausgeführt wurde, oder mit dem einzigen Stiche einer vorher mittelst zweier Kranken angesteckten Stechmücke, während im Gegentheile die leichtere Erscheinung durch den Stich einer solchen Mücke erzeugt wurde, deren Rüssel nur einmal im Gewebe eines Kranken beladen worden war und schon einen Theil seiner Giftigkeit eingebläut hatte, indem man dem Stich der Mücke ein gesundes ansteckungsfähiges Individuum preisgab, ehe man dem Stiche das gesunde zu inoculirende Individuum aussetzte.

7. Da das Gelbfieber durch die Stiche der Mücken inoculirt werden kann, ergiebt sich die Nothwendigkeit, die Mosquitos von den Gelbfieberkranken entfernt zu halten, um der Gefahr einer Uebertragung auf diesem Wege vorzubeugen. Im Juli 1894 schrieb Finlay an Bérenger-Feraud, 27 Gelbfieberinoculationen auf 20 sich im Receptivzustande befindenden Individuen ausgeführt zu haben. Von diesen 20 Inoculirten bekamen 19 einen leichten Gelbfieberanfall. Diese Individuen wurden später nicht von der Krankheit befallen, obwohl sie in einem Landstriche wohnten, wo dieselbe herrschte. Finlay führte später andere Inoculationen nach der oben genannten Methode aus, aber man kann sagen, dass man fast mit Stillschweigen darüber hinwegging.

Ungefähr 15 Jahre später wurde die Frage von einer Commission von Militärärzten der nordamerikanischen Occupationsarmee auf Cuba wieder aufgenommen; besagte Commission bestand aus den HHrn. DDr. Reed, Carrol, Agramonte und Lazear und war von Dr. Sternberg eigens

zum Studium des Gelbfiebers herangezogen.¹ In der im „Philadelphia Medical Journal“ vom 27. October 1900 erschienenen Präliminarnote theilen die obengenannten HHrn. Aerzte mit, was für sie die obwaltende Richtschnur ihrer Versuche war. Sie drücken sich auf folgende Weise aus:

„Wir wurden bewogen, eine zweite Reihe von Versuchen zu unternehmen (über die Uebertragung des gelben Fiebers durch die Mosquitos) wegen der wohlbekannten Thatsachen, welche sich auf die Epidemiologie dieser Krankheit beziehen und natürlicher Weise nach den glänzenden Entdeckungen von Ross und der italienischen Untersucher über die Fortpflanzung der Krankheit durch die Mosquitos.“

Die durch diese Commission am Menschen ausgeführten Versuche wurden, zwölf an der Zahl, vermittelt der Stechmücke von der Art der geringelten *Stegomyia* ausgeführt, und aus ihnen entsprossen zehn Fälle von Uebertragung der Krankheit. Die Schlussfolgerungen, zu welchen die nordamerikanischen von Dr. Sternberg ausgesandten Aerzte kamen, waren folgende:

Die geringelte *Stegomyia* ist fähig, sich mit dem Keime des Gelbfiebers zu inficiren, indem sie das Blut der Gelbfieberkranken einsaugt, welche sich im ersten Stadium der Krankheit befinden (im Allgemeinen binnen der ersten 3 Tage). Diese Thatsache wurde durch die mit der Impfung von Krankenblut auf gesunde Individuen erhaltenen Resultate, welches Blut sich nur in dem Falle als ansteckend erwies, wenn es im ersten

¹ Wir müssen hier erwähnen, dass Dr. Sternberg zuerst ein Gegner der Entdeckung von Sanarelli war. Als der Letztere mehr als genügend erwiesen hatte (*Centralblatt für Bakteriologie*, 1897, S. 670), wie Dr. Sternberg gar kein Verdienst, keine Priorität und keinen Antheil an der Entdeckung seines *Bacillus icteroides* hatte, begann Dr. Sternberg selbst eine Reihe von Schriften gegen diesen Bacillus zu veröffentlichen und trug überdies in seiner angesehenen Stellung als Generalarzt der Armee den obgenannten Aerzten auf, seinen theoretischen Kritiken die nothwendige praktische und experimentelle Stütze zu verschaffen.

Dieser vom General Sternberg seinen Offizieren ertheilte Auftrag erschien in der That um so mehr dringend und nothwendig, da eine Commission von Aerzten und ausgezeichneten Bakteriologen der Marine, welche schon seit 1898 vom Präsidenten Mac Kinley ernannt worden war, nach 2 Jahren geduldiger und gewissenhafter Untersuchungen alle Arbeiten von Sanarelli vollkommen (*Report of Commission of med. offic. etc.* Washington 1900) bestätigt hatte.

Zuletzt müssen wir noch erwähnen, dass die Aerzte des Dr. Sternberg, ehe sie zur Theorie der Mosquitos griffen, es versucht hatten, den ätiologischen Werth des *Bacillus icteroides* zu verwerfen, indem sie ihn als ein gewöhnlichen Mikroben secundärer Infection, dem Bacillus der Cholera der Schweine u. s. w. identisch, darzustellen suchten; lauter Schriften, welche nach und nach als irthümlich oder als ganz falsch erwiesen wurden (*Gazzetta degli Ospedali*, 1901, Nr. 102).

Stadium der Krankheit entnommen wurde, bestätigt.¹ Die auf diese Weise infectiös gewordene geringelte *Stegomyia* kann mit ihrem Stiche in gesunde Individuen den Gelbfieberkeim inoculiren, aber dies nur, nachdem vom Augenblicke, in welchem sie das infectiöse Blut saugte, eine gewisse Frist verstrichen ist; diese Frist kann nicht geringer als 12 Tage sein. Der Stich einer oder zweier infectirter Mosquitos bringt einen Anfall leichten Gelbfiebers hervor. Wenn wir die obengenannten beiden Reihen von Versuchen in ihren Modalitäten und in ihren Ergebnissen vergleichen, bemerken wir vor Allem, dass während die Annahme der Versuche Finlay's dahin ging, dass das Gelbfieber von einem Schizomyceten (*Micrococcus tetragenus* nach Finlay und Delgads) herrühre, so dass nach seiner Meinung das Blut der Gelbfieberkranken mit Sicherheit nach dem 3. Tage infectiös wird, d. i. im Stadium, in welchem das Erscheinen der Keime im peripherischen Blute erfolgt, die nordamerikanischen Aerzte hingegen das Agens der Krankheit als der Classe der Urthiere angehörend betrachten; nach ihnen ist das Blut der Gelbfieberkranken im Einfallsstadium besonders ansteckend (Fieberstadium). Von hier geht natürlich eine absolute Verschiedenheit in den Ausführungsmodalitäten der beiden Versuchsreihen aus.

¹ Sternberg erwähnt drei im Jahre 1887 von Dr. Ruiz in Vera Cruz (Mexico) ausgeführte Versuche, welche in der Weise erfolgten, dass man mit einer gewissen Quantität von in verschiedenen vorgeschrittenen Stadien der Krankheit sich befindenden Gelbfieberkranken entnommenen Blutes receptive Individuen impfte. Diese Versuche fielen negativ aus. Wir müssen hervorheben, wie diesen Ergebnissen gemäss mit der Theorie der Mosquitos der Ursprung gewisser Gelbfieberepidemien unerklärlich bleiben würde, für welche eine genaue Untersuchung ergab, dass sie nach früher von der Krankheit freien Gegenden durch schon in vorgeschrittenen Stadien der Krankheit sich befindenden Kranken übertragen wurden, wie es in der im Jahre 1896 in Dois Corregos aufgetretenen Epidemie der Fall war. Aus dem Berichte des Dr. Godinho über diese Epidemie, welche von Dr. Ribas in seinem kleinen Werke: „O mosquito como agente da propagação da febre amarela“ erwähnt wird, entnimmt man, wie die Infection von einem Individuum herrührte, welches aus S. Carlos do Pinhal kam, wo damals gerade eine Gelbfieberepidemie wüthete: Dieses schon kranke Individuum zog sich, nachdem es im Dorfe herumgeirrt war, auf den Bahnhof zurück, wo es am nächsten Morgen auf der Plattform todt gefunden wurde. Wer mit dem Gelbfieber vertraut ist, weiss ganz gut, dass die Thatsache, dass ein krankes Individuum eine Bahnreise unternimmt, weder im Widerspruche mit der Schwere, noch mit dem vorgeschrittenen Stadium der Krankheit steht, andererseits zeugt der rasch eingetretene fatale Ausgang zu Gunsten der Hypothese, dass der Kranke sich in einem vorgeschrittenen Stadium der Krankheit befunden hat. In solchen Fällen würde es angezeigt sein, anzunehmen, dass es sich um eine Gelbfieberform mit vielfältigen Fieberparoxysmen gehandelt hätte, in der Voraussetzung, dass jedem Fieberparoxysmus ein Eindringen von specifischen Keimen in den Blutstrom entspreche.

Auch nach den heutigen Ansichten von Finlay¹ würde der Gelbfiebertermikrobe direct von den Mosquitos übertragen werden, welche so ein einfaches Mittel directer Uebertragung des amarillischen Keimes vom Kranken zum Gesunden vorstellen würden; nach den nordamerikanischen Aerzten hingegen stellt die Stechmücke den unbedingt nothwendigen Wirth vor, in dessen Organismus der Blutparasit des gelben Fiebers einen besonderen Cyclus seiner Verwandlung durchmachen würde; nach Finlay ist also die Stechmücke fähig, ihren *Micrococcus tetragenus* und jeden anderen Mikroben nach einer verhältnissmässig kurzen Zeit, von dem Augenblicke an, in welchem sie inficirt wurde, zu inoculiren; nach den nordamerikanischen Aerzten benöthigt der Blutparasit des Gelbfiebers, um den vermutheten Cyclus im Organismus der Stechmücke zu vollbringen und zu den Speicheldrüsen derselben zu gelangen, um inoculirt zu werden, eine Frist von nicht weniger als 12 Tagen. Auch in einem von ihm herrührenden und im „Journal of the American Medical Association“ erschienenen Artikel bekämpft Finlay die absoluten Schlussfolgerungen, zu welchen die nordamerikanischen Aerzte, sich auf die Ergebnisse der von ihnen auf Cuba unternommenen Versuche stützend, gekommen sind. Der Titel des Artikels fasst kurz den ganzen Inhalt zusammen: „Das Gelbfieber und seine Uebertragung. Die Entdeckungen der DDr. Reed, Carroll und Agramonte und der wissenschaftliche Werth dieser Entdeckungen. Der wahrscheinliche Keim des gelben Fiebers ist nicht nothwendiger Weise ein thierischer Schmarotzer. Die Gesetze der HHr. DDr. Reed, Carroll und Agramonte sind nicht so absolut, wie sie sich vorgestellt haben. Mögliche Veränderlichkeit des Incubationsstadiums.“

Obwohl Finlay auf die Specificität seines *Micrococcus tetragenus* verzichtet zu haben scheint, so macht seine Abhandlung doch den Eindruck, als ob er glaube, dass der Erreger des Gelbfiebers ein Schizomycet sei. Er bemerkt, dass, obwohl die vorgeblichen Entdeckungen der nordamerikanischen Aerzte auf vorhergehende, was die malarische Infection betrifft, wohlbekannte Thatsachen zugeschnitten seien, wir nicht im Mindesten berechtigt seien, zu schliessen, dass der Keim des gelben Fiebers ein thierischer Schmarotzer sei. Er setzt voraus, dass, wenn man eine gewisse Frist zwischen der Initialinfection des Insectes und der Inoculation verstreichen lässt, die Wirksamkeit dieser letzteren unzweifelhaft vermehrt wird, ohne jedoch dabei an den Umstand zu denken, dass der Keim irgend eine Verwandlung im Leibe der Mücke durchmachen müsste. Er ist der Meinung, dass die verlängerte An-

¹ Siehe *Medical Record*. May 27. 1899.

steckungsfrist dem Keime gestatten würde, sich dergestalt zu vermehren, dass er sich in reichlicherer Menge in den Speicheldrüsen der inficirten Mücken vorfinden könnte. Nach ihm können die von den Ausgesandten des Dr. Sternberg aufgestellten Gesetze, d. h. dass der Kranke nur während des Einfallsstadiums den Mosquito inficiren, und dass die inficirte Mücke dem Menschen die Infection vor 12 Tagen nach ihrer Infection nicht übermitteln könne, nicht in unumschränkter Weise angenommen werden. Er weist nach, dass wenigstens während des Sommers diese Gesetze keinen Werth haben, indem er zur Stütze dieser seiner Ansicht folgende Thatsache vorbringt:

Eine neue Mücke wurde am 13. August 1883 in einem Falle hämogastrischen Gelbfiebers, welches vom 8. desselben Monates herrührte, angewendet; 2 Tage später, am 15. August, wurde dasselbe Insect in einem neuen Fall hämogastrischen Gelbfiebers verwendet, welches vom 10. datirte; am 17. endlich wurde das Insect auf ein gesundes empfängliches Individuum aufgelegt, welches von anderen Infectionsquellen vollkommen isolirt gehalten worden war. 9 Tage später, am 26. August, wurde dieses Individuum von einem leichten, aber gut charakteristischen Anfalle des Gelbfiebers befallen. Dieses Individuum verbrachte dann 10 Jahre in Habana, ohne jemals von der Krankheit befallen zu werden. Unter den 104 Individuen, welche Finlay von 1881 bis 1900 mit demselben System (Stich inficirter Mosquitos) impfte, beobachtete er andere ähnliche Fälle, welche nach ihm beweisen, dass die von den HHr. Dr. Reed, Carroll und Agramonte aufgestellten Gesetze nicht so unbeschränkt sind, wie sie sich vorgestellt hatten. Nach Finlay ist es wahrscheinlich, dass sich die Zeitperiode, welche dazu nothwendig ist, damit die Stechmücke vollkommen infectiös werde, nach der Jahreszeit ändert; im Sommer kann das Zeitminimum zwischen der Initialinfection und dem Augenblicke, in welchem das Insect schon fähig ist, einen leichten Krankheitsanfall zu verursachen, auf 2 Tage eingeschränkt sein. Er erklärt die manchmal beobachtete Thatsache, dass die Incubationsperiode die gewöhnlichen Grenzen von 2 bis 8 Tagen überschreitet, mit der Vermuthung, dass in gewissen Fällen die Menge der inoculirten giftigen Keime so klein sei, dass eine längere Incubationsperiode nothwendig wird, damit die Keime sich in solcher Anzahl vorfinden, um den Ausbruch der Krankheit hervorzubringen.

Diese Veränderlichkeit der Incubationsperiode kann als ein anderer Uebereinstimmungspunkt zwischen dem Gelbfieberkeime und dem Malaria-parasiten angenommen werden. Finlay bemerkt, dass Ronald Ross selbst erklärt, dass es eine wohlbekannte Inoculationsperiode giebt (nach dem Stiche der Malaria-Mücke), welche von 2 bis 20 und noch mehr Tage dauert, während die gewöhnliche Periode von 1 oder 2 Wochen

Dauer ist. Was hierbei am meisten in die Augen fällt, ist die Bestätigung, dass Finlay, ebenso wie die nordamerikanischen Aerzte, welche von ganz verschiedenen wissenschaftlichen Annahmen ausgingen, mit ihren Versuchen zum nämlichen Ergebnisse gekommen sind, d. h. beim Menschen leichte Gelbfieberformen hervorzurufen. Das Phänomen ist vielleicht auf dem wissenschaftlichen Gebiete nicht neu, in jedem Falle verdient es hervorgehoben zu werden.

Der Meinungsverschiedenheit gegenüber, welche sich unter den Anhängern einer kaum entstandenen Theorie kund thut, können wir nicht leicht angeben, auf welcher Seite die Wahrheit steht. Ehe wir aber den Ergebnissen solcher Versuche einen gründlichen Werth zuerkennen, müssen wir annehmen, dass verschiedenartige Ursachen die Ergebnisse gefälscht haben können: z. B. was die Localitäten anbelangt, wo die nordamerikanischen Aerzte ihre Versuche ausgeführt haben. Durham, welcher, bevor er nach Parà kam, sich auf Cuba aufhielt, giebt uns in seinem Berichte folgende Nachrichten:

„Die Isolirung der Versuchsstätte liess zu wünschen übrig; es ist z. B. bekannt, dass Campo Lazear ungefähr eine Meile von der Stadt Quemados (Cuba) entfernt liegt. Man muss bemerken, dass Quemados eine offene Stadt ist und dass eine ihrer Strassen sich fast bis zum Eingange von Quemados in Campo Columbia verlängert, in dessen Gebiete die Versuchsstation „Campo Lazear“ gelegen war; die Eisenbahnlinie, welche nach Marianao führt, geht durch diese zwei Oertlichkeiten hindurch. Da die an dieser Strasse gelegenen Häuser, gerade bevor die Experimente beginnen sollten, sehr stark infectiös waren, und da eben aus diesem Grunde eines derselben, welches sich in der Nähe der Bahnlinie befand, niedergerissen worden war, würde eine grössere Entfernung von dieser Localität sehr nützlich gewesen sein, um über die Vollkommenheit der Absonderung urtheilen zu können. Man sollte überdem noch die Thatsache in Betracht ziehen, dass in der Nachbarschaft das Gelbfieber grassirte, und dass es wohl möglich war, dass es von dorthier eingeführt wurde, in derselben Weise, wie in einiger Entfernung, längs der Bahnlinie, ein von Marianao herkommender Krankheitsfall (s. Major Gorgas, November 1900, Report) bekannt geworden ist. Während der letzten Monate des Jahres 1900 scheint das Gelbfieber in Habana mehr gewüthet zu haben als in den zwei vorhergehenden Jahren; in der That, im October 1897, gab es 42 Todte, im Jahre 1898 26, im Jahre 1899 25 und im Jahre 1900 74. Im November 1900 gab es 58 Todesfälle, die von den umliegenden Vororten herkommenden Fälle mit einbegriffen.“

„Auch Sanarelli¹ hat den von Dr. Sternberg ausgesandten

¹ *Gazzetta degli Ospedali*. Milano 1901. No. 102.

Aerzten die nämlichen Vorhalte gemacht, indem er die Thatsache hervorhob, dass sie ihre Versuchsstätte in einer notorisch mit Gelbfieber stark inficirten Localität errichtet hatten.“

Wollte man also auch annehmen, dass die 10, oder besser 14 Gelbfieberdiagnosen, denn im obigen Berichte werden noch 4 andere Fälle erwähnt, genau seien, was aus der von ihnen gemachten Beschreibung nicht klar und deutlich hervorgeht, so kann man immer gegen die Ergebnisse dieser Versuche denselben schweren Einwand machen, welcher von Nuttal (42) gegen den Werth der von Finlay ausgeführten Versuche erhoben worden ist:

„Da die Experimente in einer Gegend gemacht wurden, in welcher die Krankheit endemisch ist, ist es unmöglich, zu irgend einem Schlusse über die dem Mückenstiche folgende Fieberreaction zu kommen, und zu schliessen, ob sie von der Inoculation abhängt, oder ob es sich nur um ein wahrscheinlich zufälliges Zusammenfallen handelt.“ Dieselben Einwendungen sind auch für die von Guiteras in der Inoculationsstation des Sanitätsbezirkes der Stadt Habana ausgeführten Versuche gültig. Nur auf diese Weise kann man die richtige Auslegung dafür finden, wie es möglich war, dass die Versuche von Finlay und jene der nord-amerikanischen Aerzte, welche eine ganz entgegengesetzte Richtschnur inne hielten, ganz auf dieselben Ergebnisse ausliefen! Auch wenn man annehmen würde, dass Finlay seine ersten Versuche an als vollkommen entwickelte Insecten eingefangenen Mücken, welche also zufälliger Weise schon infectiös sein konnten, ausgeführt hat, so scheint es dennoch eine wohl sehr seltsame und fast unwahrscheinliche Thatsache, dass alle infectiös sein sollten, um so mehr als Finlay ausser der geringelten *Stegomyia* auch den *Culex culensis* (Bigot) gebrauchte, welcher nichts anderes als der *Culex fatigans* (Wied) ist, der nach den Ergebnissen der Versuche der nord-amerikanischen Aerzte unfähig ist, die Krankheit zu übertragen!! . . . Man könnte auch einwenden, dass die Stechmücken, welche zufälliger Weise mit dem eingesaugten Krankenblute, welches an ihrem Rüssel klebte, den Erreger der Infection inoculirten, der in solchen Fällen fähig war, die Krankheit wieder hervorzurufen, ohne dass es ihm nöthig gewesen wäre, den vermutheten *Cyclus* im Organismus des nothwendigen Wirthes zu vollbringen; und dies als Analogie zu dem, was Celli that, welcher, indem er ein gesundes Individuum mit der in das Blut eines Malariakranken getauchten Nadel einer Pravaz-Spritze stach, nicht nur die Infection des Versuchs-Subjectes erzielte, sondern auch die nämliche Originalfieberform wieder hervorbrachte. Man muss aber auch wohl bemerken, dass alle diese Hypothesen und Analogien nicht besonders gut begründet sind, und dass gewisse theoretische Untersuchungen im wissenschaftlichen

Gebiete mit grosser Vorsicht aufgenommen werden müssen. Indem wir aber vor der Hand diese Versuche bei Seite lassen, über deren Werth wir uns nicht bestimmt aussprechen können, fassen wir kurz zusammen, welches die Hauptsachen sind, auf welchen sich die Hypothese der Uebertragung des gelben Fiebers durch eine besondere Stechmücke stützt, eine Hypothese, welche von Nott und Finlay vor vielen Jahren ins Leben gerufen, nachher vergessen wurde, jetzt auf einmal unter einer allerneuesten Form wieder ans Licht gezogen wird. Unter diesen Thatsachen basirt die hauptsächliche auf einem wirklich sonderbaren Zusammenreffen zwischen der geographischen Vertheilung der geringelten *Stegomyia* und den endemischen Herden des Gelbfiebers einerseits, und den Landstrichen, wo die Krankheit eingeschleppt wurde, und sich in epidemischer Form entwickelte andererseits (43). Hier will ich eine Beobachtung erwähnen, welche ich selbst Gelegenheit hatte, während meines Aufenthaltes zwischen Rio de Janeiro und Petropolis zu machen. Während die geringelte *Stegomyia*, welche in der ganzen Bai von Rio häufig, zahlreich an der Küste von Maná, am Abhange der Serra von Petropolis ist und sich noch bis Méio da Serra findet, wo ich Eier und Larven dieser Art (Culiciden) sammeln konnte: ist der Umstand bemerkenswerth, dass man in diesen Landstrichen zu verschiedenen Zeiten Gelbfieberepidemien hatte, während in Petropolis, wo es nicht möglich ist, ein einziges Exemplar der Art *Culex taeniatus* aufzufinden, die Krankheit sich niemals verbreitete, obwohl sie mehr als ein Mal von Rio de Janeiro eingeschleppt wurde.

Sich auf diese Umstände stützend, könnte man also für das Gelbfieber die Zone der geringelten *Stegomyia* betrachten, ausserhalb welcher die Krankheit aufhört, ähnlich, wie es sich mit der Zone der Tse-Tse-Fliege für den Naganá verhält. Es ist wohl wahr, dass eine genaue Untersuchung der Thatsachen einige Ausnahmen hervorheben kann, welche, anstatt die Theorie zu bestätigen, sie in grosse Gefahr bringen. Ich will z. B. eine erwähnen, welche mir bekannt ist. In S. Paulo gedeiht die geringelte *Stegomyia* nicht, obwohl sie fortwährend durch die Eisenbahn, welche Santos mit der Hauptstadt des Staates verbindet, eingeschleppt wird; sehr wahrscheinlich ist dies der Höhe der Stadt über dem Meeresspiegel zuzuschreiben: über diesen Gegenstand sei bemerkt, dass Ficalbi beobachtet hat, wie der *Culex elegans* (geringelte *Stegomyia*) sich in Italien nicht viel über den Meeresspiegel erhebt; in der That, währenddem er sich in gewissen Gegenden der toscanischen Küste, z. B. in Livorno, sehr häufig findet, findet er sich nicht mehr im Inneren der Toscana selbst, in Siena (ungefähr 600 Meter über dem Meeresspiegel). Und dennoch wurde in anderen Zeiten in S. Paulo das Gelbfieber in

epidemischer Form auf gewisse Localitäten beschränkt beobachtet; ich weiss nicht, ob im Jahre 1893, in welchem die genannte Begebenheit sich zutrug, in jenen Localitäten von S. Paulo sich die geringelte *Stegomyia* gefunden hat; gewiss ist, dass sie in den folgenden Jahren vergeblich gesucht wurde. (Nur in diesen letzten Monaten wurde irgend welches seltene Exemplar der Art in einigen Theilen der Stadt gefangen.) Wenn man überdem vor Augen behält, dass die geringelte *Stegomyia* es zur Gewohnheit hat, sich niemals mehr als einige hundert Meter über den Meeresspiegel zu erheben, könnte man logischer Weise diesen Zweiflügler nicht als Uebertragungsvermittler gewisser Gelbfieberepidemien halten, welche sich zu anderen Zeiten in über tausend [New-Castle (Jamaica) — Caracas] oder gar in über dreitausend Meter (Cuzco — Mexico) über den Meeresspiegel gelegenen Ortschaften ereignet haben (44). Eine ganz entgegengesetzte Thatsache beobachtet man hingegen für Ribeirão Preto, ebenfalls im Staate S. Paulo, denn, obgleich letztere Stadt (wie eben Dr. Ribas in seiner schon erwähnten Schrift berichtet) eine zahlreiche, fremde und im Verhältnisse zu den Wohnungen sehr zusammengehäufte Bevölkerung besitzt, so ist sie dennoch ungeachtet der Einschleppung von Gelbfieberfällen, auch ungeachtet in ihrer Umgebung gelegene infectiöser Ortschaften, immer von epidemischen Begebenheiten frei geblieben. Dieses Phänomen kann auch gegenwärtig studirt werden, da man schon seit einigen Monaten in S. Simão, welches nur einige Stunden von Ribeirão Preto entfernt ist, eine Gelbfieberepidemie hat.¹ Und dennoch theilt uns Dr. Ribas selbst mit, dass im Jahre 1901 in Ribeirão Preto die geringelte *Stegomyia* aufgefunden wurde, welche in einigen Bezirken in einer nicht unbeträchtlichen Menge Exemplare dieser Gattung vertreten war; wenn diese Untersuchung zu einer anderen Zeit ausgeführt worden wäre, so würde sie aller Wahrscheinlichkeit nach dasselbe Ergebniss geliefert haben. Ausserdem ist es bekannt, dass die geringelte *Stegomyia* in der ganzen tropischen und subtropischen Zone der Erde als kosmopolitisch angesehen werden kann und eine Bewohnerin sehr vieler Länder ist (Indien, Japan, Birma, Australien u. s. w.), wo das Gelbfieber niemals erschienen ist. Was das „Habitat“ der geringelten *Stegomyia* anbelangt, können wir also den Schluss ziehen, dass es mit dem Gelbfieber nicht in so enger Verbindung steht, wie man glauben lassen möchte; was also diesen Hauptpunkt der neuen ätiologischen Theorie des Gelbfiebers betrifft, kann man nicht von enger Analogie mit dem, was sich für die Malaria zuträgt, sprechen.

¹ In den letzten Tagen des laufenden Monats hat sich in Ribeirão Preto ein kleiner epidemischer Infectionsherd von Gelbfieber gezeigt, welcher auf eine Strasse beschränkt worden ist.

Wir sind deswegen nicht berechtigt, in diesem Falle uns, wie Grassi (45) es für die Sumpfinfection gethan hat, auszudrücken: „Mosquitos ohne Gelbfieber, aber kein Gelbfieber ohne Mosquitos.“¹

Auch die zwei folgenden Thatfachen zeugen dem Anscheine nach zu Gunsten der Theorie der Uebertragung des Gelbfiebers durch die Mosquitos:

1. Zwischen dem ersten, oder den ersten, in einer früher von der Krankheit freien Gegend eingeschleppten und den von diesen herrührenden Gelbfieberfällen, ist nach der Beobachtung ständig eine Frist von zwei bis drei Wochen vorhanden (46).

2. Das Verschwinden der Krankheit von den Localitäten, in welchen solche Schutzmaassregeln getroffen worden sind, die als Hauptziel die Vertheidigung gegen die Angriffe der Mosquitos haben.

Was die erste Beobachtung betrifft, so kann man bemerken, dass nicht alle Diejenigen, welche sich ausführlich und mit Sorgfalt mit der Aetiologie des Gelbfiebers befasst haben, von dieser langen Zwischenperiode nicht wie von einer nothwendigen und beständigen Erscheinung sprechen. Béranger-Féraud z. B. erwähnt viele Fälle, in welchen dieses Stadium weit kürzer gewesen sein soll; Sanarelli (47) hat in einer interessanten Schrift viele Beispiele gesammelt, welche im selben Sinne

¹ Auch Celli in seinem Werke: *La malaria secondo le nuove ricerche*, bemerkt unter anderem zur Stütze seiner Annahme, dass nur die Culiciden der Gattung *Anopheles* die Uebertragungsvermittler des malarischen Keimes vorstellen, dass in den Ländern, wo die Malaria grassirt, besondere Stechmücken (*Anopheles*) leben, welche in den malariefreien Ländern fehlen. Diese Behauptung hat sich jetzt auf Grund einiger von einander unabhängiger, in verschiedenen Gegenden von Italien ausgeführter Forschungen als nicht vollkommen genau erwiesen. Celli selbst (*Paludismo senza Malaria, Il Policlinico, Sezione Pratica* 1901) giebt uns zu erkennen, wie in den grossen Sumpfausdehnungen der Toskana, welche sich längs der Küste von Livorno (Tombolo, Coltano, San Kossore) erstrecken oder sich im Innern befinden (Fucecchio, Bientina, Massaciuccoli), in welchen sich alle für die Entwicklung des Sumpffiebers günstigen Factoren vereinigen, als da wären: sumpfiger Boden, zahlreiche *Anopheles*, von anderen Oertlichkeiten eingetragene Malariafälle — man dennoch niemals Fortpflanzung der Krankheit beobachtete. Aehnliche Thatfachen wurden auch in einigen Gegenden Oberitaliens (siehe „Testi, Sulle zanzare della città di Grosseto“, *Giornale medico del Regio Esercito*, 1900) und Unteritaliens (siehe „Les anopheles sont ils les agents uniques et indispensables de la transmission du paludisme?“ *La Semaine medical*, 1902, Montoro de Francesco) beobachtet. Dieser letztere Forscher erwähnt auch einige Fälle (in Calabrien), bei denen er das Entgegengesetzte bemerkt haben will, d. h. Gegenden, in welchen sich starke Malariaepidemien entwickeln, ohne dass auch die genauesten Untersuchungen das Vorhandensein von *Anopheles* beweisen konnten, oder wenn man auch etwa einige Exemplare vorfinden konnte, so fiel dennoch ihre Untersuchung vom Gesichtspunkte der Malariainfection beständig negativ aus.

beweisend sind; andererseits muss man auch bedenken, dass man die nämliche Erscheinung, wenn nicht regelmässig, dennoch sehr oft für andere Krankheiten, wie Pest, Cholera u. a. m., beobachtet, für deren spezifische Vermittler nicht die Nothwendigkeit bewiesen ist, dass sie eine gewisse Verwandlung in einem bestimmten Organismus durchmachen müssen, ehe sie zum Menschen gelangen. Was das Verschwinden des Gelbfiebers aus den Ortschaften, in welchen die Prophylaxis gegen die Mosquitos angewandt wurde, anbelangt, so können wir gegenwärtig nur von Habana sprechen.

Ueber diesen Gegenstand ist ein Bericht des Majors Dr. Gorgas vom Sanitätsdienst der Vereinigten Staaten vorhanden; in diesem Berichte wird als einzige Ausschlag gebende Ursache des momentanen Verschwindens des Gelbfiebers aus Habana die Vertheidigung gegen die Mosquitos betrachtet, welche mit verschiedenen Methoden ausgeführt wird, ähnlich wie in Italien für die Prophylaxis der Malaria verfahren wird: in eben diesem Berichte wird gar kein Gewicht auf die Ausführung der Desinfectionen mit Formol, mit Quecksilbersublimat und mit den Dampfsterilisierungsapparaten gelegt, welche gleichzeitig mit dem Kampfe gegen die Mosquitos energisch und ausgiebig angewandt wurden, wie Dr. Gorgas selbst berichtet, welcher andererseits aber auch vergisst, dass nach der Occupation der Insel Cuba durch das Heer der Vereinigten Staaten von Amerika, besonders in der Stadt Habana, grossartige Entwässerungsarbeiten des Bodens, der bewohnten Oertlichkeit u. s. w. vorgenommen wurden.

Uebrigens findet die auf das Gelbfieber angewendete Theorie der Mosquitos auch in den Vereinigten Staaten strenge Kritiker. Dr. Souchon, Director des Sanitätsamtes von Louisiana (Medical Record, 15. Oct. 1902), bekämpft die Angaben von Reed, Carroll, Gorgas u. A., welche glauben lassen möchten, dass in diesen letzten Zeiten in Habana das Gelbfieber ausgerottet worden sei, weil die Stechmücken vernichtet wurden. Er sagt unter Anderem, dass New Orleans von 1879 bis 1884 verseucht war, und berichtet weiter, dass mit energischen Quarantäne-Maassregeln und nicht minder energischen Desinfectionen es dieser Stadt gelang, sich vom Gelbfieber zu befreien. Die Stadt wurde im Jahre 1897 wieder verseucht, und mit denselben Mitteln wurde sie wiederum befreit, ohne irgend eine Maassregel gegen die Mosquitos zu ergreifen. Er erklärt die gegenwärtigen Zustände von Habana, wo die Epidemie vertilgt oder fast vertilgt erscheint, nicht mit dem neuen und problematischen Kriege gegen die Mosquitos, wohl aber mit den energischen Maassregeln des alten Systems, welche auf der Insel schon seit Beginn der Occupation angewendet wurden. Sich auf die Epidemiologie von Neu Orleans stützend,

sagt er, dass, wo kein wirklicher endemischer Herd besteht, sich das Gelbfieber binnen zwei 2 bis 4 Jahren erschöpft, wenn nur nicht von auswärts neue Fälle eingeschleppt werden. Auch Dr. N. de Andrade, Director der öffentlichen Sanität Brasiliens (Medical Record, 11. October 1902), kommt zu denselben Schlussfolgerungen, indem er sich auf die Epidemiologie der einzelnen Städte Brasiliens gründet, von denen einige, besonders im Inneren, sich von der Seuche befreiten, indem sie hygienische Besserungen und die alten Maassregeln anwandten, lange bevor die Theorie der Mosquitos aufkam.

Wir müssen uns in der That vor Augen halten, dass das Gelbfieber aus vielen Gegenden des Staates S. Paulo, wo es sonst heimisch war, jetzt verschwunden ist, ohne dass man im Mindesten daran gedacht hätte, den Mosquitos den Krieg zu erklären.¹ Wenn man den in der Vergangenheit gegen die Fortpflanzung des Gelbfiebers angewandten prophylactischen Maassregeln jede Einmischung in Entscheidung dieser Umstände absprechen will, so kann man zunächst, wie Bérenger-Féraud richtig bemerkt, wenn etwa angenommene Vorsichtsmaassregeln fehlschlagen, ihre Mangelhaftigkeit als Ursache annehmen und weiter die Thatsache zu Hülfe herbeirufen, dass die Gelbfieberepidemien, indem sie einer allen Epidemien gemeinen Naturregel folgen, von selbst aufhören, wie dies schon mit den verschiedenen Epidemien, welche z. B. auch hier in Brasilien grassirt haben, mit der von Olinda vom Jahre 1694 beginnend, der Fall war. Ausserdem haben wir im Staate S. Paulo verschiedene Gegenden, welche von der Seuche heimgesucht wurden und jetzt davon frei sind, ohne dass als Ursache der Krieg gegen die Mosquitos oder ihre merkliche Verminderung gelten könnte. Von diesen Oertlichkeiten will ich z. B. die Städte Campinas und Santos erwähnen, bei welchen das gegenwärtige Verschwinden des Gelbfiebers in eigenthümlicher Weise mit den grossartigen Entwässerungsarbeiten des Bodens und der späteren Wohnstätten zusammentrifft. Es ist auch absolut nicht wahr, dass diese Entwässerungen in den erwähnten Gegenden das Verschwinden der geringelten *Stegomyia* und mit ihr des Gelbfiebers veranlasst hätten, wie irrthümlicher Weise Dr. de Guvea (48) schreibt. Sowohl in Campinas als in Santos existirt gegenwärtig gradese, wie

¹ Was sich jetzt in S. José do Rio Pardo und in S. Simão zuträgt, ist der überzeugendste Beweis gegen die Theorie der Uebertragung des Gelbfiebers durch die Mosquitos. Ungeachtet, dass man schon seit mehreren Monaten die energischsten Vertilgungsmaassregeln gegen die Mücken und deren Larven angewandt hat, schreitet in diesen beiden Orten des Staates von S. Paulo das Gelbfieber ungehindert fort, so dass ein grosser Theil der Bevölkerung die zwei verseuchten Städte hat verlassen müssen.

früher eine ungeheure Anzahl von geringelten Stegomyien: dies zeigt, wie man manchmal Geschichte schreibt! Es ist auch nicht nöthig, für die besonderen Fälle von Santos und Campinas das Fehlen des empfänglichen Elementes als Vorwand anzurufen, denn keine der beiden Städte kann als von nur acclimatisirten Personen bewohnt betrachtet werden, während wir wohl wissen, dass die Einwanderung fortwährend neue Elemente hinzuführt, welche sich in einem für das Gelbfieber vorzüglich empfänglichen Zustande befinden.

Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass in Campinas und Santos, nachdem die Entwässerungen ausgeführt wurden und das Gelbfieber verschwand, sich nicht selten gleichzeitig die drei Elemente vereinigt haben, welche auf Grund der neuen Theorie nothwendig und genügend sein sollten, um eine Gelbfieberepidemie hervorzurufen, als da wären: von anderen Oertlichkeiten herkommende Kranken, geringelte Stegomyien in grosser Anzahl und empfängliche Individuen. Warum brach also in diesen Orten keine neue Epidemie aus? Wie man einsieht, ist das schmeichelhafte Aphorisma „post hoc ergo propter hoc“ in diesem Falle eine doppelschneidige Klinge, welche gerade so gut für die Parteihaltenden, wie für die Gegner der Mosquitostheorie eine rüstige Waffe sein kann. Sodann weiss ich auch nicht, welchen absoluten Werth man den beiden anderen Umständen, auf welche sich die neue ätiologische Theorie stützt, zumessen kann.

1. Die Gelbfieberepidemien sind immer während der heissen Jahreszeit ausgebrochen und in den Ländern, wo die Seuche endemisch ist, fällt die Krankheitscurve des Gelbfiebers mit der der grössten Hitze zusammen.

2. Das Gelbfieber befällt vorzüglicher Weise bei Nacht. Wenn die Bestätigung der Thatsache (welche übrigens nicht von allen Untersuchern angenommen wird), dass in den gemässigten Zonen die Gelbfieberepidemien in der warmen Jahreszeit ausbrechen, einen gewichtigen Anlass zur Vertheidigung der neuen Theorie vorstellen kann, so kann man nicht dasselbe für die Länder sagen, wo das Gelbfieber heimisch ist, denn in der heissen Zone, wo sich diese endemischen Herde befinden, finden sich die Mosquitos das ganze Jahr vor, während die Thiere selbst immer, mit Ausnahme von gewissen sehr seltenen Fällen, die günstigsten Umstände zur Befriedigung ihrer Lebensthätigkeit vorfinden. Dass das Gelbfieber nur während der Nacht befallt, obwohl es sehr vermessen erscheint, es so bestimmt auszusprechen, ist eine in den endemischen Zonen wohlbewährte Thatsache, denn man beobachtet stets, dass diejenigen, welche die Nacht nicht in verseuchten Orten zubringen, nicht von der Krankheit befallen werden; und hier kommt es sehr gelegen, das gewöhnliche Beispiel von Rio de Janeiro und Petropolis, von Santos und S. Paulo

zu erwähnen. Man muss sich aber darin erinnern, was wir schon früher bemerkt haben, dass nicht alle Beobachter die geringelte *Stegomyia* als eine Nachtstechmücke ansehen, im Gegentheil man kann sagen, dass sie als eine Tagmücke betrachtet wird¹; einige Naturforscher, z. B. Ficalbi, sagen, dass sie besonders bei vollem Tage ungemein lästig ist, was ich während meines Aufenthaltes in Rio de Janeiro als vollkommen richtig anerkennen musste. Wollte man also die obengenannten Thatsachen mit der Mosquitostheorie in Verbindung bringen, so müsste man annehmen, dass die *Stegomyien*, welche während des Tages stechen, nicht inficirt seien, oder dass die Personen, welche Gelbfieberorte besuchen, nur während des Tages nicht in Infectionsherde kommen. Aber alle diese Vermuthungen sind schwer zu beweisen. Und hier erscheint als sehr gelegen die Wahrnehmung, dass man nach den glänzenden Studien von Manson über die Filariose der italienischen Schule und von Ross über die Malaria ein in die Augen fallendes Bestreben bemerkt, die Zahl der Krankheiten, bei welchen die blutsaugenden Insecten² die Rolle der Hauptüberbringer spielen, zu vermehren.

Das krankhafte Bestreben, alles zu übertreiben und zu verallgemeinern, was auf wissenschaftlichen und auch in anderen Gebieten sich als neu und einleuchtend darstellt, ist der Beweggrund, dass auch die angesehensten Persönlichkeiten sich anschicken als bewährte Thatsache anzunehmen, was im Augenblicke höchstens nur unter den mehr oder minder

¹ Ribas berichtet, während einer auf gewisse Bezirke von S. Paulo beschränkten Gelbfieberepidemie bemerkt zu haben, dass, während man niemals weder unter den Angestellten der Tramway, welche fortwährend die inficirten Bezirke durchfuhr, noch unter den Passagieren einen Krankheitsfall beobachtete, manchmal hingegen nur einige bei Tage oder bei Nacht in den inficirten Wohnungen zugebrachte Stunden genühten, um von der Seuche befallen zu werden. Diese Umstände stimmen nach Ribas vollkommen mit den Gewohnheiten der geringelten *Stegomyia* überein. Mir scheint, dass diese Beobachtung statt mit der Mosquitostheorie mit der Hypothese der Wohnungsinfection in vollkommenem Einklang steht, welch' letztere, wie ich glaube, von der grossen Mehrzahl der Epidemiologen angenommen ist. (Siehe de Lacerda, Sanarelli.)

² Was die menschliche Pathologie betrifft, so haben unter allen blutsaugenden Insecten die Stechmücken die Aufmerksamkeit der Beobachter am meisten auf sich gelenkt. Auch letzthin sucht Graham das Bestehen eines ätiologischen Verbindungsbandes zwischen den Stechmücken und dem Denguefieber (siehe Graham, Mosquitoes and Dengue, *Med. Record*, 8. Febr. 1902) zu beweisen. Ausserdem berichtet der Majorarzt der britischen Armee, T. Birt in Gibraltar, in den inneren Organen der Stechmücke der Gattung *Culex pipiens* (Linn.) und *Culex spath palpis* (Rondani) einen dem des mittelmeerländischen Fiebers sehr ähnlichen Mikrokokken (*Micrococcus melitensis*) und einen demjenigen des Typhus ähnlichen *Bacillus* bemerkt zu haben! (Theobald, a. a. O.)

wahrscheinlichen Hypothesen seinen Platz finden könnte. Ein Beispiel dafür finden wir in dem am 30. Juli 1901 an die Medicinakademie Frankreichs von Blanchard eingereichten Berichte: „Ueber die von den Stechmücken verursachten Schäden und über die Vertheidigung gegen besagte Insecten“, in welchem entschieden unter die von Stechmücken übertragenen Krankheiten, ausser der Filariose, die Malaria, das Gelbfieber und auch die Lepra gezählt wird! Wenn man bedenkt, dass die, im Ganzen 37 von Niellssen, Hansen, Profeta und Caguina auf dem Menschen ausgeführten Impfungen aussätzigen Materials (Blut, Lepratuberkeln) beständig negativ ausfielen, so ist es sehr schwer zu begreifen, wie die Stechmücke, welche in diesem Falle als einfacher Vermittler des Keimes wirken würde, mit der Einimpfung von, wenn auch in grosser Anzahl eingepflichten, aber als unschädlich erwiesenen Keimen, die Infection hervorrufen soll; denn man kann logischer Weise annehmen, dass die Mücken die Bacillen von Hansen direct aus den Hautaffectionen oder aus dem Blute der Aussätzigen entnehmen: diese Meinung ist, wenn nicht absurd, doch wenigstens sehr gewagt, wie Blanchard selbst bemerkt, und wir müssen hinzusetzen, dass, da ihr bis dato eine praktische Bestätigung abgeht, sie vor der Hand nicht aus dem Bereiche der auf Luft erbauten Hypothesen herausgenommen werden kann.

Gleichfalls können wir für jetzt die auf die Gelbfieberätiologie angewandte Mosquitotheorie nicht als eine für die Wissenschaft gewonnene Thatsache betrachten. Die Frage, wie sie jetzt nach den kürzlich auf der Insel Cuba ausgeführten Versuchen zu stellen sein würde, würde in der That klar und deutlich lauten: Das Gelbfieber rührt von einem nicht mehr sichtbaren, durch eine besondere Stechmücke, die „geringelte Stegomyia“ dem Menschen übertragenen Blutparasiten her. — Dieser Blutparasit, wie man aus den Ergebnissen der erwähnten Versuche schliessen kann, macht im Organismus des nothwendigen Wirthes (Stechmücke) eine Verwandlung durch, um am Ende derselben in die Speicheldrüsen dieses Wirthes überzugehen, von wo er dem Menschen mit dem Speichel inoculirt wird. Wir würden uns also einer im Gebiete der Experimentalpathologie ganz neuen Thatsache, d. i. einem nicht mehr sichtbaren für den Menschen pathogenen Urthiere gegenüber befinden, welches, wenn es in einen Organismus, von welchem es ein eng-verknüpfter Parasit wäre, eingeführt wird, im genannten Organismus eine Verwandlung durchmachen und sich vermehren würde, ohne in der innigen histologischen Structur einiger Organe seines nothwendigen Wirthes die mindeste schätzbare Veränderung hervorzurufen! . . .

Dieses ganze ätiologische Gebäude ist schliesslich auf gewisse scheinbare Analogieen, welche zwischen dem Gelbfieber und der Sumpfinfection

bestehen, und welchen man einen Werth zuschreiben möchte, den sie absolut nicht besitzen, und auch auf Grund der von den von Dr. Sternberg nach Cuba ausgesandten Aerzten an dem Menschen ausgeführten Versuche erbaut. Was diese scheinbaren Analogieen betrifft und den wirklichen und starken Unterschied, welcher zwischen dem ätiologischen Bilde des Gelbfiebers und jenem der Malaria besteht, wird uns von Saint-Vel (49), einem der genauesten und angesehensten Forscher über diesen Gegenstand, eine kurze aber einleuchtende Beschreibung geboten. „Diese (die Sumpffieber) sind in den fünf Welttheilen endemisch: das Gelbfieber ist nur auf den „Grossen Antillen“ und im Golf von Mexico endemisch.“¹

Das Sumpffieber bleibt auf einen Infectionsherd beschränkt; das Gelbfieber pflanzt sich in der Entfernung fort und unzählige Documente beweisen klar und deutlich, dass es von den Menschen, von den Kleidungsstücken und von den Waaren übertragen wird.² Ist ein neuer Infectionsherd geschaffen worden, so strebt er sich auszubreiten, gleichviel ob die Localität, wo er eingeschleppt wurde, der heissen oder der gemässigten Zone angehört, und in diesem letzteren Falle ist die Jahreszeit ganz gleichgültig, ob es Winter oder Sommer ist. Nichts Aehnliches beim Sumpffieber, welches in gewissen Fällen und bei besonderen Epidemieen fast ganz den Anschein des Gelbfiebers annimmt. Sanarelli (a. a. O.) hat auch viele in der heissen Zone gelegene überaus malarische Regionen angegeben, wo das Gelbfieber von selbst niemals erscheint, und wenn es

¹ Diese Beobachtung von Saint-Vel bezieht sich noch auf das Jahr 1868, zu welcher Zeit man noch nicht von endemischen Herden von Gelbfieber in Brasilien sprechen konnte.

² Die Vertheidiger der ätiologischen Mosquitheorie erklären den Umstand der Uebertragung des Gelbfiebers auf Entfernung durch die geringelte *Stegomyia*, indem sie sich besonders auf die Lebensfähigkeit stützen, welche dieser Zweiflügler, besonders wenn er sich an warmen und feuchten Orten befindet, kundgibt; eine in den Unterräumen und kleinen Gemächern der Schiffe leicht zu erfüllende Bedingung. Sie gründen überdies ihre Ansicht noch auf die Thatsache, dass einige der Schiffe, welche das Gelbfieber auf Entfernung übertrugen, mit Zucker beladen waren; denn es ist eine bekannte Sache, dass der Zucker ein vortreffliches Nahrungsmittel für die Stechmücken abgibt. Dies ist der Fall mit der „Anna Maria“, welche im Jahre 1861 das Gelbfieber von Habana nach Saint Nazaire übertrug (siehe Melier, *Relation de la fièvre jaune survenue à Saint Nazaire en 1861*. Paris 1863). Aber in der epidemiologischen Geschichte des Gelbfiebers finden sich Beispiele vor, welche mit dieser Hypothese gar nicht in Einklang zu bringen sind. Sanarelli (a. a. O.) hat viele notorisch bekannte Fälle von Epidemieen, Endemieen und vereinzelte Gelbfieberfälle erwähnt, welche sich unter solchen Umständen zugetragen haben, dass die Mosquitos Jahre hindurch im Inneren von mit ungeniessbaren Waaren angefüllten Kisten, in Koffern, in schmutziger Wäsche u. s. w. ohne Nahrung hätten leben müssen.

auch etwa dort hinkommen sollte, so acclimatisirt es sich niemals (Cayenne, Maroni u. s. w.); es giebt andere Regionen hingegen, welche von der Malaria frei sind, aber wo das Gelbfieber endemisch und stark ist (Vera Cruz, St. Pierre à la Martinique u. s. w.). In Europa: auf Gibraltar, in Murcia, Xeres, Cadiz, Barcelona, Cordova, Livorno u. s. w. herrscht gar keine Malaria, während diese Orte manchmal schwer vom Gelbfieber heimgesucht wurden. Dr. Heward machte während einer Gelbfieberepidemie auf Grenada die Beobachtung, dass die Localitäten der Insel, wo das malarische Fieber herrschte, vom Gelbfieber verschont wurden, welches an den anderen Orten geradezu wüthete!

Was den gewichtigen Werth der bekannten in Cuba am Menschen ausgeführten Versuche betrifft, will ich hier die glaubwürdige Meinung von Patrick Manson erwähnen, welcher in der Sitzung der British Medical Association vom 1. August 1902 dem Dr. James Cantle, Bericht-erstatte dieser Versuche, antwortete, indem er . . . „anrieth, auf Grund der letztthin von den Aerzten der nordamerikanischen Armee veröffentlichten Versuche keine zu überstürzte Schlussfolgerung zu erzielen.“

Es können sich in den angewandten Forschungsmethoden Fehler vorfinden, obwohl er eigentlich nicht angiebt, worin sie bestehen, und besonders was die Ausdehnung der Untersuchungen über das Vorhandensein von Keimen jeglicher Art besonders im filtrirten Blute der Gelbfieberkranken¹ betrifft.

Wenn man an die Hartnäckigkeit denkt, mit welcher von dieser neuen ätiologischen Theorie gesprochen wurde und noch jetzt gesprochen wird, muss man gestehen, dass die Streitfrage ein Hauptinteresse angenommen hat und die Controlirung der auf der Insel Cuba am Menschen vollführten Versuche absolut unvermeidlich ist, denn es handelt sich um nichts Geringeres als mit Genauigkeit die Wahrhaftigkeit einer Hypothese zu bestimmen, welche wenn sie bewiesen werden sollte, das Vertheidigungssystem gegen eine der schrecklichsten die Menschheit treffenden Plagen bestimmen würde.

¹ Die nordamerikanischen Aerzte bedienten sich zum Filtriren des Blutes der Filter nach Berkefeld, welche den grössten Theil der bekannten Keime durchlassen. In einigen von mir zu diesem Behufe ausgeführten Proben habe ich die Beobachtung gemacht, dass z. B. der Bacillus icteroides, wie das Bacterium coli und der Typhusbacillus mit ziemlicher Leichtigkeit und Schnelligkeit durch die Filter nach Berkefeld durchgehen. Kürzlich hat Wherry (*The Journal of med. research.* Nov. 1902) dieselbe Beobachtung gemacht. Ueberdies rührte das filtrirte Blut, welches von allen Keimen freigesprochen und dann für die Impfungen verwendet wurde, von einem einzigen Patienten her.

Corre (50) sagt in seiner Schrift über die Aetiologie und Prophylaxis des amarillischen Typhus, wenn er von den Versuchen über das Gelbfieber spricht, welche Dr. Talmy vor einigen Jahren unter der Leitung von Pasteur in Paris ausführen sollte: „Wir fordern also eine von Gelbfiebergegenden entfernt und an für die amarillische Infection empfänglichen Organismen ausgeführte Impfung, welche überdies unter der Aufsicht von Sachkundigen stattfinden muss, welche gewöhnt sind, die Merkmale zu erkennen, um als solche nicht etwa die Erscheinungen gewöhnlicher oder septikämischer Infection anzusehen.“

Daher sind die Versuche von Guiteras, welche unter Umständen ausgeführt wurden, dass sie dem Einfluss der Umgebung unterliegen mussten (und die Sachkundigen wissen wohl, wie die Stadt Habana allgemein als der schlimmste unter den endemischen Infectionsherden des gelben Fiebers betrachtet werde), zweifelsohne aus dem Bereiche des Streites zu entfernen. Was die Versuche der nordamerikanischen Aerzte betrifft, auch wenn man annimmt, dass sie unter Umständen ausgeführt worden seien, die den Einfluss der Umgebung gänzlich beseitigen, so müssen dennoch die Ergebnisse derselben einer gewissenhaften Kritik weichen.

Und wenn man auch von den verständigen und schweren von Sanarelli (a. a. O.) vorgebrachten Beschuldigungen der unvollkommenen Methode, den Technik- und Beobachtungsirrthümern, in welche die nordamerikanischen Aerzte gefallen wären, absieht, so wurden dennoch die Experimentalgelbfieberdiagnosen von den Mitgliedern der genannten Commission, die die Versuche verfolgen und deren Ergebnisse prüfen sollten, auf Grund der pathognomonischen Symptomathologie des ersten Stadiums der Krankheit gemacht. Wenn man nun einen raschen Ueberblick auf die grossartige Litteratur der klinischen Gelbfieberphänomenologie wirft, so sieht man, wie einige Untersucher in der That behauptet haben, folgende diagnostische Zeichen des ersten Stadiums festzustellen: sie nennen als pathognomonische Initialsymptome das Rothwerden des Gesichtes, das Brennen der Augen, Kopfweh, Bedrückung und Angst in der Herzgegend, die Schmerzen in der Lenden- und Kreuzgegend; der Werth dieser Erscheinungen steigert sich, wenn sich mit ihnen gastrische Phänomene und die Albuminurie zusammen einstellen. Alle diese Erscheinungen würden zusammen die Gruppe der Symptome bestimmen, welche es ermöglicht, das Gelbfieber während seines ersten Stadiums zu erkennen.

Aber andererseits stimmen die Untersucher selbst darin überein, dass es, ehe sich die Anfälle (Gelbwerden und „Vomito negro“), welche dem zweiten Stadium eigenthümliche Erscheinungen sind, einstellen, nicht diagnosticirbar ist.

Für eine gute Anzahl Kliniker ist es schwer und manchmal auch unmöglich, die Gelbfieberfälle, welche mit schwarzem Erbrechen endigen, bis zu der Hälfte und auch bis zu drei Fünftel ihres Verlaufes, d. h. während der Erregungsphase, vielen Fällen gewöhnlichen Fiebers gegenüber zu diagnosticiren. Bally macht die Bemerkung, dass die Autoren über die Hauptcharaktere der Krankheit wohl einstimmig sind, aber dass diese Einstimmigkeit aufhört, sobald es sich darum handelt, jene Charaktere zu beschreiben, welche nicht vollkommen unterscheidend sind. Unter diesen nicht wesentlich typischen Symptomen sind alle begriffen, mit Ausnahme des „Vomito negro“ und anderer charakteristischer Hämorrhagieen; es sind eben diejenigen, welche das Gelbfieber mit anderen Krankheiten verwechseln lassen; mit einem Worte, die Krankheitserscheinungen des ersten Stadiums. Um den Ausdruck Bally's zu gebrauchen, „sind Gelbwerden und ‚Vomito negro‘ die Standarte des Gelbfiebers“: diese Standarte beginnt sich eben im zweiten Stadium der Krankheit zu entfalten. Wir können sagen, dass die genaue Diagnose des Gelbfiebers vor der Erscheinung des „Vomito negro“ gerade so schwierig ist, wie jene der Blattern vor dem Ausschlage.

Wenn man also während einer Epidemie zum Heile der allgemeinen Gesundheit die rasche Diagnose der Gelbfieberfälle auf Grund der unbestimmten Symptomatologie des Einfallstadiums zulassen kann; wenn es erlaubt sein kann, unter die klinischen Formen des Gelbfiebers, ausser denjenigen leichten Gelbfiebers, ohne Gelbwerden, noch Schwarz-erbrechen, noch Harnverhaltung, auch jene des Abortivgelbfiebers einzureihen, so ist es doch eine ganz andere Sache, wenn es sich darum handelt, ein diagnostisches Urtheil, welches als Hauptbegründung einer wissenschaftlich und social so wichtigen ätiologischen Theorie dienen soll, über die experimentale Fortpflanzung der Krankheit zu fällen.

Und wirklich ist nach unserer Meinung ein ziemlich starker Glaube nöthig, um sich, wie es die nordamerikanischen Aerzte auf Cuba gethan haben, für berechtigt zu halten, nach den vier Weltgegenden die erstaunliche Kunde auszuschreiben, typische Fälle von experimentellem Gelbfieber hervorgebracht zu haben, welche nur auf Grund von unbestimmten, einer grossen Mannigfaltigkeit von Krankheitsformen zukommenden Symptomen (vom einfachen eintägigen Fieber von unbestimmtem Typus, bis zu den classischen Formen des Typhus und der Blattern) als solche charakterisirt waren.

Wenn die italienischen und englischen Gelehrten mit gleichem Leichtsinne die Schlüsse aus ihren Versuchen über die allerneueste ätiologische Theorie der Malaria gezogen hätten, würde sie die wissenschaftliche Welt nicht einmal in ihrem eigenen Lande ernst genommen haben.

Zum Schlusse sind also diese Versuche aus Beweggründen verschiedener Art, auf welche wir nicht weiter eingehen wollen, nicht genügend, um die neue, auf das Gelbfieber angewandte Mosquitostheorie aus dem Bereiche der Vermuthungen zu reissen.

Man muss vor Augen behalten, dass, wenn auch in der Vergangenheit verschiedene angesehene Aerzte die These der directen Ansteckungsfähigkeit des Gelbfieberkranken behauptet haben, doch derjenige, der Gelegenheit gehabt hat, vereinzelte, in früher freien Gegenden eingeschleppte Fälle der Krankheit zu beobachten und mit Genauigkeit der Entwicklung irgend einer Gelbfieberepidemie zu folgen, sich hat überzeugen können, dass das Gelbfieber eine jener Krankheiten ist, deren specifische Keime, um Fortpflanzungsvermögen zu bekommen, besonderer an die Umgebung gebundener Bedingungen bedürfen; diese Erscheinung ist übrigens auch verschiedenen anderen infectiösen Krankheiten gemein, unter die man ohne Zweifel auch die Cholera, den Typhus u. s. w. zählen muss. In unserem Falle würde also die geringelte *Stegomyia* diese „Zubedingung“ vorstellen; sie würde also dieses bis heute unbekannt gebliebene vermittelnde Agens sein, welches dazu nothwendig ist, eine Gegend mit Gelbfieber zu inficiren. Aber dessen ungeachtet muss man dennoch schliessen, dass die neue Theorie sich mit unseren epidemiologischen Kenntnissen über das Gelbfieber nicht vollkommen in Einklang befindet; da ihr überdies jegliche experimentelle Grundlage abgeht, kann sie vor der Hand als nur auf Wahrscheinlichkeiten und Analogieen gegründet betrachtet werden.

Protokolle.

Einige Fälle charakteristischen Gelbfiebers mit fatalem Verlaufe, bei welchen in systematischer Weise die bakteriologischen Untersuchungen während des Lebens und nach dem Tode ausgeführt wurden (Hospital von S. Sebastião zu Rio de Janeiro).

I. Fall.

(Nr. 955.) Rodrigo Pinto Vievia, Portugiese, 17 Jahre alt. Eintritt am 21. VI. 1902. 2. Krankheitstag. Temp. 39.5° . Befindet sich in accentuirtem Zustande von Ueberspanntheit; das Gesicht congestionirt und die Bindehaut sehr stark mit Blut injicirt. Puls voll und häufig schlagend. Harn spärlich und albuminös. Untersuchung des Bodensatzes: Reichliche wachsartige und hyaline Cylinder; manche fettkörnige Cylinder.

Aus einer der mittleren Adern eines Armes, entsprechend der inneren Seite des Ellbogengelenkes, werden 10^{ccm} Blut entnommen, mit welchem man zahlreiche Flötenschnabelagarculturen anlegt. Resultat: negativ.

Thermo-sphygmographische Curven bei typischen Gelbfieberfällen.

März. 1903.

Fig. 1.

Fataler Fall mit schnellem Verlaufe.

Januar. 1903.

Fig. 2.

Fall mittlerer Stärke (Genesung).

März. 1903.

Fig. 3. Fatal Fall

mit überaus schnellem Verlaufe.
(Krankenhaus für die ansteckenden Krankheiten zu S. Paulo.)

23. VI. 1902. (4. Krankheitstag.) Pathognomonische Phänomene des 2. Stadiums. Accentuirter, über den ganzen Körper verbreiteter Ikterus, welcher besonders an den weissen Augenhäuten sehr sichtbar ist. Vielfältige, passive Hämorrhagieen. „Vomito negro“. Spärlicher, sehr albuminöser Harn. Untersuchung des Bodensatzes: Zahlreiche, zum grossen Theile fettkörnige Cylinder.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes (10^{ccm} auf schräg. Agar).

Resultat: Entwicklung des *Bacillus icteroides* in 3 Agarröhren. (6 Colonieen.) Tod — 24. VI. 1902 (5. Krankheitstag).

Leichenschau: Anatomisch-pathologische, für das Gelbfieber charakteristische Merkmale: reichliches, schwarzes Material im Magen und im Darne. Leber stark congestionirt, reich an Nierencylindern. Weist eine hervortretende Reaction der Gallenpigmente auf.

Bakteriologische Untersuchung.

Blut: *Streptococcus* — *Colibacillus*.

Leber: Entwicklung des *Bacillus icteroides* in schwachem Quantum in den Culturen flüssiger Gelatine mit Zugabe von specifisch agglutinirendem Serum und auf Agarstrichculturen. — Secundärinfektionskeime: *Proteus* — *Colibacillus*.

Niere: *Bacillus icteroides* in den Culturen flüssiger Gelatine mit specifischem Serum.

Milz: *Colibacillus*, *Staphylococcus aureus*. Agglutinationsfähigkeit des Blutserums sub *Bacillus icteroides*. Im Leben 1:5. Nach dem Tode 1:5.

II. Fall.

(Nr. 959.) Antonio Pinto da Silva, Portugiese, 33 Jahre alt. Eintritt am 21. VI. 1902. 2. Krankheitstag. Temp. 39°. Allgemeiner Zustand nicht schwer. Harn reichlich, leicht albuminös. Untersuchung des Bodensatzes: Spärliche hyaline und wachsartige Cylinder.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes (10^{ccm} auf schräg. Agar).

Resultat: Negativ.

23. VI. 1902. (4. Krankheitstag.) Allgemeiner Zustand stationär. Temp. 37° (2. Stadium). Leichte Gelbsucht, welche besond ersauf jenem Theil der weissen Augenhaut, welche von den Augenliedern verdeckt bleibt, hervortritt. Harn albuminös; weist nicht die Reaction der Gallenpigmente auf. Untersuchung des Bodensatzes: Hyaline und wachsartige Cylinder; einige fettkörnige Cylinder.

27. VI. 1902. (7. Krankheitstag.) In den ersten Morgenstunden treten unerwartete, sehr schwere urämische Phänomene ein. Der Kranke fällt in tiefes Coma und stirbt gegen 11 Uhr Vorm.

Leichenschau: Typische Phänomenologie des gelben Fiebers. Magen voll schwarzen Materials. Gedärme mit hämorrhagischen Flecken behaftet.

Leber: Blutleer, von braungelber Farbe, sehr starke Steatose.

Niere: Anämisch; in den Beckchen findet sich sehr wenig viscid, albuminreicher Urin mit Epithelialelementen und Harneylindern vor.

Harnblase enthält beiläufig 5^{cem} dichten Harns, welcher, der Wärme ausgesetzt, zu einer Masse gerinnt. Im Harnbodensatz sind in ziemlicher Anzahl fettkörnige Cylinder vorhanden.

Blut und Harn enthalten keine Gallenpigmente.

Bakteriologische Untersuchung.

Blut: *Bacillus icteroides*, *Proteus vulgaris* und *Colibacillus*.

Leber: *Bacillus icteroides* in den Culturen flüssiger Gelatine mit specifischem Serum und in den Gelatineplatten.

Niere: *Proteus*, *Colibacillus*, *Streptococcus*.

Milz: *Colibacillus*, *Streptococcus*, *Proteus*.

Agglutinierungsvermögen des Serums auf den *Bacillus icteroides*: Im Leben: 1:8. Nach dem Tode: 1:10.

III. Fall.

(Nr. 988.) José dos Santos, Portugiese, 32 Jahre alt. Eintritt am 26. VI. 1902. 3. Krankheitstag. Allgemeiner Zustand schwer. Harn spärlich, stark albuminös. Temp. 39°. Im Bodensatz finden sich zahlreiche, zum grossen Theile fettkörnige Cylinder vor.

27. VI. 1902. (4. Krankheitstag.) Anfang des 2. Stadiums. Allgemeiner Zustand schwer. Temp. 38.5°. Vielfache passive Hämorrhagieen; „Vomito negro“. Harn spärlich, welcher in der Wärme zu einer Masse gerinnt und an wachsartigen und fettkörnigen Cylindern reich ist.

Starke Gelbsucht.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes (10^{cem} auf schräg. Agar).

Resultat: *Colibacillus*, *Streptococcus*.

30. VI. 1902. Allgemeiner Zustand accentuirt, verschlimmert. Temp. 35°. Vollkommene Anurie. „Vomito negro“. Unverhaltbare Epistaxis. Im Verlaufe des Tages treten schwere urämische Phänomene ein.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: *Colibacillus*, *Streptococcus*, *Proteus*. Tod: 1. VII. 1902.

Leichenschau: Sehr accentuirte Gelbsucht. Die äusseren Tegumente ockergelb mit schieferfarbigen Flecken.

Magen und Gedärme mit wenigem schwarzem Material.

Leber: Safrangelb, anämisch.

Niere: Fett.

Milz: Hypertrophisch.

Harnblase: Leer.

Bakteriologische Untersuchung.

Blut: *Proteus*, *Streptococcus*, *Colibacillus*.

Leber: *Bacillus icteroides*, in den Culturen flüssiger und folglich agglutinirender Gelatine, in den Gelatineplattenculturen und in den Agarculturen. Sehr reichliche Secundärinfectionskeime.

Niere: *Bacillus icteroides* in den Gelatine- und Agglutininserum-culturen.

Milz: Ungeheure Anzahl von Secundärinfectionskeimen. Blut und Harn weisen sehr stark die Reaction der Gallenpigmente auf.

Agglutinierungsvermögen des Serums sub *Bacillus icteroides*. Im Leben: 1:20. Nach dem Tode: 1:30.

IV. Fall.

(Nr. 996.) Manoel Avelino do Barros, Brasilianer, 22 Jahre alt. Eintritt am 28. VI. 1902. 3. Krankheitstag. Allgemeiner Zustand schwer. Temp. 39.4°. Harn sehr stark albuminös, eine grosse Anzahl von wachsartigen und fettkörnigen Cylindern enthaltend.

26. VI. 1902. Allgemeiner Zustand verschlimmert. Temp. 39°.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: Negativ.

1. VII. 1902. (2. Stadium). Temp. 36.4°. Reichliche, passive Hämorrhagien. Hartnäckiges „Vomito negro“. Vollkommene Anurie. Subdelirium.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: Negativ. Gestorben am 2. VII. 1902 unter starken Convulsionen.

Leichenschau: Magen und Gedärme mit zahlreichen ecchymotischen Flecken behaftet und wenig, schwarzes Material enthaltend.

Leber: Hämorrhagisch, steatotisch.

Niere: Fett, congestionirt.

Milz: Normal.

Harnblase: Leer.

Bakteriologische Untersuchung.

Leber: *Bacillus icteroides*.

Niere: *Bacterium coli*.

Milz: *Bacterium coli*.

Der Harn und das Blut enthalten keine Gallenpigmente.

Agglutinationsfähigkeit des Serums sub *Bacillus icteroides*. Während des Lebens: 0. Nach dem Tode: 0.

V. Fall.

(Nr. 997.) Antonio da Costa, Portugiese, 23 Jahre alt. Eintritt am 30. VI. 1902. 2. Krankheitstag. Temp. 40°. Harn leicht albuminös. Untersuchung des Bodensatzes: Spärliche hyaline Cylinder. Allgemeiner Zustand nicht schwer.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: Negativ.

2. VII. 1902. (4. Krankheitstag.) Temp. 37.5°. Typische Phänomenologie des 2. Stadiums. Leichte Stomatorrhagie. Untersuchung des Harns: Mässige Quantität Albumen, spärliche wachsartige Cylinder.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: Negativ.

3. VII. 1902. In den Morgenstunden tritt eine reichliche Hämatemese ein; alsdann fällt der Kranke in tiefes Coma und stirbt in den Vormittagsstunden.

Leichenschau: Magen und Gedärme stark congestionirt, leer.

Leber: Congestionirt, safrangelb, stark steatotisch.

Niere: Congestionirt, fett.

Milz: Normal. — Harnblase mit wenigem albuminösen Urin.

Bakteriologische Untersuchung.

Blut: *Proteus vulgaris*.

Leber: *Bacillus icteroides*, *Proteus vulgaris*.

Niere: *Proteus vulgaris*.

Milz: *Proteus vulgaris*.

Blut und Harn enthalten keine Gallenpigmente.

Agglutinationsfähigkeit des Serums sub *Bacillus icteroides*. Während des Lebens: 1:5. Nach dem Tode: 1:5.

VI. Fall.

(Nr. 1011.) Anselmo de Jesus Lovreiro, Portugiese, 21 Jahre alt. Eintritt am 2. VII. 1902. 3. Krankheitstag. Temp. 39.5°. Allgemeiner Zustand schwer. Harn sehr stark albuminös, enthält eine mässige Quantität von hyalinen und wachsartigen Cylindern.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: Negativ.

4. VII. 1902. Temper. 36°. Pathognomonische Phänomenologie des 2. Stadiums. Reichliches „Vomito negro“. Harn spärlich, bei Wärme zu Masse gerinnend. Untersuchung des Bodensatzes: Zahlreiche, wachsartige und fettkörnige Cylinder.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Bacillus icteroides (6 Colonieen auf 10^{ccm} Blut auf schrägen Agar ausgesät).

Tod am 5. VII. 1902 (6. Krankheitstag) offenbar an urämischer Vergiftung.

Leichenschau: Stark markierte Gelbsucht. Magen und Gedärme mit hämorrhagischen Flecken versehen und reichliches, schwarzes Material enthaltend.

Leber: Hämorrhagisch, steatotisch.

Niere: Hämorrhagisch. Die Nierenbeckchen sind voll dichten, leimigen Harns.

Milz: Hämorrhagisch.

Harnblase wenigen (ungefähr 10^{ccm}) leimigen, an wachsartigen und fettkörnigen Cylindern reichen Urin enthaltend. Weist die Reaction der Gallenpigmente auf.

Agglutinationsfähigkeit des Serums sub *Bacillus icteroides*: Während des Lebens: 1:10. Nach dem Tode: 1:15.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Organe.

Für den *Bacillus icteroides*: negativ.

VII. Fall.

(Nr. 1021.) Antonio Carvallido, Spanier, 23 Jahre alt. Eintritt am 4. VII. 1902. 2. Krankheitstag. Temperatur 39.4°. Allgemeiner Zustand schwer.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: Negativ.

6. VII. 1902. Temp. 36.2°. Typische Phänomenologie des 2. Stadiums. Unaufhörliches „Vomito negro“; reichliche Hämorrhagieen. Harn spärlich, albuminös, zahlreiche wachsartige und einige fettkörnige Cylinder enthaltend.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Bacillus icteroides (4 Colonieen auf 10^{cem} Blut auf schrägen Agar ausgesät).

Tod am 5. VII. 1902 in den Vormittagsstunden, unter heftigen, urämischen Phänomenen.

Leichenschau: Accentuirte Gelbsucht. Magen und Gedärme congestionirt, reichliches schwarzes Material enthaltend.

Leber: Hämorrhagisch, safrangelb, stark steatotisch.

Niere: Hämorrhagisch, mit Zonen fettiger Degeneration.

Milz: Hämorrhagisch.

Harnblase mit wenigem albuminösen Urin, zahlreiche, wachsartige und fettkörnige Cylinder enthaltend.

Bakteriologische Untersuchung.

Blut: Bacterium coli.

Leber: Bacillus icteroides in den Culturen flüssiger Gelatine mit agglutinirendem Serum. In den Agarculturen: Bacterium coli, Staphylococcus aureus.

Milz: Bacterium coli, Staphylococcus aureus. Das Blutserum und der Harn enthalten spärliche Gallenpigmente.

Agglutinationsfähigkeit des Serums sub Bacillus icteroides. Während des Lebens: 1:10. Nach dem Tode: 1:15.

VIII. Fall.

(Nr. 1028.) Manoel Rodrigues Castellano, Spanier, 21 Jahre alt. Eintritt am 6. VII. 1902. 2. Krankheitstag. Allgemeiner Zustand schwer. Temp. 40°. Harn reichlich, albuminös.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Resultat: Negativ.

8. VII. 1902. (4. Krankheitstag.) Klassische Phänomenologie des 2. Stadiums. Unüberwindliches „Vomito negro“; Epistaxis, Enterorrhagie. Anfangende Gelbsucht, welche besonders auf der weissen Augenhaut hervortritt. Harn spärlich, albuminös, mit zahlreichen Cylindern. Temp. 38°.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

Bacillus icteroides (8 Colonieen auf 10^{cem} Blut auf schrägen Agar ausgesät).

Stirbt am 10. VII. 1902 (6. Krankheitstag) unter sehr heftigen urämischen Phänomenen.

Leichenschau: Leichte Gelbsucht. Farbe der Tegumente stark safrangelb, nach dem Tode accentuirter. Dieser Umstand ist zweifelsohne hämatogenen Ursprungs, denn weder das Blutserum noch der Harn enthalten Gallenpigmente.

Magen und Gedärme stark hyperämisch, wenig schwarzes Material enthaltend.

Leber: Anämisch, accentuirt, steatosisch.

Niere: Anämisch, fett.

Milz: Normal. Harnblase mit wenigem albuminösen Urin.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Organe weist nur einen Staphylococcus und einen Colibacillus auf.

Agglutinationsfähigkeit des Serums auf den Bacillus icteroides: Während des Lebens: 0. Nach dem Tode: 0.

Einige mit dem „Bacillus icteroides“ (Sanarelli) vorgenommene Hundeversuche.

I. Reihe. Impfung lebender Cultur.

Fall I.

Ausgewachsener Hund, 8^{kg} schwer.

1. III. 1902. — Impfung in die Blutbahn von 2^{cem} Bouilloncultur des Bacillus icteroides von 24 Stunden.

Ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Impfung stellt sich heftiges Erbrechen ein. Das Thier erbricht das ganze, kurze Zeit vor der Impfung eingenommene Futter. Am Abend, ungefähr 6 Stunden nach der Impfung, tritt das Fieber ein. Die Mastdarmtemperatur ist 39°. 2 Stunden später zeigt das Thermometer 41°.

2. III. — Das Thier befindet sich in einem Zustande vollkommener Entkräftung.

Mastdarmtemperatur 37°. Während der Nacht hat eine reichliche Enterorrhagie stattgefunden. Gegenwärtig zeigt sich Stomatorrhagie und Hämorrhagieen der Bindehaut. Gegen 12 Uhr stellt sich das charakteristische „Vomito negro“ ein, der Koth ist flüssig und hat ein pechartiges Aussehen. Aus einer Kehllader werden 5^{cem} Blut für die bakteriologische Untersuchung entnommen.

Die directe bakterioskopische Prüfung dieses Blutes fällt negativ aus; die culturelle Untersuchung weist einen Streptococcus und einen Colibacillus nach. Der Hund fällt in tiefes Coma. Die Paralyse der Athmungsfunction ist sehr accentuirt. Der Tod stellt sich beiläufig 24 Stunden nach der Impfung ein.

Leichenschau. — Brusthöhle: Lungen hämorrhagisch. Herz voll dichten, schwärzlichen Blutes. Pericardisches Exsudat hämorrhagisch.

Bauchhöhle: Der Magen enthält wenige, schwärzliche Flüssigkeit, in welcher kleine Blutcoagula schwimmen. Die schleimige Oberfläche ist mit schieferfarbigen Flecken besetzt, welche sich bei einer genaueren Prüfung als aus einem dichten Netze ektatischer und bluttriefender Capillargefäße bestehend, erweisen.

Darm: Enthält eine gewisse Quantität dichter, schwärzlicher Flüssigkeit. Die Schleimhautfläche ist zum grossen Theile mit blutigem Schleime bedeckt.

Milz: Schlaff, schwarz.

Leber: Aeussere Oberfläche von safrangelber Farbe mit hämorrhagischen Flecken. Unter dem Schnitte fliesst reichliches Blut heraus. Die histologische Untersuchung der frischen mit dem Gefriermikrotom hergestellten und mit hydroalkoholischer Lösung von Sudan III behandelten Schnitte weist eine bedeutende, an gewissen Stellen sehr accentuirte Degeneration und fettige Infiltration der Leberzellen auf. Die Blutcapillargefässe sind sehr erweitert und voll Blut.

Niere: Hämorrhagisch. Die mit 2 proc. Osmiumsäurelösung behandelten Schnitte weisen an verschiedenen Stellen des Zellenprotoplasma der Canälchenepithelien (Infiltration sehr feiner Körnchen) die anfangende Fettdegeneration auf. Die Degeneration erscheint accentuierter an den Gefässwänden. Die Canälchen sind zum grossen Theile mit hyaliner amorpher Substanz und Fettkörnchen erfüllt.

Die mikroskopische Untersuchung des aus der Harnblase entzogenen Harnbodensatzes lässt eine bedeutende Menge von wachsartigen und fettkörnigen Cylindern sehen.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes.

In den Agarstrichculturen entwickeln sich ein Streptococcus, ein Colibacillus und ein Proteus.

Die Isolirculturen in flüssiger Gelatine mit Zugabe von specifischem Serum, welche mit Fragmenten von Milz, Niere, Leber ausgeführt werden, weisen den Bacillus icteroides auf.

Agglutinationsvermögen des Blutes auf Bacillus icteroides: Während des Lebens: 0. Nach dem Tode: 0.

Fall II.

Ausgewachsener Hund. Gewicht 7^{kg}.

Am 20. III. wird mit einer starken Canülnadel durch die Bauchwand eine endohepatische, aus wenigen Tropfen einer Culturwasseremulsion von Bacillus icteroides auf Agar bestehende Impfung vorgenommen. Für jenen und den folgenden Tag hindurch zeigt sich keine Veränderung im allgemeinen Zustande des Hundes.

Am 22. III., 3. Tag nach der Impfung, ist er traurig, verschmäht das Futter und ist einem fortwährenden Muskelerzittern unterworfen. Gegen 11 Uhr Vormittags stellt sich ein heftiges Fieber ein. Mastdarmtemperatur 41°. Am Abend tritt das biliös aussehende Erbrechen ein.

23. III. Die Temperatur bleibt schwankend zwischen 40.5° und 41°. Das biliöse Erbrechen setzt sich fort. Der Hund leidet offenbar an Blasenzwang. Die mikroskopische Untersuchung des wenigen, bluthaltigen, ausgezeigten Harnes weist eine beträchtliche Menge, zum grossen Theile fettkörniger Urincylinder nach. Am Abend stellen sich accentuirte Zahnfleisch- und Bindehautämorrhagien, Gastrorrhagie und reichliche Enterorrhagie ein.

24. III. Temp. 38.2°. Das „Vomito negro“ giebt sich kund; der Koth ist flüssig und schwarz gestreift; die Bindehaut- und Kieferhämorrhagien setzen sich fort. Der Harn ist spärlich und stark albuminös. Die culturelle Untersuchung des in diesem Stadium entnommenen Blutes weist einen Staphylococcus aureus und einen Proteus auf.

25. III. Temp. 37°. Der Hund befindet sich in einem Zustande vollkommener Entkräftung. Aus dem Maule und aus dem After fliesst eine schwarze pechartig aussehende und pechconsistente Flüssigkeit. Die Anurie ist vollkommen.

26. III. Temp. 36.5°. Der Zustand verbleibt wie am vorhergehenden Tage. In den Morgenstunden stellt sich starke Convulsion ein und der Hund crepirt.

Leichenschau. — Brusthöhle: Mit bluthaltigem Serumexsudate voll. Lunge hämorrhagisch. Herz schlaff. Herzspitze mit evidenter Fettdegeneration behaftet.

Bauchhöhle. — Magen: Wenige, schwarze Substanz enthaltend. Magenschleimhaut mit hämorrhagischen Flecken besetzt. Darm mit kargem schwarzem Material; Schleimhaut mit bluthaltigem Schleime bedeckt.

Milz: Schlaff, dunkel.

Leber: Von braungelber Farbe, blutleer, zerreiblich. Die lichte Oeffnung der Gefässe bleibt unter dem Schnitte klaffend offen, ohne einen Tropfen Blut zu geben.

Niere: Anämisch mit breiten gelben Zonen, besonders auf dem Rindentheile.

Die frischen Schnitte des hepatischen Gewebes zeigen unter Behandlung mit Lösung nach Sudan III eine vollkommene Degeneration des Zellenprotoplasma. In einigen Zonen kann man dank dem Zusammenfliessen der dicken von der Lösung nach Sudan III gefärbten Fetttropfen im Gesichtsfelde des Mikroskopes grosse hochrothe Flecken wahrnehmen. Die Nierenschnitte weisen unter Behandlung einer 2 procent. Osmiumsäurelösung eine vorgeschrittene Degeneration des Nierenparenchyms auf. Die lichte Oeffnung der Canälchen ist gänzlich mit kleinen albuminösen Coagulis, Epithelialabfällen und Fetttropfen verschiedener Grösse verstopft.

Die histologische Untersuchung der in physiologischer Normallösung von NaCl getrockneten und mit hydroalkoholischer Tinctur nach Sudan III behandelten Muskelfibern der Herzspitze weist eine mehr oder minder accentuirte Degeneration dieser Fibern auf.

Bei einigen Fibern sieht man nur noch an einigen Stellen die Querstreifung, währenddem eine feinkörnige Fettinfiltration sichtbar ist. Andere sind vollständig mit kleinen und grossen Fetttropfen bedeckt und äusserst zerreiblich.

Die Untersuchung des dichten und spärlichen in der Harnblase aufgefundenen Urins stellt sehr zahlreiche, fast gänzlich fettkörnige Cylinder und reichliche von der Entblätterung des Blasenschleimhautepitheliums herührende Zellenelemente dar. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes weist das Vorhandensein des *Bacillus icteroides* nicht nach, währenddem hingegen einige gewöhnliche Secundärinfectionskeime sich zeigen.

Mit den Isolirculturen in flüssiger Gelatine und antiamarillischem Serum, und mit der Plattengelatinecultuur wird der *Bacillus icteroides* aus der Leber isolirt, währenddem die Probe mit Niere und Milz negativ ausfällt.

Agglutinationsvermögen des Blutes auf *Bacillus icteroides*: Während des Lebens: 0. Nach dem Tode: 1:10.

Fall III.

Ausgewachsener Hund. Gewicht $10\frac{1}{2}$ kg.

3. XII. 1902. In eine Kehllader werden 5^{cem} einer dichten Emulsion von Agarcultur des *Bacillus icteroides* eingeimpft.

Eine halbe Stunde nach der Impfung wird das Thier von einem sehr heftigen Schauer befallen und erbricht den Inhalt des Magens.

Am Abend stellt sich das Fieber ein. (Mastdarmtemperatur 39.2° .)

4. XII. Temperatur 40.5° . Allgemeine Entkräftung. „Vomito negro“. Hämorrhagische flüssige Darmentleerungen. Bindehauthämorrhagieen. Harn spärlich und albuminös. Die mikroskopische Untersuchung weist in demselben das Vorhandensein zahlreicher wachsartiger und fettkörniger Cylinder nach.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes stellt das Vorhandensein des *Bacillus icteroides* in verhältnissmässig geringer Anzahl dar. (4 Colonien auf 5^{cem} Blut auf schrägen Agar ausgesät.)

5. XII. Temp. 40.3° . Der allgemeine Zustand verschlimmert sich. Am Abend fällt das Thier in tiefes Coma.

6. XII. Die Zustände des vorhergehenden Tages setzen sich fort. — Temp. 39° .

7. XII. Allgemeiner Zustand stationär. Temp. 35.6° . Am Abend tritt ein heftiger convulsiver Anfall ein. Nach 1 Stunde (5. Krankheitstag) crepirt das Thier, nachdem es reichliches, charakteristisches, schwarzes Material erbrochen hat.

Leichenschau. — Brusthöhle: Lunge congestionirt. Herz voll dunklen, syrupdichten Blutes.

Bauch. Magen leer. Schleimhaut congestionirt mit reichlichem, mit schwarzem Material vermischem Schleim austapeziert.

Gedärme leer; Schleimhaut in der ganzen Darmstrecke stark congestionirt.

Milz hypertrophisch, hämorrhagisch. Niere hämorrhagisch mit gelben Flecken. Leber hämorrhagisch mit ockergelben Flecken. Harnblase zusammengeschrumpft und wenige Cubikcentimeter dichten, albuminösen Urins enthaltend. Die mikroskopische Untersuchung weist eine ungeheure Menge zum grössten Theile fettkörniger Cylinder nach. Die histologische Untersuchung der mit hydroalkoholischer Lösung nach Sudan III behandelten Leberschnitte weist eine tiefgehende Steatose der Leberzellen auf.

Mit der Osmiumlösung wird in den Nierengewebeschnitten eine accentuirte Degeneration des Parenchyms nachgewiesen.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes weist eine grosse Mannigfaltigkeit von Secundärinfectionskeimen auf. Aus der Leber und aus der Milz wird in spärlicher Anzahl der *Bacillus icteroides* isolirt. Sowohl in diesen Organen als in der Niere sind die Secundärinfectionskeime durch zahlreiche Arten vertreten.

Agglutinationsvermögen des Blutes auf *Bacillus icteroides*: Während des Lebens: 1:10. Nach dem Tode: 1:10.

II. Reihe. Impfung filtrirter Cultur.

Fall I.

Ausgewachsener Hund. Gewicht 10^{kg}.

25. XI. In eine Kehlader werden 5^{cem} von 14 Tage lang bei einer Temperatur von 37° im Ofen gehaltener, und mit Kerze nach Kitasato filtrirter Cultur von *Bacillus icteroides* eingeimpft.

Nach 1 Stunde wird das Thier von starkem Schauer und von heftigen Brechanfällen befallen.

Thermische Curven
bei der Infection und ikteroidischer Intoxication des Hundes.

Fig. 4.

Einimpfung endo-hepatischer lebender Cultur
des *Bacillus icteroides*

Fig. 5.

Intravenöse Injection filtrirter
ikteroidischer Cultur.

Am Abend stellt sich das Fieber ein. — Binnen wenigen Stunden steigt die Temperatur bedeutend: um 8 Uhr Abends (9 Stunden nach der Impfung) zeigt das Thermometer 41.2°.

26. XII. Temperatur 41°, Hämatemesis, reichliche Enterorrhagie. Urin stark albuminös. Im Harnbodensatz finden sich zahlreiche, zum grossen Theile fettkörnige Cylinder vor.

27. XII. Temperatur 40°, „Vomito negro“, Bindehaut-hämorrhagieen. Darmentleerungen flüssig, pechartigen Aussehens.

28. XII. Temperatur 39°. Der allgemeine Zustand des vorhergehenden Tages dauert fort. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes ist negativ.

29. XII. Temperatur 37°. Das Thier ist sehr niedergeschlagen. Die Athmung ist beengt. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes weist einen *Staphylococcus aureus* nach.

30. XII. Temperatur 36°. Am Vormittage stellt sich ein besonders auf den weissen Augenhäuten ersichtlicher Anfang von Gelbsucht ein. Ich entnehme wenige Cubikcentimeter Blut, welche ich gerinnen^{zu} lasse. Das Serum ist leicht grünlich gefärbt.

31. XII. Temperatur 36°. Die Gelbsucht ist sehr hervortretend. Die Untersuchung des Harns weist die Reaction der Gallenpigmente auf. Das Blutserum ist accentuirt ikterisch.

Temperatur 36.4°; der Zustand des vorhergehenden Tages dauert fort. Am Abend fällt das Thier in tiefes Coma.

Temperatur 35°. In den Vormittagsstunden tritt der Tod ein (9. Krankheitstag).

Leichenschau: Aeussere Tegumente hervortretend ikterisch.

Bauchhöhle: Magen leer, Schleimhaut congestionirt.

Gedärme stark injicirt: Lymphfollikel und Peyer'sche „Plaques“ hypertrophisch. Man nimmt eine starke Hypertrophie einiger Retroperitonealdrüsen wahr.

Milz hypertrophisch. Leber accentuirt steatosisch, blutleer.

Gallenblase: Enthält wenige, fadenartige, grünlich-gelbe Galle. Harnblase wenigen, albuminösen, an fettkörnigen Cylindern reichen Harn enthaltend.

Niere mit grossen gelben Flecken gesprenkelt.

Die histologische Untersuchung der Leber und der Niere weist eine in beiden Organen accentuirte Fettdegeneration auf.

Die bakteriologische Untersuchung der Organe, des Blutes und der hypertrophischen Retroperitonealdrüsen weist eine bedeutende Mannigfaltigkeit von Secundärinfectionskeimen nach.

Agglutinationsvermögen des Blutserums: Während des Lebens zwischen 1:15 und 1:20 schwankend. Nach dem Tode 1:25.

Fall II.

11. XII. Ausgewachsener Hund. Gewicht 8^{kg}.

In eine Kehllader wird eine Impfung von 3^{cem} einer wie beim vorhergehenden Versuche zubereiteten ikteroidischen Toxinlösung vorgenommen. Beiläufig eine Viertelstunde nach der Impfung wird der Hund von heftigen Brechanfällen befallen. Später stellt sich an allen Gliedern ein anhaltendes Zittern ein, welches den ganzen Tag dauert. In den ersten Abendstunden tritt das Fieber ein (Mastdarmtemperatur 39°). Der Harn^{ist} reichlich und leicht hämaturisch.

Die Bodensatzuntersuchung weist spärliche hyaline und wachsartige Cylinder nach. Albumen: Spuren.

12. XII. Temperatur 40°. Reichliche Zahnfleischhämorrhagieen und Epistaxis. Reichliche Enterorrhagie. Die chemische Untersuchung des Harns zeigt accentuirte Albuminurie.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt zahlreiche hyaline und etliche fettkörnige Cylinder. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes fällt negativ aus.

13. XII. Temperatur 41° . Der allgemeine Zustand verschlimmert sich. Die Hämorrhagieen werden heftiger. Die mikroskopische Untersuchung des Urinbodensatzes weist eine bedeutende, zum grossen Theile aus fettkörnigen Cylindern bestehende, Cylindrurie auf.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes weist einen Colibacillus und einen Streptococcus nach.

14. XII. Temperatur 40.5° . In den Morgenstunden fällt der Hund in tiefes Coma. Aus dem Maule und aus dem After fliesst eine schwärzliche vogelleimconsistente Flüssigkeit. Die Athmung ist schwierig und convulsiv. Bei diesem Falle ist das respiratorische Phänomen von Cheyne-Stokes sehr accentuirt, wie man eben oft bei den sehr schweren Gelbfieberfällen des Menschen, besonders im Stadium der Agonie, beobachtet.

15. XII. Der Hund wird am Morgen todt gefunden (am 6. Tage nach der Impfung).

Leichenschau. — Brusthöhle: Lungen mit zahlreichen, kleinen, hämorrhagischen Verstopfungen (infarctus) besät. Herz wenig schwarzes, viscides Blut enthaltend.

Bauchhöhle: Magen mit wenigem, schwarzem Material; gastrische Schleimhaut angeschwollen; Capillargefässe stark ektatisch.

Darm vollkommen leer. Schleimhautoberfläche mit ecchymotischen Flecken besät.

Milz normalen Volumens und hämorrhagisch.

Leber hämorrhagisch mit safrangelben Flecken.

Niere hämorrhagisch.

Harnblase wenige, albuminösen Urin enthaltend. Im mit dem Mikroskope geprüften Bodensatz nimmt man eine grosse Anzahl wachstartiger und fettkörniger Cylinder wahr.

Die histologische Prüfung der mit Tinctur nach Sudan III und mit Osmiumlösung behandelten Leber- und Nierenschnitte weist eine hervortretende Fettdegeneration des Zellenprotoplasma, besonders des Leberparenchyms, nach.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes weist einen Streptococcus, einen Colibacillus und einen Proteus nach.

Agglutininungsvermögen des Blutserums sub Bacillus icteroides: Während des Lebens 1:5. Nach dem Tode 1:5.

Beim Hunde zeigt also das klinische Bild der Intoxication mit Bacillus icteroides wirklich viele Berührungspunkte mit demjenigen des gelben Fiebers beim Menschen. Wenn man die thermischen Curven beider Krankheitsformen vergleicht, sieht man in der That, dass sie im Allgemeinen denselben Modalitäten unterworfen sind. Ueberdies, wenn der Bacillus icteroides dem Hunde in starken Dosen eingeimpft wird, verschwindet er gewöhnlich aus der peripherischen Blutbahn, und seinem

Nachweis stehen beim künstlich inficirten Hunde die nämlichen Schwierigkeiten entgegen, welche beim gelbfieberkranken Menschen vorhanden sind. Das in den Organismus des Hundes eingeführte Toxin erleichtert bedeutend das Eindringen der vom Darne herrührenden Keime in denselben Organismus. Auch dieses durch andere mikrobischen Gifte auf experimentellem Wege weniger leicht nachzuweisende Phänomen giebt auf überraschende Weise, was sich beim Gelbfieber des Menschen zuträgt, wieder. Die hervorragendsten Eigenschaften der ikteroidischen Toxine sind: Das emetische Vermögen, das pyrogene Vermögen, das hämorrhagipare und die Degenerativwirkung. Auf Grund der zwei ersten Eigenschaften kann man für die ikteroidischen Toxine keine absolute Specificität anrufen, denn auch viele andere Gifte bakteriischen Ursprunges besitzen diese Eigenschaften in höherem Maasse. Die hämorrhagipare Wirkung ist wirklich ausgesprochen, aber andere bakteriische Gifte besitzen sie in fast eben demselben Grade; andererseits stehen die reichlichen von der Wirkung der ikteroidischen Toxine herrührenden Hämorrhagieen in sehr engem Zusammenhange mit dem degenerativen und nekrotisirenden Vermögen derselben Toxine; denn der Hämorrhagiemechanismus muss in dem Umstande gesucht werden, dass, dank dem schnellwirkenden, vom ikteroidischen Gifte auf die Gefässwände ausgeübten degenerativen Einflüsse, dieselben ihre Elasticität verlieren und endlich dem Blutdrucke weichen. In Wirklichkeit ist es also das hervortretende Degenerativvermögen und besonders die steatogenische, auf das Protoplasma der Leberzelle ausgeübte Wirkung, was die pathognomonische Charakteristik der ikteroidischen Toxine darstellt, welche, wenn man der Intensität und Schnelligkeit, mit welcher sie wirkt, Rechnung trägt, nur in der Wirkung des Schlangen- und Scorpionengiftes und in den acuten Phosphor- und Arsenikvergiftungen einen Vergleich finden kann.

Dieser nämlichen Eigenschaft muss ein Phänomen zugeschrieben werden, welches ein werthvolles diagnostisches und prognostisch pathognomonisches Symptom beim Gelbfieber des Menschen darstellt: Das Erscheinen der fettkörnigen Cylinder im Harn. Bei den schweren Gelbfieberfällen fehlen sie niemals und ihr frühzeitiges Erscheinen ist ein bedenkliches Vorzeichen für die Prognose. Sie können als der äusserlich schätzbare Ausdruck der Schwere der Nierenverletzung betrachtet werden, welche ihrerseits die immer grössere Schwere der hepatischen Verletzung kundgiebt.

Nun wird bei den mit *Bacillus icteroides* oder mit tödtlichen Dosen seiner Toxine geimpften Hunden das Erscheinen der fettkörnigen Cylinder im Harn ständig nachgewiesen, und die Erscheinung ist um so früh-

zeitiger, je schwerer die Intoxicationsform ist. Man kann also richtiger Weise folgern, dass bei dem mit *Bacillus icteroides* geimpften Hunde, wie beim Gelbfieberkranken, die Nierenverletzung sich fast gleichzeitig mit der hepatischen Verletzung einstellt, obwohl sich am Ende diese letztere mit stärkerer Intensität kundgibt. Und hier müssen wir bemerken, dass in den Ländern, wo das Gelbfieber eine gewöhnliche Krankheit ist, die Praktiker dem Vorhandensein des Albumen im Harn während des Initialstadiums der Krankheit sehr hohen differentiellen, diagnostischen Werth beilegen.

Mich auf meine persönliche Erfahrung stützend, will ich mittheilen, dass ich bei mehr als 100 Gelbfieberfällen, bei welchen ich Gelegenheit hatte im Einfallsstadium den Harn zu untersuchen, beständig eine mehr oder minder grosse Quantität von Albumen vorfand, mit Ausnahme von nur vier Fällen, bei welchen aber die Diagnose zweifelhaft blieb, und die mit dem unbestimmten Namen von Abortivgelbfieberfällen bezeichnet wurden.

Bei dem mit *Bacillus icteroides* oder mit dessen Toxinen geimpften Hunde kann man auch eine Erscheinung beobachten, von der die Praktiker wohl wissen, dass sie beim Gelbfieber oft vorkommt, und welche sie so zurückhaltend im Formuliren der Prognose macht: es handelt sich um den trügenden Verlauf gewisser Fälle, bei welchen das phänomenologische, dem Anscheine nach nicht bedenkliche Bild durch das plötzliche Auftreten von sehr schweren urämischen Phänomenen in brutaler Weise abgeschnitten wird. Eine andere Analogie von hohem Werthe, welche zwischen der ikteroidischen Experimentalintoxication des Hundes und dem Gelbfieber des Menschen besteht, ist die Thatsache, dass man sowohl bei jener als bei diesem im Allgemeinen niemals ein starkes Agglutinationsvermögen des Blutes auf den *Bacillus icteroides* beobachtet. Wenn diese Fähigkeit vorhanden ist, ist sie niemals specifisch, und man muss sie als ein, den im Falle von Gelbsucht (— welche beim Hunde sehr selten, beim Menschen hingegen fast ständig vorhanden ist, und im Allgemeinen im zweiten Krankheitsstadium auftritt und sich manchmal für einige Tage hindurch noch während der Genesung fortsetzt —) im Blute vorhandenen Gallensäuren zuzuschreibendes Phänomen auslegen. Bemerkenswerth ist der Umstand, dass manchmal auch das evident ikterische Blut dieses Agglutinationsvermögen nicht aufweist. Die Erklärung dieses Phänomens ist darin zu suchen, dass man beim hepatogenen Ikterus, welcher sich im Verlaufe des Gelbfiebers kundgibt und der von der Thatsache herrührt, dass die tiefveränderten Leberzellen das Vermögen eingebüsst haben, die in ihnen gebildete Galle festzuhalten, welche so in die Blutbahn tritt, in der Regel im Blute nur das Vorhanden-

sein von Gallenpigmenten wahrnimmt, während sehr selten die Gallensäuren vorkommen, welchen die generische agglutinirende Wirkung auf die Bakterienzellen zuzuschreiben ist.

Zum Schlusse: beim Hunde wie beim Menschen findet keine lebhaftere Vermehrung des *Bacillus icteroides* statt und folglich keine active Assimilation bakteriischer Urstoffe von Seiten des Organismus, denn der *Bacillus icteroides* wirkt durch seine Toxine, welche ein höchst energisches Vermögen besitzen.

Dies erklärt in mehr als genügender Weise das Fehlen des specifischen Agglutinationsvermögens bei der grössten Anzahl der am Gelbfieber Erkrankten und von ebenderselben Krankheit Genesenden.

Litteratur.

1. Ivo Bandi, Contribution à l'étude bactériologique de la fièvre jaune. Nouvelle méthode de recherche du bacille icteroïde. *Revista Medica de S. Paulo*. 1902. *Il Policlinico*. Roma 1902.
2. L. G. B. Béranger-Féraud, *Traité théorique et clinique de la fièvre jaune*. Paris 1890.
3. Derselbe, a. a. O.
4. Patrick Manson, Tropical Diseases. *A manual of the Diseases of warm climates*.
5. A. Davidson, *Hygiene and Diseases of warm climates*.
6. Y. Cornillac, *Études sur la fièvre jaune à la Martinique*.
7. O. Saint-Vel, *Traité des maladies des Régions intertropicales*.
8. P. Foissac, *Les trois fléaux. Le Choléra épidémique, la fièvre jaune et la peste*.
9. C. Belot, *La fièvre jaune à la Havane. Sa nature e son traitement*.
10. L. G. B. Béranger-Féraud, a. a. O.
11. A. Davidson, a. a. O.
12. G. M. Sternberg, *Researches relating to the Etiology and prevention of yellow fever*.
13. Y. Cornillac, a. a. O.
14. Béranger Féraud, a. a. O.
15. A. V. Cornil et V. Babès, *Les bactéries etc.*
16. G. M. Sternberg, a. a. O.
- 17 bis 20. Siehe Béranger, a. a. O.
21. H. E. Durham, Report of the yellow fever expedition to Pará. Thompson Yates' *Laboratories Report*. May 1902. Vol. IV. Part. II.
22. Y. Cornillac, a. a. O.
23. A. Corre, *De l'étiologie et de la prophylaxie de la fièvre jaune*.
24. E. Ficalbi, *Venti specie di Zanzare italiane classate e descritte etc.*
25. P. R. Joly, Souvenirs Malgaches. Les moustiques. *Archives de parasitologie*. 1901.
26. F. V. Theobald, *A monograph of the culicidae of the world*.
27. E. Ribas, *O mosquito como agente da propagação da febre amarella*.
28. H. E. Durham, a. a. O.
29. Obregia, *Neurologisches Centralblatt*. 1890. — Gulland, The application of Obregia's method to paraffin sections. *Journ. of Pathol. and Bacteriology*. 1893. — E. Annett, J. E. Dutton, J. H. Elliott, Report of the Malaria expedition to Nigeria. Thompson Yates *Laboratories Report*. Sept. 1901. Vol. IV. Part. I.

30. G. Nuttall, Note on the supposed transmission of plague by fleas and of relapsing fever by Bed-lougs. *The Journal of Tropical medicine*. March. 1. 1902.
31. C. Christy, Spirillum fever (relapsing or famine fever). *Ebenda*. Febr. 1. 1902.
32. Ogata, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1897.
33. G. Nuttall, On the role of Insects Arachnids and Myriapods as carriers in the spread of bacterial and parasitic diseases of man and animals. A critical and historical study. John Hopkins *Hospital Report*. 1899.
34. P. S. Simond, La propagation de la peste. *Annales de l'Institut Pasteur*.
35. B. Galli-Valerio, The part played by the fleas of rats and mice in the transmission of bubonic Plague. *The Journal of Tropical medicine*. Febr. 1. 1902.
36. J. Bandi e F. Stagnitta, Sui caratteri di resistenza del baccillo della peste. *L'Ufficiale Sanitario*. 1898.
37. W. Reed, Recent researches concerning the Etiology, propagation and prevention of Yellow fever by the United States Army Commission. *Journal of Hygiene*. April 1. 1902. — *The Journal of Trop. Med.* 1902. Nr. 9—10.
38. C. Y. Finlay, Mosquitoes considered as transmitters of Yellow fever and Malaria. *Psyche* VIII. 1899. *Medical Record*. 1899. — *Centralblatt für Bakteriologie*. 1899.
39. G. M. Sternberg, *Report on the etiology and prevention of Yellow Fever*. Washington 1890.
40. C. Finley, Yellow Fever, its transmission by means of Culex mosquito. *American Journal of med. Science*. 1881—1886—1891.
41. J. Nott, On the natural story of yellow fever. *New York Medical Record*. December 1871.
42. G. Nuttall, John Hopkins *Hospital Report*. Sept. 9. 1899.
43. Theobald, a. a. O. VII. p. 292—93. Distribution of Stegomyia fasciata.
44. P. Manson, a. a. O. p. 129. Yellow fever Etiology.
45. B. Grassi, *La malaria propagata esclusivamente da peculiari zanzare*. Milano 1900.
46. H. A. Carter, A note on the interval between infecting and secondary cases of yellow fever. *New Orleans Medical Journal*. May 1890.
47. G. Sanarelli, La teoria delle zanzare e gli ultimi studi sulla eziologia della febbre gialla. *Gazzetta degli Ospedali*. Milano 1901. Nr. 102.
48. H. de Gouvea, Les moustiques et la fièvre jaune. *Le Bulletin medical*. 12. Octbr. 1901.
49. O. Saint-Vel, a. a. O.
50. A. Corre, De l'étiologie et de la prophylaxie de la fièvre jaune.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I u. II.)

Tafel I.

Fig. 1. Leberschnitt eines am Gelbfieber gestorbenen Mannes. (Leber blutleer, zerreiblich, von braungelber Farbe — ähnlich der Farbe eines abgestorbenen Blattes.)

Fig. 2. Leberschnitt eines am Gelbfieber gestorbenen Mannes. (Leber steatotisch, hämorrhagisch.)

Fig. 3. Leberschnitt eines an „icteroidischer“ Infection eingegangenen Hundes. (Endo-hepatische Impfung lebender Cultur des *Bacillus icteroides*.)

Fig. 4. Leberschnitt eines an „icteroidischer“ Intoxication eingegangenen Hundes. (Intravenöse Injection filtrirter Cultur des *Bacillus icteroides*.)

Fig. 5. Junge Colonieen des *Bacillus icteroides* in Gelatine.

Fig. 6. Ausgewachsene Colonieen des *Bacillus icteroides* in Gelatine. (Kern- und nierenförmig.)

Tafel II.

Fig. 1. *Bacillus icteroides* von Sanarelli. (Färbung der Geisseln mit der Methode von Cerrito.)

Fig. 2. Leber eines an „icteroidischer“ Intoxication eingegangenen Hundes. (Frischer Schnitt mit alkoholischer Tinctur von Sudan III behandelt.)

Fig. 3. Leber eines am gelben Fieber gestorbenen Mannes. (Frischer Schnitt mit Osmiumsäurelösung behandelt und mit Pikrocarmin gefärbt.)

Fig. 4. Niere eines an „icteroidischer“ Intoxication mit schnellem Verlaufe eingegangenen Hundes. (Schnitt mit Osmiumsäurelösung behandelt u. mit Aluminiumcarmin gefärbt.)

Fig. 5. Harnbodensatz bei einem schweren Gelbfieberfalle des Menschen. Anfang des zweiten Stadiums. (Präparat mit Wasseralkohollösung von Sudan III behandelt.)

Fig. 6. Harnbodensatz eines mit *Bacillus icteroides* geimpften Hundes. (Voragonisches Stadium.)

Fig. 7. Muskelfibrillen der Herzspitze eines an „icteroidischer“ Intoxication eingegangenen Hundes. (Durch Zerreißen in physiologischer Chlornatriumlösung erhaltenes Präparat. mit Wasseralkohollösung von Sudan III behandelt.)

1.

2.

5.

6.

3.

4.