

## XXII.

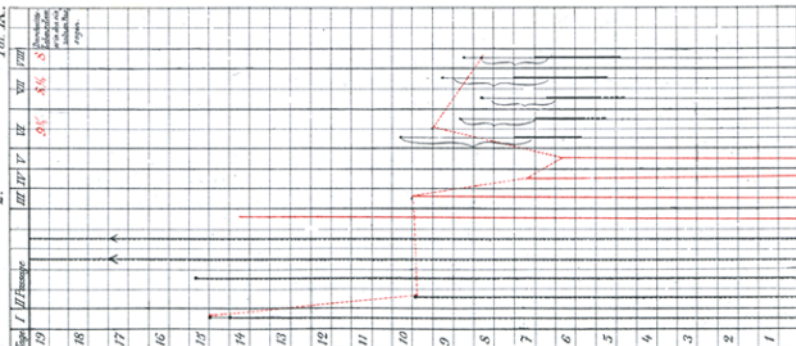
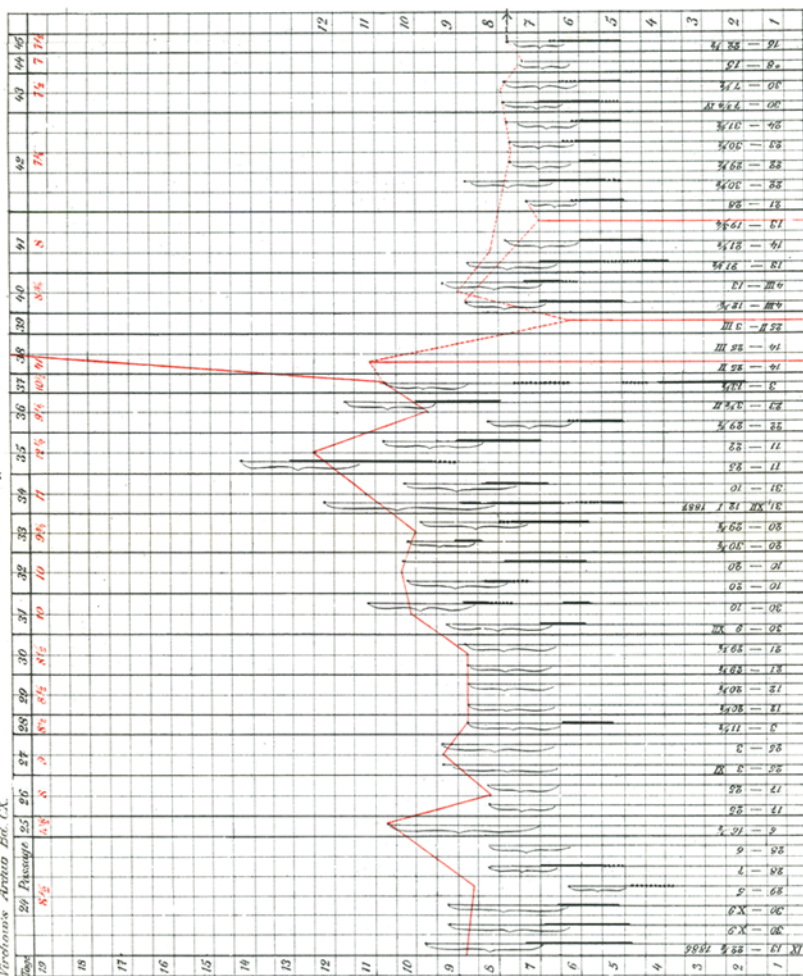
**Studien über die Wuthkrankheit.**

Von Prof. Dr. Victor Babes.

(Hierzu Taf. IX.)

Es ist unbestreitbar ein grosses Verdienst Pasteur's, die Pathologie der Wuthkrankheit beleuchtet, den Sitz der Krankheit, deren Localisation im Centralnervensystem (für welche schon früher Brown-Séguard und Duboné Gründe vorgebracht hatten), namentlich Galtier's Behauptungen gegenüber (Acad. de médecine janv. 1881), die Methode der sicheren Erzeugung derselben auf experimentellem Wege bestimmt (Acad. des sciences 30 mai 1881) und den Verlauf der Krankheit geregelt zu haben (Acad. des sciences 11 dec. 1882).

Schon in dieser letzteren Publication erwähnt Pasteur, dass Hunde, welche auf die Impfung nicht reagirten, sich oft als immun gegen weitere Impfung erwiesen. Pasteur konnte durch directe Infection des Blutes bei Hunden stille Wuth, durch subdurale Infection rasende Wuth erzeugen. In einer späteren Publication (Acad. des sciences 1884 fevr.) behauptet er, dass das gesammte Nervensystem des an Wuth verendeten Thieres virulent sei, und er constatirt, dass der untere Theil des Rückenmarks früher virulent wird, als der obere und namentlich als die Medulla oblongata. In derselben Publication behauptet er, dass das Blut und die Substanz der Medulla oblongata der an Wuth verendeten Thiere sich in charakteristischer Weise von der Norm unterscheiden, indem darin eine grosse Anzahl ungemein kleiner rundlicher Körnchen vorhanden sei. Pasteur glaubt ferner eine Reincultur dieser Körnchen dargestellt zu haben, indem er in das Gefässsystem eines wuthkranken Thieres virulente Rückenmarksubstanz injicirte: in diesem Falle sollen die nervösen Elemente nach einigen Stunden verschwinden und nur eine feinkörnige, durch Anilinfarben leicht tingirbare Substanz übrigblei-



ben. Ferner giebt er an, dass man auch durch intravenöse Injection rasende Wuth erzeugen könne, wenn man nur minimale Mengen virulenter Substanz injicire. Durch sehr bedeutende Verdünnung gelinge es, die Wirkung des Virus regelmässig abzuschwächen; das derart abgeschwächte Virus wirke aber nicht als Vaccine. In derselben Mittheilung ist noch erwähnt, dass sowohl Hunde als auch Kaninchen Symptome der Wuth zeigen können, die dann aussetzen, um später wieder von Neuem aufzutreten. Bei Hühnern sei die Hundswuth überhaupt oft nicht tödtlich. Nach Pasteur ist es ausgeschlossen, dass das Wuthgift auf dem Wege der Nerven fortgeleitet werde, indem auch Injection in die Gefässe Wuth erzeugt.

Endlich zeigt er an, dass er ein Wuthgift besitze, welches bei Kaninchen in 7—8, und ein solches, welches bei Meerschweinchen in 5—6 Tagen Wuth hervorrufe.

In einer anderen Publication (Acad. des sciences 19 mai 1884) kündigt Pasteur seine Methode der Abschwächung des Wuthgiftes mittelst Durchleitung desselben durch Affen und die Möglichkeit der sicheren Wuthimpfung von Hunden mittelst dieses abgeschwächten Virus an. Die ersten Schutzimpfungen scheinen in der Art ausgeführt worden zu sein, dass er theils mit Blut von an Wuth verendeten Thieren, theils mit Medullasubstanz von Kaninchen, welche mit dem wenig virulenten Mark des Affen inficirt waren, Hunde successiv impfte. Die ferneren Generationen der von hier aus successiv geimpften Kaninchen lieferten immer stärker virulente Impfstoffe.

Es ist bekannt, dass Pasteur zu Anfang seiner Versuche (Acad. des sciences 29. jan. 1881) ein Bacterium aus dem Speichel eines an Wuth gestorbenen Kindes isolirte, welches er in causalen Zusammenhang mit der Wuth bringen zu können glaubte, welches aber wohl mit dem Speichelbacterium Sternberg's und Fränkel's identisch ist. So sehr die erwähnten Mittheilungen auch dazu beitrugen, die Pathologie der Hundswuth aufzuklären und die Postulate einer wissenschaftlichen Erforschung der Krankheit zu erfüllen, können wir uns doch des Eindrucks nicht erwehren, dass dieselben manche ungenügende Begründung aufwiesen.

Eine höchst wichtige Thatsache erhellte aber aus denselben,

dass es nemlich gelingt, Thiere gegen die Infection mit Wuthgift refractär zu machen.

Von nun an verlegten sich Pasteur und seine Mitarbeiter fast ausschliesslich auf dieses Gebiet. Da es mir aber im Folgenden hauptsächlich darum zu thun war, die Natur des Wuthgiftes und die Pathologie der Wuthkrankheit zu studiren, verzichte ich einstweilen auf die Besprechung der diesbezüglichen Literatur.

Meinen nachfolgenden, die Wuthkrankheit betreffenden experimentellen Untersuchungen liegen grösstentheils die erwähnten Cardinalmittheilungen Pasteur's zu Grunde, doch habe ich nicht versäumt, dieselben zugleich zu wiederholen.

Bei meinen Studien benutzte ich folgendes Material:

- 1) Das verlängerte Mark eines am 13. November 1885 an Wuthkrankheit gestorbenen Kindes.
- 2) Das Gehirn eines von diesem Falle stammenden, unter Symptomen der Wuthkrankheit am 13. December bei Herrn Prof. Högyes verendeten Hundes.
- 3) Das centrale Nervensystem und anderweitige Organe eines am 5. Januar 1886 im St. Rochusspital secirten jungen Individuum.
- 4) Ein vom 18. Februar 1886 von einem wuthkranken Hunde stammendes verlängertes Mark, welches ich aus dem Thierarzneiinstitute zu Lyon mitbrachte.
- 5) Vom 15. März das Rückenmark eines Kaninchens, welches im Institute des Herrn Prof. Högyes mit dem Rückenmarke eines an Lyssa verendeten Hundes geimpft war.
- 6) Ein aus dem berliner hygienischen Institute durch Herrn Prof. Iszlaï mitgebrachtes Kaninchen, welches mit Pasteur's Virus fixe geimpft war.
- 7) Ein von Pasteur am 14. October 1886 an mich gesandtes, mit Virus fixe geimpftes Kaninchen.
- 8) Mehrere an Strassenwuth verendete Hunde.

Mit allen diesen verschiedenen Stoffen gelang es mir, an Thieren Wuth zu erzeugen, ich züchtete jedoch nur den vom 13. Nov. 1885 stammenden Stoff und das aus Berlin und Paris stammende Virus fixe derart weiter, dass die Erhaltung derselben gesichert wurde. — Während diejenigen Stoffe, welche mittelst Pravaz'scher Spritze Thieren unter die Haut geimpft wurden, ein sehr unsicheres Resultat lieferten, indem die geimpften Thiere, namentlich Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse und Katzen die Krankheit öfters nicht bekamen und so das Gift zu Grunde ging, verursacht bei diesen Thieren das Impfen in den Glaskörper oder mittelst Trepanation zwischen die Häute des Gehirnes immer Wuthkrankheit. Ein anderes

Erforderniss zur Erhaltung des Giftes ist die gleichzeitige Impfung mehrerer Thiere, damit durch Zufall, durch den operativen, traumatischen Insult oder durch Wundinfection zugleich mit den Thieren das Gift nicht gefährdet werde. Im Laufe meiner zahlreichen Versuche habe ich die Methode der Trepanation in der Weise modificirt, dass ich 1) nicht mehr mit der Trepankrone, sondern mit einem breiten, statt der gebräuchlichen Pyramide eingesetzten, scharfen Bohrer trepanire, welcher eine trichterförmige Oeffnung setzt. Hierdurch wird die Gefahr einer Verletzung oder Infection vermindert und die Zeit der Trepanation bedeutend abgekürzt. 2) habe ich es ganz unnöthig befunden, die Kaninchen zu narkotisiren. Es genügt, nach Befestigung der Extremitäten den Vordertheil des Kopfes leicht mit der Hand zu fixiren, um die Thiere vollständig immobil zu erhalten. Auf diese Weise verlor ich kaum 1 pCt. der Thiere in Folge der erwähnten Zufälle.

Da auch andere Krankheiten mit Symptomen, welche der Wuthkrankheit ähnlich sind, einhergehen, wählte ich die zur Weiterimpfung verwendeten Thiere sorgsam aus, mit Betrachtung der nervösen Symptome, oft der Temperaturerhöhung und der Gewichtsverminderung der erkrankten Thiere.

### Die Natur des Wuthgiftes.

In erster Reihe trachtete ich die Natur des, die Wuthkrankheit verursachenden Giftes aufzuklären. Zu diesem Zwecke bildeten die aus den erwähnten Quellen stammenden Organe und namentlich das centrale Nervensystem den Gegenstand pathohistologischer und bakteriologischer Untersuchung. Die pathohistologische Untersuchung lieferte in dieser Beziehung wenig Anhaltspunkte. Es pflegen bei an Strassenwuth verendeten Thieren, zumeist an den weichen Gehirn- und Rückenmarkshäuten, stellenweise entzündliche Veränderungen in geringerem Grade, Hyperämie, Oedem und Anhäufung des reticulären Stoffes (Gerinnsel), hie und da Austritt von Blut zu bestehen, während das centrale Nervensystem selbst von der Norm wenig abweicht. In 2 Fällen von *Lyssa humana* fand ich symmetrische Blutergüsse in den oberflächlichen Schichten der Rautengrube und einige unsystematische, kleine, längsverlaufende Herde weisslich grauer

Erweichung; welche, sowie ähnliche kleine Heerde im Rückenmark und in der Oblongata der an Strassenwuth verendeten Hunde, das zu erwähnende mikroskopische Bild darboten. In vielen Fällen aber konnte ich trotz sorgsamer Untersuchung im Rückenmark keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen constatiren. Die in der Medulla oblongata der an Strassenwuth gestorbenen Menschen und Hunde, an der Gehirnoberfläche und besonders am Grunde des vierten Ventrikels symmetrisch gelegenen kleinen, oberflächlichen Blutungen sind oft nicht frei im Gewebe, sondern durch die ausgedehnte äussere Gefässscheide begrenzt, und es sind unter dem Mikroskope um die in's Gehirn eindringenden Blutgefässe, deren Endothelien oft geschwollen sind, Wanderzellen in kleinerer oder grösserer Anzahl vorhanden, die Saftspalten um die Gefässe nicht selten mit geschwollenen Perithelzellen, welche manchmal Theilungsfiguren zeigen, oder mit einer fibrinösen Masse oder mit rothen Blutkörperchen ausgefüllt. Die Gehirnventrikel und der Centralkanal enthalten gewöhnlich einen eigenthümlichen, durch Anilinfarben lebhaft roth zu färbenden, hyalinen Stoff oder Hyalintropfen, welche mittelst Gram'scher Methode tingirbar sind, manchmal auch rothe Blutkörperchen in geringerer oder grösserer Menge.

Die Auskleidung des Centralkanals ist oftmals defect und die erwähnte Substanz dringt in die Lücken ein und kann selbst allmählich in die umgebende gelatinöse Substanz übergehen. Diese Substanz und die benachbarten Blutgefässe weisen geringe hämorrhagische und entzündliche Veränderungen auf. Die Hülle der Nervelemente ist in einzelnen Fällen ödematös geschwollen, enthält zuweilen Fetttröpfchen oder ist körnig und gelb gefärbt, während der Axencylinder manchmal hyalin und geschwollen ist. Die Nervenzellen waren namentlich in einzelnen Kernen der Medulla und in den Vorderhörnern des Rückenmarkes in mehreren Fällen stellenweise atrophisch, glänzender als sonst, manchmal kernlos, manchmal buchtig begrenzt, oft von Wanderzellen umgeben. Ausserdem fehlt in der grauen Substanz in der Umgebung der Gefässe selten Zellenproliferation und wir empfangen oft den Eindruck, dass auch die ganze Grundsubstanz verändert, gleichmässiger geworden ist, als in der Norm. Neben diesen Veränderungen kann man in den weichen Gehirn-

häuten und in den oberflächlichen Schichten der Rinde öfters grosse Körnchenkugeln oder glänzende, gelbliche Körnchen enthaltende Zellen finden, zwischen welchen sich auch solche befinden, deren zahlreiche Körnchen die Farbe nach Gram'scher Methode beibehalten. Diese Körnchen machen den Eindruck mässig grosser, 0,5—0,7  $\mu$  dicker Diplokokken. Im centralen Nervensystem der, in Folge der Einimpfung von *Virus fixe* zu Grunde gegangenen Thiere sind die Veränderungen ähnlich, doch geringfügiger, als die beschriebenen.

Auf Grund dessen kann ich sagen, dass die patho-histologische Untersuchung nicht im Stande war, bei den an Wuthkrankheit verendeten Thieren constant solche Veränderungen nachzuweisen, welche für die Symptome und die Aetiologie genügende Aufklärung geliefert hätten. Es handelt sich namentlich in den Fällen von Strassenwuth oft um mehr oder minder zahlreiche, umschriebene, nicht systematische Heerde von parenchymatöser Entartung, in Verbindung mit irritativen Prozessen, Hyperämie, Oedem, Diapedese weisser oder auch rother Blutkörperchen, sowie um ähnliche, geringfügige, mehr diffuse Prozesse der Meningen. Die geringeren Veränderungen nach Einwirkung des *Virus fixe* sind wohl so zu erklären, dass das heftige Virus den Tod herbeiführt, bevor sich noch histologisch erkennbare Heerde in grösserer Anzahl und Ausdehnung gebildet haben.

Von Anbeginn meiner Untersuchungen versuchte ich die künstliche Züchtung des Virus, indem ich zu diesem Zwecke die Organe der, in Folge von Wuthgift verschiedenen Ursprunges verendeten Thiere, hauptsächlich das centrale Nervensystem, benutzte. Als Nährsubstrat dienten die Koch'sche Fleisch-Pepton-Gelatine, Agar-Agar, erstarrtes Blutserum verschiedener Thiere, Kartoffel, Fleischbrühe, mit Glycerin versetztes Agar-Agar oder Blutserum, und die mit Gehirnmassen des Menschen oder des Kaninchens vermischten oder mit diesem Substrat präparirten flüssigen oder gelatinösen Nährstoffe. Diese Nährstoffe wurden bei Körper- und Zimmertemperatur, zum Theil bei Luftabschluss, gehalten. Bei der grossen Anzahl dieser Experimente (über 600) zeigten sich während des Gebrauches der verschiedenen Nährsubstrate keine wesentlichen Unterschiede. Das Experiment lieferte, wenn es bei Körpertemperatur angestellt wurde, öfters

ein positives Resultat, insofern auch bei peinlichst genau ausgeführter Impfung, und zwar am sichersten auf dem nach Koch zubereiteten Agar-Agar bei Körpertemperatur sich etwa 150mal ein und dieselbe Bakteriengattung entwickelte. Diese Bakterien jedoch sind auch auf anderen Nährsubstraten und auch bei Zimmertemperatur weiter zu züchten. Ihre Colonien entwickeln sich in der Tiefe des Nährbodens und bilden, dem Impfstich oder Impfstrich entsprechend, spärliche grauliche staubförmige Punkte, Striche oder Kämme. Unter dem Mikroskop betrachtet sind diese Colonien aus verschiedenen grossen,  $0,4-0,6 \mu$  im Durchmesser haltenden, kugeligen, mitunter Diplokokken oder kurze, dichte Ketten bildenden, öfters in regellosen Haufen gelagerten Kokken zusammengesetzt. Diese Gruppen sind im Centrum dichter, als an der Peripherie, und färben sich mit Anilinfarben verhältnissmässig schlecht; mittelst starker Vergrösserung betrachtet, kann man inmitten einzelner Kokken oft einen Querstreifen und nicht selten auch einen, auf diesen Streifen senkrecht gerichteten Strich beobachten und die durch jene Striche abgetheilten Partien tingiren sich mit Farbstoffen verschiedenartig. Im Allgemeinen färben sich die Kokken durch Anilinfarben in einer anderen Farbennuance, als die meisten übrigen Kokken: so färben sie sich mit Methylenblau nicht blau, sondern wenigstens theilweise violett; manchmal war ein Theil eines Coccus violett, ein anderer Theil blau gefärbt. Mit diesen, aus fixem Virus bereiteten Culturen wurden insgesamt 8 Kaninchen und 6 Meerschweinchen mittelst Trepanation geimpft. Nur zweimal — einmal bei einer aus der ersten, das andere Mal bei einer aus der zweiten Generation stammenden, 8 Tage alten Cultur — verursachte die subdurale Impfung den Tod des Kaninchens nach 10 bis 14 Tagen unter Symptomen der Hundswuth und die mit dem Gehirn derselben geimpften Thiere gingen ebenfalls an Wuth zu Grunde. Einmal ging ein auf ähnliche Weise geimpftes Meerschweinchen am 7. Tage unter charakteristischen Symptomen zu Grunde, während ein zweites Meerschweinchen die charakteristischen Symptome nach 14 Tagen zeigte, sich aber gänzlich erholte. Bei zwei Kaninchen, welche mit, aus Virus fixe stammender Cultur geimpft waren, zeigten sich ebenfalls charakteristische Symptome, sowie Fiebererregung und der Beginn von Lähmun-



gen, aber die Thiere erholten sich. Von zwei Kaninchen, deren Temperatur und Schwere täglich gemessen wurde, zeigte das eine schwaches Fieber am 7. Tage, aber es erholte sich; das andere zeigte kein Fieber und blieb gesund. Zwei andere Kaninchen starben accidentell wenige Tage nach der Impfung. Die übrigen Thiere blieben gesund.

In mehreren Fällen entwickelte sich aus dem Rückenmarke auf Agar-Agar an der Oberfläche eine eigenthümliche krümlige, später malterartige trockene Kruste, welche sich in die Tiefe fortsetzte und unter dem Mikroskope ein dem vorigen ähnliches Bild lieferte. Aus diesen Culturen wurden 2 Kaninchen und 2 Meerschweinchen subdural geimpft, aber erfolglos. Die Erzeugung von Wuth gelang einmal mit einer weisslichen, ein wenig durchscheinenden, an der Oberfläche des Agar-Agars stark prominirenden Cultur, welche die Gelatine allmählich verflüssigt und nicht saprogen ist; diese Colonie ist aus wenig gekrümmten, ungleich ( $0,5-0,8\ \mu$ ) dicken, manchmal kolbigen Bacillen gebildet.

Im Inneren dieser Bacillen liegen manchmal in grösseren Haufen, manchmal in Form winziger Punkte, oft die Dicke des Stäbchens überschreitend, durch Methylblau dunkelroth gefärbte rundliche Gebilde. Von den mit dieser Cultur geimpften zwei Kaninchen ging das eine in Folge von Wundinfection zu Grunde, während das andere nach 8 Tagen unter charakteristischen Symptomen verendete; ein aus ersterem geimpftes Kaninchen ging wieder nach einem Tage zu Grunde und man konnte aus seinem Gehirne dieselbe Cultur erhalten. Es handelte sich also um einen, Wundinfection erzeugenden Bacillus, welcher zum Tode führen kann. Neben demselben aber war offenbar Wuthgift vorhanden, welches jenes Kaninchen, das die Wundinfection überstand, tödtete. Das aus letzterem geimpfte Kaninchen hingegen starb an fixer Wuth.

Mehrmals entstanden an der Oberfläche von Agar-Agar nach mehreren Tagen einzelne vom Einimpfungsorte entfernte, isolirt stehende, diskusförmige, platte, glänzende, grauliche, durchscheinende, leicht abhebbare Plaques; diese liefern unter dem Mikroskop ein dem Koch'schen Kommabacillus ähnliches Bild. Die Bakterien sind aber ein wenig dünner und länger, sie zeigen einen grösseren Bogen, enden zugespitzt und bilden häufiger S-förmige

oder spirilige Formen; auf Gelatine geimpft, wachsen dieselben in der Tiefe und an der Oberfläche in gleicher Weise und verflüssigen den Nährboden nicht. Mit diesen Bakterien gelang es nicht, der Wuthkrankheit ähnliche Symptome zu erzeugen. In mehreren Fällen entwickelten sich neben diesen, oder auch isolirt, andere Bakterien, die jedoch entweder aus einer neben der Wuthkrankheit bestehenden Infection des Thieres stammten, oder zufällig beim Impfen in das Nährsubstrat geriethen. In mehr als 400 Fällen hingegen blieb das Nährsubstrat steril.

Am auffallendsten ist der Befund der in erster Reihe erwähnten, in etwa einem Fünftheil der Fälle gefundenen Kokken, deren Verhältniss zur Wuthkrankheit es zwar nicht gelang klarzustellen, deren weitere Untersuchung aber jedenfalls motivirt ist. Dieser Coccus ist vielleicht auch durch andere Forscher gefunden worden, er ist aber jedenfalls aus ihrer Beschreibung nicht zu erkennen. Der Befund von Gibier<sup>1)</sup> bezieht sich unzweifelhaft nicht auf Bakterien; von der Gegenwart der durch Dowsdeswell<sup>2)</sup> beschriebenen Bakterien war ich nicht im Stande mich zu überzeugen, und die durch Fol<sup>3)</sup> in den Nervenfasern beschriebenen Gebilde sind unzweifelhaft keine Bakterien. Von den Kokken aber, die Fol auf dem Wege der Züchtung erhielt, ist es ungewiss, ob sie zu einer und derselben Species gehörten, und die mit ihnen erzeugten Krankheitssymptome sind nicht auf eine, jede Täuschung ausschliessende Weise beschrieben. Die Befunde Rivolta's<sup>4)</sup> betreffend, konnte ich in, nach dessen Methode behandelten Schnitten aus mehreren hundert Fällen constant keinerlei Bakterien constatiren. Sowohl bei den Befunden dieser Forscher, als auch bei den meinigen wirft sich die Frage auf, ob sich neben dem Wuthgifte nicht auch manchmal Bakterien im Organismus der an Wuth verstorbenen Thiere befinden können, die leichter züchtbar sind, als jenes, und ob die durch Culturen erzeugte Wuthkrankheit nicht durch ein neben den Bakterien befindliches, aber durch unsere Untersuchungsmethoden nicht morphologisch nach-

<sup>1)</sup> Thèse 188.

<sup>2)</sup> The veterin. journ. XXIII. p. 18. 1886.

<sup>3)</sup> Acad. des sciences. 14 Dec. 1885.

<sup>4)</sup> Il virus rabido. Giorn. di Anat., Fisiolog. e Pat. XVIII. 1. 1886.

weisbares Gift verursacht werden konnte. Dieser Hypothese jedoch scheint folgendes Experiment zu widersprechen. Ich impfte dreimal Kaninchen auf dem Wege der Trepanation mittelst solchen, augenscheinlich steril gebliebenen Nährsubstrates, auf welches die Nervensubstanz wuthkranker Thiere geimpft worden war, ein anderes Mal gleichfalls mit Nährsubstraten, welche steril gebliebene Rückenmarksstücke enthielten. Endlich brachte ich das sterile Rückenmark selbst 8—10 Tage nach der Inoculation auf gleiche Weise unter die Gehirnhäute. Die derart behandelten Thiere blieben sämmtlich gesund. Trotzdem bin ich aber geneigt, vorauszusetzen, dass das Wuthgift an einen bisher morphologisch nicht nachgewiesenen Mikroorganismus gebunden ist, welcher sich manchmal in künstlichen Nährsubstanzen unter bisher unbekannten Bedingungen erhält und vermehrt. Viel weniger Wahrscheinlichkeit besitzt die Annahme, dass die von mir in vielen Fällen gefundenen Kokken in causalem Nexus mit der Wuthkrankheit stehen, dass die Wirkung derselben aber durch die Cultur in hohem Grade abgeschwächt wurde. Viel wahrscheinlicher handelt es sich in den fraglichen Fällen um Kokken, welche zugleich mit dem virulenten Rückenmarke zufällig verimpft wurden, welche die Fähigkeit besitzen, sich im Centralnervensysteme eine Zeit lang zu erhalten, ohne dasselbe besonders zu schädigen, und welche dann bei fortgesetzter Impfung zugleich mit dem Wuthgifte viele Generationen hindurch weiter verimpft wurden.

In Betreff der Erforschung der Natur des Wuthgiftes stellte ich noch in anderer Richtung Versuche an, deren Resultate ich hier kurz erwähnen will. Das Wuthgift bleibt bei schnellem Erwärmen auf 61—69° C. lebensfähig; je langsamer es erwärmt wird, um so schneller geht es zu Grunde: wenn wir 4 g virulente Emulsion während 4 Minuten einem constant auf 62° C. erwärmten Wasserbad aussetzen, verliert die Substanz ihre Infectiousfähigkeit; desgleichen auch, wenn wir sie über eine Stunde in ein auf 58° erwärmtes Wasserbad stellen.

Eine mittelst 1:1000 Sublimatlösung oder 1:100 Carbolsäurelösung bereitete Emulsion des virulenten Markes behält (auch durch Papier filtrirt) noch mehrere Stunden hindurch ihre Infectiousfähigkeit; nach 3 Stunden war die Emulsion gewöhnlich

nicht mehr infectionsfähig. Die durch das Pasteur'sche Filter filtrirte virulente Flüssigkeit verliert hierdurch ihre Wirksamkeit. Wenn aus dem Rückenmark mit schwachem Alkohol eine Emulsion virulenten Markes bereitet und einfach abfiltrirt wird, ist die abfiltrirte Flüssigkeit ebenfalls nicht infectiös. Ein schwach sauer reagirendes, alkoholisches Extract, welches aus dem gesammten centralen Nervensystem von 5 an Lyssa verstorbenen Kaninchen durch Abdampfen und wiederholtes Aufnehmen mittelst Alkohol bereitet war, in das Gefässsystem des Kaninchens und unter die Haut desselben injicirt, verursacht keine Erkrankung. Gleichfalls war das aus dem Centralnervensystem zweier an Rabies zu Grunde gegangener Kaninchen bereitete Extract nicht im Stande, eine Maus zu tödten. Dieselbe Quantität Rückenmarksubstanz auf 75° C. erhitzt, war nicht im Stande, unter die Haut eines Kaninchens gebracht, dieses krank zu machen. Höhere Temperatur, als 61° bzw. 64° C., oder concentrirtere Desinfectionsmittel, als die erwähnten, richten das Gift zu Grunde. Diese Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Wuthgift der Wärme gegenüber weniger widerstandsfähig ist, als viele Bakterien, während es desinficirenden Substanzen, namentlich Carbolsäure und Sublimat, gegenüber widerstandsfähiger ist. Die erwähnten Experimente, namentlich die mit Extracten angestellten Impfungen sprechen dafür, dass das Virus der Wuth entweder kein in mässiger Menge wirksames Gift erzeugt, oder nur ein solches, welches bei 75° C. oder durch Alkoholbehandlung zu Grunde geht.

### Die Symptome der Wuthkrankheit

unterscheiden sich wesentlich darnach, ob wir es mit Strassenwuth oder Virus fixe zu thun haben. Ausser den bekannten Unterschieden will ich noch bemerken, dass, während die mit Virus fixe subdural geimpften Kaninchen gewöhnlich am Ende des 4. Tages oder am 5. Tage Fieber aufweisen, nach welchem die bekannten nervösen Symptome mit Temperatur- und Gewichtsverlust auftreten, bei der Strassenwuth die nervösen Symptome nicht immer mit Fieber einhergehen. Ebenso zeigt sich, wenn die Kaninchen mit irgend einem modificirten Virus fixe geimpft werden, vor Eintritt der nervösen Symptome nicht immer

Fieber. 6—8 Tage nach Einimpfung mit solchem Virus kann die Temperatur auf  $39,9^{\circ}$ , ja sogar über  $40^{\circ}$  steigen; aber diese Temperaturerhöhung geht an den folgenden Tagen in die Norm zurück; bald darauf kann das Fieber nochmals und selbst wiederholt erscheinen, und endlich kann unter diesen Symptomen und nach Gewichts- und Temperaturabfall der Tod eintreten, oder es geht auch dieser wiederholte Fieberanfall vorüber und das Thier erholt sich vollständig. In einzelnen Fällen wiederholt sich ein solcher fieberhafter Zustand in intermittirender Gestalt oftmals, bis endlich nervöse Symptome und der Tod eintreten. In mehreren Fällen, in welchen der Tod nach Einimpfung von Pasteur's Virus fixe spät eintrat, liess das ebenfalls zur bestimmten Zeit eingetretene Fieber nach, und erst mehrere Wochen nachher traten die tödtlichen nervösen Symptome auf. Aus diesen Beobachtungen, welchen man einzelne seltene Fälle anschliessen kann, in welchen bei Kaninchen nach Einimpfen mit abgeändertem Virus sich nicht nur zu rechter Zeit auftretende, aber wieder verschwindende Fieber, sondern auch nervöse Symptome entwickeln, welche jedoch in die Norm übergehen, ist man berechtigt zu schliessen, dass Kaninchen nach Einimpfung von abgeschwächtem Virus den Beginn der Symptome der Wuthkrankheit zeigen können, welche sich aber nicht weiter entwickeln und nicht zum Tode führen.

Aehnliche Erfahrungen konnte ich auch bei Meerschweinchen und Hunden machen. So zeigten 2 mit Culturen geimpfte Meerschweinchen 8—14 Tage nach der Impfung die bei diesen Thieren gewöhnlich sehr charakteristischen Symptome, welche einen Tag nach ihrem Auftreten wieder verschwanden. Auch beim Hunde zeigten sich oft 8—14 Tage nach Einimpfen von abgeschwächtem Virus Niedergeschlagenheit, Appetitmangel, Abmagerung, manchmal nervöse Symptome, Beissucht, ja sogar mitunter Parese der hinteren Extremitäten, welche Symptome jedoch bald dem normalen Zustand Platz machten. Derartige Symptome beobachtete ich namentlich in Folge der Schutzimpfung mittelst getrockneter Rückenmarksubstanzen.

Bei verschiedenen Thieren wirkt das Virus fixe verschiedenartig. Beim Meerschweinchen verursacht es gewöhnlich 6 Tage nach der Einimpfung tolle Wuth, die Thiere schrecken zusammen,

sind unruhig, kreischen fortwährend, springen hoch in die Höhe, beissen die Wände des Käfiges, der Geschlechtstrieb ist erhöht, sie beissen oft einander oder andere Thiere, und es zeigt sich oft nach einem Tage kurz andauernde Lähmung, während manchmal das Thier plötzlich zusammenfällt und nach kurz andauernden klonischen Krämpfen zu Grunde geht. Diese am 6. Tage auftretende Wuth ist nach einer kleinen Anzahl von Generationen zu erreichen. So tödtete das von mir gezüchtete Virus, welches Kaninchen in circa 12 Tagen tödtete, auf Meerschweinchen überimpft, schon nach zwei Generationen diese in 6 Tagen und erhielt diese seine Wirkung eine lange Reihe von Generationen hindurch. Manches Wuthgift verursacht ohne nachweisbare Ursache beim Meerschweinchen keine tolle, sondern eine mit mehrtägigen Lähmungen einhergehende Wuth. Bei Ratten verursacht das Virus fixe intracraniell geimpft nach 8—10 Tagen ebenfalls unter Lähmungssymptomen den Tod. Unter die Haut von Mäusen geimpft, pflegt die paretische Form der Lyssa in 9—12 Tagen aufzutreten. Intracraniell mit Virus fixe bei genügender Vorsicht geimpfte Frösche, auch wenn sie bei 30—34° C. gehalten wurden, waren refractär und lebten Monate lang.

#### Darstellung des Virus fixe.

Zur Zeit, als ich noch über kein Pasteur'sches Virus fixe verfügte, versuchte ich die Regelung und Verstärkung des Wuthgiftes auf verschiedene Weise zu erzielen. Aus dem, vom 13. Nov. 1885 stammenden Stoff impfte ich zwei Kaninchen, das eine in das Auge, das andere unter die Haut der Ohrwurzel. Das in's Auge geimpfte ging nach 18 Tagen zu Grunde. Aus dem Rückenmarke dieses Thieres wurden 3 Kaninchen auf ähnliche Weise geimpft und von diesen wurde zur Weiterimpfung dasjenige gebraucht, bei welchem sich die Wuthkrankheit am meisten charakteristisch zeigte. Auf ähnliche Weise und namentlich durch intracraniale Impfung einer grösseren Anzahl von Thieren und durch Auswahl des am meisten geeigneten unter denselbengelang es in verhältnissmässig kurzer Zeit, durch 10 Generationen ein Wuthgift zu erhalten, welches Kaninchen in durchschnittlich 12 Tagen tödtete. Indem ich diesen Stoff zugleich an Meerschweinchen verimpfte, gelang es mir alsbald, ein Virus zu bereiten, welches diese in 6 Tagen

constant tödtete; als es von hier auf Kaninchen zurückverimpft wurde, verendeten diese in 9—10 Tagen. Anderentheils bei Impfungen von Kaninchen auf Kaninchen entwickelte sich die Krankheit von der XV.—XXI. Generation an immer regelmässiger und schneller; die XXII.—XXIII.—XXIV. Generation verhielt sich schon, wie bei dem Pasteur'schen Virus fixe: das Fieber trat zu Ende des 4. Tages oder am 5. Tage auf und die Thiere gingen alle (24) durchschnittlich am 8. Tage zu Grunde. Zu dieser Zeit gelangte Pasteur's Virus fixe an mich und von da an wurde das durch mich bereitete Wuthgift, welches ich nunmehr blos an 1—2 Kaninchen weiterimpfte, wieder unregelmässig (Taf. IX. I). Gleiches zeigte sich an einem von Pasteur stammenden Stoff, welchen ich Mitte September aus Berlin bekam. Dieser Stoff wurde Anfangs auf zahlreiche Thiere überimpft, bis ich in den Besitz eines direct von Pasteur geimpften Kaninchens kam. Von dieser Zeit an wurde der erwähnte Stoff nur auf 1—2 Kaninchen überimpft, in Folge dessen sich auch bei ihm eine frappante Unregelmässigkeit zeigte. Nach dem Tode des direct von Pasteur stammenden Kaninchens war ich bestrebt, die zur Anstellung von Schutzimpfungen an Thieren nöthige Serie recht schnell zu erhalten, wobei mir meine Erfahrung, dass das Rückenmark eines mit Virus fixe geimpften Kaninchens seine volle Infectiouskraft gewöhnlich 5—6 Tage nach der Einimpfung erreicht, zu statten kam.

Im Verlaufe der Weiterzüchtung des von Pasteur stammenden Wuthgiftes überzeugte ich mich von der Beständigkeit desselben. Die Thiere gingen durchschnittlich  $7\frac{1}{3}$  Tage nach der Einimpfung zu Grunde. Mit sehr wenig Ausnahme tritt bei ihnen am Ende des 4. oder zu Anfang des 5. Tages Fieber auf, welches gewöhnlich  $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$  Tage dauert. Während bei 800—1000 g schweren Kaninchen, wie ich sie gewöhnlich benützte, die Symptome am regelmässigsten verlaufen, kann man bei grösseren oder kleineren Kaninchen Unregelmässigkeiten beobachten. Die kleineren Kaninchen gehen gewöhnlich schneller zu Grunde, als die grossen, aber auch bei ihnen tritt das Fieber erst am Ende des 4. Tages auf; sie halten die Trepanation weniger gut aus, als die grösseren Thiere, und gehen öfters an accidentellen Krankheiten zu Grunde; bei ihnen sind die Symptome der Wuthkrankheit manch-

mal verschwommen, und eben bei ihnen kommen einzelne fieberlose Fälle vor, sowie solche, bei denen der Krankheitsverlauf ganz ausnahmsweise langandauernd ist. Ich stellte mir noch einmal verhältnissmässig schnell Virus fixe dar, indem ich verhältnissmässig viele Thiere impfte und zum Weiterimpfen immer das am meisten zweckentsprechende auswählte. Die successive Weiterimpfung des Wuthgiftes führte übrigens einmal in längerer, das andere Mal in kürzerer Zeit zur Herstellung von Virus fixe, was ungezwungen durch den Umstand, dass das Strassengift für Kaninchen nicht immer gleichmässig virulent ist, erklärt werden kann. Von der Erfahrung ausgehend<sup>1)</sup>, dass ein Zusatz von Milchsäure im Stande ist, geschwächtes Virus des Rauschbrandes in ein für den Organismus virulentes zu verwandeln, versuchte ich das Strassenwuthvirus durch Beimengung von Milchsäure in seiner Wirkung zu verstärken. Doch gaben mir die diesbezüglichen Versuche negative Resultate. In einem Falle vernichtete der Zusatz von 1 pCt. Milchsäure die Wirkung des fixen Virus.

Ein anderes, schon erwähntes Verfahren ist aber im Stande, die Herstellung des starken Virus und des Virus fixe auffallend zu beschleunigen. Ich habe nehmlich gefunden, dass, wenn man Meerschweinchen mit irgend einem nicht fixen Virus auf dem Wege der Trepanation impft, das Thier nach verschieden langer Incubation zu Grunde geht, dass aber die mit dessen Medulla geimpften Meerschweinchen viel schneller, ja die fernereren Generationen schon nach 7 oder 6 Tagen verenden. Bei den von diesen geimpften Kaninchen tritt die Krankheit nicht nur schnell auf, sondern dieser schnelle Verlauf erhält sich bei späteren Generationen der von diesen geimpften Kaninchen.

Dieser schnelle Verlauf entspricht vollkommen dem Typus des Virus fixe. Zweimal gelang es, auf diesem Wege aus Strassenwuth nach 2—3 Passagen das Virus fixe zu produciren. Die Abtheilung II auf Taf. IX versinnlicht eine dieser Versuchsreihen. Der von einem an Strassenwuth verendeten Hunde subdural geimpfte Hund starb am 14. Tage nach der Impfung; der von diesem geimpfte am Ende des 9., ein gleichzeitig geimpftes Kaninchen am 15.

<sup>1)</sup> Arloing, Cornevin et Thomas, *Compte rend.* 29. Nov. 1886.



und ein Meerschweinchen am 14. Tage. 2 früher der Präventivimpfung unterworfenen Hunde blieben trotz subduraler Impfung mit demselben Virus gesund. Die III. Passage bestand aus einem vom Hunde der II. Passage geimpften Meerschweinchen, das am 10. Tage an Wuth zu Grunde ging. Ein von diesem geimpftes Meerschweinchen verendete am 7., dessen Nachkommen am 6. Tage. Das Rückenmark des letzteren Meerschweinchens erzeugt bei Kaninchen fixe Wuth, in den angeführten 3 Passagen erscheint das Fieber zu Ende des 4. oder zu Anfang des 5. Tages, die nervösen Symptome am 6.—7. Tage. Die Thiere gingen durchschnittlich  $8\frac{1}{2}$  Tage nach der Infection zu Grunde.

Dieser Durchgang des Virus durch den Körper des Meerschweinchens hat noch einen anderen Vortheil. Ich erwähnte, dass ich gezwungen war, einen Theil des von mir erzeugten Wuthgiftes zu vernachlässigen, in Folge wovon die geimpften Thiere 5 Generationen hindurch nicht regelmässig Fieber zeigten und erst 12—18 Tage nach der Impfung verendeten. Endlich impfte ich aus einem, aus der 5. Generation stammenden, nach 18 Tagen verstorbenen Kaninchen ein Kaninchen und ein Meerschweinchen: bei dem Kaninchen stellte sich am Ende des 7. Tages schwaches Fieber ein, aber es blieb hierauf 35 Tage gesund, worauf Fieber, nervöse Symptome und der Tod 39 Tage nach der Impfung eintraten; ein von demselben geimpftes Kaninchen blieb 36 Tage gesund. Das mit ersterem zu gleicher Zeit geimpfte Meerschweinchen ging nach 10 Tagen zu Grunde; zwei mit dessen Rückenmarke geimpfte Meerschweinchen starben nach 6 Tagen. Die von einem der zwei Meerschweinchen geimpften zwei Kaninchen und deren Nachkommen erwiesen sich alle, schon 5 Generationen hindurch ganz so, wie die mit Pasteur'schem Virus fixe geimpften Thiere (Taf. IX. I). Ein gleiches Resultat erreichte ich, als ein Theil des von Pasteur stammenden Wuthgiftes aus der erwähnten Ursache immer schwächer wurde. Ein einmaliger Durchgang durch das Meerschweinchen genügte, um seine volle Virulenz wiederherzustellen. Nur einmal gelang es mir aus unbekannten Gründen nicht, durch Durchleitung des Strassenwuthgiftes durch das Meerschweinchen, obgleich ich diese Durchleitung 4mal wiederholte, ein auf Meerschweinchen und Kaninchen schnell

wirkendes Virus darzustellen. Das Meerschweinchen ist überhaupt nach meinen Erfahrungen der Lyssa gegenüber empfindlicher, als das Kaninchen, und wir werden in zweifelhaften Fällen, wenn wir z. B. nur über das faulende oder trocknende Rückenmark eines wuthverdächtigen Hundes zu verfügen haben, im Stande sein, die Wuthkrankheit durch Einimpfung bei einem Meerschweinchen auch in solchen Fällen zu constatiren, in welchen dies durch Einimpfung bei Kaninchen nicht gelingt. In einem solchen Falle zeigte ein geimpftes Kaninchen zwar am 10. und am 18. Tage nach der Trepanation Fieber und darauf geringen Temperatur- und Gewichtsabfall, aber es erholte sich, während ein zu gleicher Zeit geimpftes Meerschweinchen 16 Tage nach der Trepanation an typischer Wuth verendete.

#### Die Wege und die Localisation des Wuthgiftes.

Die Eruptionszeit der Krankheit ist dem Orte der Einimpfung entsprechend verschieden. Sowohl die Einimpfung des Virus fixe, als die der Strassenwuth in das Auge oder zwischen die Hirnhäute bringt die Wuthkrankheit mit Sicherheit hervor. Nach Einimpfung des Virus fixe in das Auge pflegt das Fieber und der Tod einen Tag später aufzutreten, als nach der Impfung durch Trepanation. Die nervösen Symptome differiren auch insofern, als das intrabulbär geimpfte Thier den Kopf gewöhnlich in Opisthotonusstellung hält, die vorderen Extremitäten zuerst paralytisch werden und das Thier nach rückwärts schreitet. Die von solchen Kaninchen stammenden Gehirnthteile verursachten in zwei Fällen schneller die Wuthkrankheit, als das Ende des Rückenmarkes. In solchen Fällen machte ich das Auge und den Sehnerven zum Gegenstande bakteriologischer Untersuchung, aber ohne dort wesentliche Veränderungen oder Bakterien zu finden. Bei Thieren, welche in den Glaskörper geimpft wurden, war der Nervus opticus manchmal schon 4 Tage später virulent; ein mit demselben intracraniell geimpftes Kaninchen starb am 14. Tage an Wuth, während ein anderes am 9., 10. und 11. Tage nach der Impfung das prämonitorische Fieber zeigte, welches sich noch einmal wiederholte; am 30. Tage war das Thier gesund. Ein drittes Kaninchen, das mit den beiden zugleich und zwar mit dem Conus terminalis des in den Glaskörper

geimpften Thieres subdural geimpft war, blieb gesund; ein anderes, ebenso behandeltes Kaninchen zeigte am 7., 8. und 9. Tage nach der Impfung geringe Temperaturerhöhung, blieb aber gesund. Das Corpus vitreum und der Nervus opticus der intracraniell geimpften, an Lyssa verstorbenen Thiere ist ebenso virulent, als die Gehirnsubstanz, aber während das Rückenmark seine volle Virulenz gewöhnlich am 5. Tage erreicht, inficirt das Corpus vitreum zu dieser Zeit noch nicht. Die Cauda equina, welche nach Pasteur nach der subduralen Impfung früher virulent werden soll, als das übrige Centralnervensystem, habe ich 3 Tage nach der Impfung mit Virus fixe noch nicht virulent befunden. Sowohl die Cauda, als der Conus terminalis waren auch 4 Tage nach der Impfung noch nicht voll virulent, während am 5. Tage in 4 Fällen diese Theile gewöhnlich ebenso vollständig virulent befunden wurden, wie die übrigen Theile des Markes. In einem Falle war aber schon am 4. Tage der Conus terminalis voll virulent. Die Nerven der an Wuthkrankheit zu Grunde gegangenen Thiere sind in der Nähe ihres Austrittes aus dem Rückenmark ebenso virulent, als das Rückenmark selbst. Der Angabe Pasteur's gegenüber, dass das gesammte Nervensystem virulent ist, fand ich, dass die kleineren Nerven gewöhnlich nicht virulent sind. Dies spricht jedoch nicht gegen meine Annahme, dass die Nerven das Wuthgift leiten, da es genügt anzunehmen, dass irgend einem Nerven entlang das Gift aufsteigt, welcher Nerv wohl selten getroffen und zu Versuchen verwendet worden sein dürfte. Bloss in 2 Fällen, in welchen ich nach Durchschneidung des Ischiadicus in die hierdurch gesetzte Wunde impfte, war derselbe in seinem gesammten centralen Antheile virulent. In diesen Fällen trat die Wuth schneller auf, als nach Injection unter die Haut. Resection des Nerven nach der Impfung konnte hingegen den Ausbruch der Wuth nicht hindern. Die Einimpfung der übrigen Organe mittelst Trepanation verursacht gewöhnlich keine Lyssa. So wurde erfolglos 2 Mal eine aus der Niere und aus Muskeln zubereitete Emulsion, 3 Mal eine solche aus der Milz, aus der Nebenniere, aus der Bauchspeicheldrüse und aus peripherischen Nerven zubereitete Emulsion subdural geimpft, ohne dass die Thiere zu Grunde gingen. Desgleichen impfte ich mit dem Blute eines an fixer Wuth gefallenen Thieres

2 Mal auf gleiche Art Kaninchen, ohne dass dieselben erkrankten. 1 Mal injicirte ich aus dem Blute eines an Lyssa verstorbenen Thieres  $\frac{1}{2}$  g einem Kaninchen in die Ohrvene und 2 Mal in die Vena jugularis. Das in die Ohrvene geimpfte Thier verendete am 7. Tage, ohne dass es Fieber oder auffallende Nervensymptome aufgewiesen hätte; die beiden anderen Kaninchen blieben gesund. Bemerkenswerth erscheint aber, dass obwohl die Thiere nicht an Wuth zu Grunde gingen, dennoch bei denselben gewöhnlich 6—12 Tage nach der Impfung ein 1 bis 3 Tage dauerndes Fieber von  $39,9^{\circ}$ — $40,2^{\circ}$  aufgetreten war.

Besonders einer der Versuche dürfte in Betreff der Frage nach der Localisation des Wuthgiftes von Interesse sein. Es wurde zunächst 1 Kaninchen durch Injection von fixem Virus in die V. jugularis inficirt. 5 Tage darnach wurde dasselbe getödtet und aus der Milz desselben ein Kaninchen subdural geimpft. Dasselbe zeigt am 7. Tage mässiges Fieber ( $40,7$ ). Hierauf tritt Normalzustand ein. 14 Tage nach der Impfung ein heftiger Erregungszustand, das Thier stösst sich auf seiner Flucht an alle Ecken. Nach 4tägiger Dauer hatte sich das Kaninchen vollständig erholt.

2 andere subdurale Impfungen mit der Milz von an fixer Wuth verendeten Kaninchen hatten keinerlei Symptome zur Folge, in einem Falle hingegen starb das inficirte Kaninchen nach 14 Tagen ohne Fieber, doch mit charakteristischen nervösen Symptomen. Ebenso blieb ein Kaninchen gesund, welches mit der Milzsubstanz eines durch intravenöse Injection inficirten und am 10. Tage zu Grunde gegangenen Kaninchen subdural geimpft war. In 4 Fällen wurde Rückenmarks-Emulsion in die Vena jugularis injicirt: 2 Kaninchen starben nach 8 Tagen ohne Fieber, während die nervösen Symptome sehr ausgesprochen waren, beim Springen überschlugen sich die Thiere nach vorwärts. Bei einem Thiere war der Verlauf regelmässig, doch ohne nervöse Symptome, während im 4. Falle die Krankheit erst nach 14 Tagen, aber in charakteristischer Weise zum Ausdruck kam. In 3 Fällen impfte ich die Gehirnmasse mit Vermeidung der Meningen und der Ventrikelflüssigkeit, worauf die Kaninchen unter Fieber und nervösen Symptomen an fixer Wuth zu Grunde gingen. Die nervösen Symptome differirten in einigen dieser Fälle insofern von der

Norm, dass die Thiere den Hang zeigten, nicht nur seitwärts hinzufallen, sondern auch sich mehr oder weniger heftig um ihre Längsaxe zu rollen.

In vielen Fällen wurde das Blut der inficirten Kaninchen im Stadium des Fiebers auf Bakterien oder andere charakteristische Gebilde untersucht und konnte ich constatiren, dass zu dieser Zeit im Blute die Form und Grösse der rothen Blutkörperchen unregelmässig ist; in den weissen Blutkörperchen konnten oft längliche mobile Protoplasmakörnchen gefunden werden; ferner wurde constatirt, dass das Blut mehr Blutplättchen, Protoplasma und Pigmentkörnchen, sowie weisse Blutkörperchen enthielt, als sonst. Ausserdem sah ich dort oftmals einen  $0,4-0,5\mu$  dicken, sehr flexiblen, beweglichen, stumpfendigen, am Ende einen glänzenden Punkt aufweisenden Bacillus, dessen Cultivirung auf künstlichem Wege nicht gelang. Es enthält das Blut im Allgemeinen keine cultivirbaren Bakterien. Es ist daher um so wahrscheinlicher, dass das erwähnte Bacterium im Fieberparoxysmus in's Blut gerieth, aber mit der Lyssa nicht im Zusammenhange stand, als es nicht gelang, mit dem Blute oder mit der Milz der fiebernden Thiere Hundswuth zu erzeugen. Selbst das Blut von Thieren, welche die Wuth in Folge intravasculärer Impfung bekamen, ist gewöhnlich nicht virulent.

#### Abschwächung des Wuthgiftes.

Zu meinen diesbezüglichen Untersuchungen wurde fast ausnahmslos das Rückenmark 750—1000 g schwerer Kaninchen gebraucht. Das Wuthgift wurde zum Theil nach Pasteur abgeschwächt. Zu diesem Zwecke wird das Fell des an Lyssa zu Grunde gegangenen Thieres abgezogen. Nach Untersuchung des gesammten Organismus werden die Organe herausgenommen, worauf das ganze Thier in eine Sublimatlösung 1 : 1000 getaucht wird. Hierauf wird der Schädel und der Rückenmarkskanal mittelst durch Hitze sterilisirter Instrumente geöffnet, ein 4 cm langes Stück des Rückenmarkes mittelst Platindrahtes in eine litergrosse sterilisirte Deville'sche Flasche, welche 150 g Kalium causticum enthält, aufgehängt und in einem Thermostaten constant auf  $21^{\circ}\text{C}$ . gehalten. Die Virulenz dieser aufgehängten Rückenmarkstheile wurde mehrfach ausprobt. Von zwei, mit einem,

1 Tag hindurch getrockneten Rückenmarke geimpften Kaninchen ging das eine 9 Tage, das andere 10 Tage nach der Impfung zu Grunde. Das Rückenmark erwies sich demnach schon weniger virulent, als im frischen Zustande. Von drei, mit 2 Tage altem Rückenmarke geimpften Kaninchen ging das eine in 12, das andere in 14 Tagen zu Grunde, während das dritte 8 Tage nach der Einimpfung schwaches Fieber zeigte, aber die Wuthkrankheit nicht bekam. Zwei, mit 3 tägigem Rückenmark geimpfte Kaninchen gingen am 13., bzw. 20. Tag zu Grunde. 6 Kaninchen wurden zu verschiedener Zeit mit durch 4 Tage getrocknetem Rückenmark geimpft: bei 4 von diesen brach die Wuthkrankheit nicht aus, bei einem zeigte sich 8 Tage nach der Einimpfung eine schwache Temperaturerhöhung; von den übrigen 2 Kaninchen ging das eine nach 9, das andere nach 12 Tagen an Wuth zu Grunde. Ein virulentes Rückenmark, welches bei etwa 8° C. 4 Tage lang getrocknet war, verursachte nach 17 Tagen Lyssa. Ein Kaninchen, das mit Rückenmark geimpft war, welches 4 Tage lang in einem, Kalium causticum nicht enthaltenden Glase aufgehängt gewesen war, ging nach 10 Tagen an Wuth zu Grunde. Von zwei, mit durch 5 Tage getrocknetem Rückenmarke geimpften Kaninchen brach die Wuthkrankheit nur an einem und zwar 22 Tage nach der Impfung aus. Zwei, mit 6 tägigem und zwei, mit 7 tägigem Rückenmark geimpfte Kaninchen, sowie ein mit 8 tägigem geimpftes, blieben gesund, während die Krankheit bei einem mit 10 tägigem Rückenmark geimpften ausbrach.

Ein Kaninchen, welches mit einem Gemische von durch 13 bis einige 20 Tage getrockneten Rückenmarken geimpft war, ging unter charakteristischen Symptomen am 21. Tage zu Grunde. Die höhere Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegenüber der Wuthkrankheit erhellt auch daraus, dass zwei Meerschweinchen, welche mit durch 4 Tage getrocknetem Rückenmark geimpft wurden, in 10—12 Tagen zu Grunde gingen, während die zugleich geimpften Kaninchen gesund blieben; desgleichen ging ein mit 8 tägigem getrocknetem Rückenmark geimpftes Meerschweinchen nach 16 Tagen zu Grunde. Diese Daten sprechen dafür, dass das Trocknen der Rückenmarke der Kaninchen nicht im Stande ist, das Gift auf im Vorhinein bestimmbare Weise ab-

zuschwächen. Deshalb versuchte ich die Abschwächung desselben auf andere Weise. Es wurden 2 g virulente Rückenmarksubstanz mit 4 g sterilisiertem Wasser sorgfältig verrieben und durch Filterpapier filtrirt; vom Filtrat wurden 4 g in einem Reagenzgläschen im regulirbaren Wasserbade verschiedenen Temperaturen verschieden lange Zeit ausgesetzt. Zunächst wurde die Emulsion 4 Minuten lang in 61,5° C. Wasser eingetaucht und dann mit derselben ein Kaninchen subdural geimpft, ein zweites mit einem 8 Minuten lang derselben Temperatur ausgesetztem Rückenmark; beide blieben gesund.

Eine durch 2 Min. auf 56° C. erwärmte Emuls. tödtete ein Kaninchen am 9. Tage

-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	11.	-
-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	12.	-
-	-	16	-	-	-	-	-	-	-	-	13.	-
-	-	24	-	-	-	-	-	-	-	-	11.(?)	-
-	-	32	-	-	-	-	-	-	-	-	13.	-
-	-	60	-	-	-	-	-	-	-	-	30.	-

Bei diesem letzten Kaninchen zeigte sich am 7. Tage Fieber, welches nach zweitägiger Pause neuerdings und dann nach 2 bis 3 tägiger Pause viermal sich wiederholte, bis es unter charakteristischen nervösen Symptomen zum Tode führte. Daraus erhellt, dass man mittelst dieser Erwärmungsmethode die Wirkung des Wuthgiftes ziemlich regelmässig abschwächen kann. Weniger sicher geschieht dies durch Dilution des virulenten Rückenmarkes. Wenn wir mit einem und demselben Rückenmarke arbeiten, so kann man zwar auf diesem Wege — wie schon Pasteur gezeigt hatte — das Wuthgift regelmässig genug abschwächen, aber wenn wir verschiedene Rückenmarke verwenden, wird das Resultat verschieden sein, was sehr leicht verständlich ist, wenn wir bedenken, dass die aus dem Rückenmarke bereitete Emulsion nicht immer gleich fein ausfällt und es nicht zu vermeiden ist, dass in die, im höchsten Grade diluirte Emulsion irgend ein grösseres Gewebspartikelchen gelangt, das die abschwächende Wirkung der Dilution vereitelt. Ausserdem kommt hier mehr, als bei irgend einer anderen Methode, in Betracht, dass man bei der Trepanation nicht immer im Stande ist, eine gleiche Quantität zu injiciren, so dass das eine Mal kaum ein Tropfen, das andere Mal mehrere Decigramm Emulsion in die Schädelhöhle gelangen können.

Die Schutzimpfungsexperimente, welche ich mit durch Erwärmen abgeschwächtem Virus anstellte, sind noch nicht beendet; ich kann jedoch erwähnen, dass zwei Hunde, welche mit einer Serie auf diese Art abgeschwächten Wuthgiftes successive geimpft wurden, gegenüber subduraler Impfung mit Strassenwuth refractär blieben. Von meinen übrigen zahlreichen Schutzimpfungsexperimenten will ich hier nur die erwähnen, welche von den bekannten Verfahren mehr oder weniger abweichen. Von der Erfahrung ausgehend, dass die Virulenz des getrockneten Rückenmarkes nicht genau regulirbar ist, dass es aber im Grossen und Ganzen unter den durch 1—14 Tage getrockneten Rückenmarken immer mehrere, in verschiedenem Grade abgeschwächte giebt, trachtete ich so viel von solcher abgeschwächten Substanz, als möglich, in den Organismus von Thieren zu bringen. Zu diesem Zwecke verfuhr ich bei der Schutzimpfung von Hunden so, dass ich nicht, wie dies oft Pasteur thut, mit Auslassung der Hälfte der Serie impfte, sondern dass ich zu den einzelnen Impfungen Mischungen verschiedenen lange getrockneter Rückenmarke gebrauchte. Drei Hunde und ein Kaninchen z. B. impfte ich auf folgende Art: Den 17. Januar um 8 1/2 Uhr wurde mit einem Gemisch von 13 und 12tägigem Rückenmarke geimpft und zwar bekamen zwei Hunde je 1 g, ein dritter 2 g dieser Flüssigkeit. In Intervallen von 2 zu 2 Stunden wurden sie mit einem Gemisch aus zwei successive immer stärkeren Rückenmarken, endlich mit einem Gemisch eines 3 und eines 2 Tage alten Rückenmarkes geimpft. Am darauffolgenden Tage wurde diese Procedur wiederholt, nur dass am Ende mit einer, aus 1 und 2 Tage lang getrockneten Rückenmarken bereiteten Emulsion geimpft wurde. Am dritten Tage wurden die Thiere endlich mit 3 und 2tägigem, 2 und 1tägigem Virus, am 4. Tage mit Virus fixe geimpft. Der eine Hund wurde am nächsten Tage, die anderen zwei Hunde am 35. Tage nach der Schutzimpfung mit dem Rückenmark eines an Strassenwuth zu Grunde gegangenen Hundes mittelst Trepanation geimpft. Mit ihnen zusammen wurde je 1 gesunder Hund im Institute des Herrn Prof. Högyes geimpft. Die nicht refractär gemachten Hunde gingen innerhalb 9, bezw. 13 Tagen nach der Operation zu Grunde, während die mit ihnen zugleich trepanirten, aber vorher refractär gemachten Hunde bis heute, d. h. seit 2 Monaten, gesund sind.



Die Schutzimpfung mittelst eines Gemisches kann noch vereinfacht werden. Es wurden z. B. drei Kaninchen in drei Abschnitten mit folgenden Gemischen geimpft: Am ersten Tage wurde ein Gemisch von 14—7 Tage altem Mark zweien unter die Haut, einem subdural geimpft; am nächstfolgenden Tage wurden sie mit 10—5, am dritten Tage mit 7—3 tägigem Rückenmark geimpft. Das am ersten Tage trepanirte Kaninchen abortirte am 13. Tage und ging zu Grunde, während die beiden anderen gesund blieben. Zu erwähnen ist, dass am Ende des 9. Tages schwaches Fieber erschien. Während bei dem Pasteur'schen Schutzimpfungsverfahren die geimpften Kaninchen beinahe ohne Ausnahme zu Grunde gehen (unter 20 geimpften Kaninchen gingen 18 an Wuth zu Grunde), bleiben bei diesem modificirten Verfahren die Thiere zumeist am Leben, und es gelang mir auch 3 mal, mittelst dieser Schutzimpfung Kaninchen gegen die Consequenzen der mit Strassenwuth in die Schädelhöhle bewirkten Impfung zu schützen. Bei dieser Gelegenheit versuchte ich die Schutzimpfung mit grossen Quantitäten der abgeschwächten Substanz; ich impfte Kaninchen mit grossen Mengen abgeschwächten Wuthgiftes. Das Resultat dieser Behandlung war aber bisher nicht ermuthigend. Meine Erfahrungen über Schutzimpfungen mit diluirtem Virus erstrecken sich auf 2 Experimente an Hunden und 4 an Kaninchen. Es wurden 2 Hunde mit den nach Pasteur verdünnten Rückenmarksmassen geimpft. Die Impfung dauerte 3 Tage. Am ersten wurde von einer Emulsion von 1 g Rückenmarksubstanz in 10 g Salzwasser je 1 g der folgenden Verdünnungen subcutan injicirt: 1:300 Wasser, 1:152, 1:128, am 2. 1:128, 1:64 und 1:16, am 3. 1:64, 1:16 und endlich die Emulsion selbst. Ein Hund, gleich nach der Schutzimpfung intracraniell mit Strassenwuth injicirt, ging nach 21 Tagen an Wuth zu Grunde, während ein anderer Hund, bei dem die Schutzimpfung nach 14 Tagen wiederholt wurde, nach der subduralen Infection gesund blieb. Kaninchen konnte ich hingegen durch dieses Verfahren nicht gegen Infection schützen.

Noch bevor ich das Virus fixe zur Disposition hatte, wurden zwei Hunde mit, verschiedene Zeit bis 3 Tage lang getrockneten Rückenmarken solcher Kaninchen, welche an Wuth

zu Grunde gegangen waren, unter die Haut und hierauf mittelst Trepanation mit dem Rückenmark eines an Lyssa verstorbenen Kindes geimpft. Der eine Hund ging am 14. Tage nach der Impfung an Lyssa zu Grunde, während der andere sechs Wochen hindurch gesund blieb und dann einem Unfall zum Opfer fiel.

Eine weitere Serie von Experimenten bezog sich auf die Frage, ob auch das nicht mehr virulente Rückenmark im Stande sei, gegen den Ausbruch der Wuthkrankheit zu schützen? Zu diesem Behufe impfte ich Kaninchen und Hunden grössere Mengen von Gehirnmassen ein, welche 10 Minuten lang auf 65—70° C. erwärmt waren. Diese Experimente sind noch nicht beendet. Ich bin jedoch in der Lage zu erwähnen, dass zwei Kaninchen und ein Hund, welche 3 Mal mit je 10 g auf 65° erwärmter Rückenmarksemulsion geimpft wurden, gegen Strassenwuth nicht refractär waren.

Endlich trachtete ich auf verschiedenen Wegen, den Verlauf der ausgebrochenen Lyssa zu modificiren. Zu diesem Behufe wählte ich viermal unter 3 oder 4, zu gleicher Zeit geimpften Kaninchen nach Ausbruch des Fiebers dasjenige aus, welches die prägnantesten nervösen Zustände zeigte. Dieses brachte ich in einen auf 36 Grad erwärmten Brutkasten, in feucht gehaltene Luft, und ich vermochte jedesmal zu constatiren, dass das so ausgesetzte Kaninchen 1—2 Tage länger lebte, als die mit ihm zu gleicher Zeit geimpften übrigen Kaninchen. Die Veränderung der Zimmertemperatur hat wenig Einfluss auf den Verlauf der Krankheit; ich habe jedoch beobachtet, dass in grosser Kälte der Verlauf weniger regelmässig ist, als bei mittlerer Temperatur.

#### Die Temperaturverhältnisse der mit Wuthgift inficirten Thiere.

Den Verlauf des Fiebers betreffend ist zu bemerken, dass ich schon seit Anfang October 1886 einen Theil der geimpften Kaninchen und später alle zum Gegenstande diesbezüglicher Untersuchungen machte. Ich konnte constatiren, dass bei den mit von mir producirtem Wuthgifte geimpften Kaninchen, so lange dasselbe nicht fix war, das Fieber zu verschiedener Zeit

nach der Impfung auftritt, auch wenn der Verlauf der Krankheit sonst geregelt ist.

Von der XVII. Generation an beginnt das Wuthgift regelrecht zu wirken; bis zur XX.—XXV. Generation — da ich mit zahlreichen Thieren arbeitete (jede Generation umfasste wenigstens 5 Thiere) — führt das Wuthgift mit frappanter Regelmässigkeit am 8.—9. Tage zum Tode des Thieres. Das Fieber ist währenddem ganz regelmässig und fehlt nur selten. Sobald ich aus dem erwähnten Grunde weniger Thiere einzupfropfen begann, verlängerte sich, wie schon erwähnt, die Lebensdauer ebenfalls; sie variierte zwischen 8—12—13 Tagen. Endlich ging ein in der XXXVIII. Generation geimpftes Kaninchen am 32. Tage zu Grunde; ein aus diesem geimpftes Kaninchen jedoch bekam nicht einmal nach circa einem Monat die Krankheit. Es wurde jedoch aus diesem Kaninchen auch ein Meerschweinchen geimpft, welches am 11. Tage zu Grunde ging; ein aus diesem geimpftes Meerschweinchen verendete am 6. Tage. Die aus diesem geimpften Kaninchen verendeten in der ganzen Serie, d. h. in der XL.—XLI.—XLII.—XLIII. Generation lebten sie durchschnittlich  $7\frac{1}{2}$ —8 Tage nach der Impfung, und das Fieber erschien bei ihnen, wie bei dem Pasteur'schen Virus fixe, am Ende des 4. oder am Anfang des 5. Tages (Taf. IX. I.). Dasselbe Verhältniss zeigte das aus Berlin stammende Virus.

Das von Pasteur stammende Wuthgift, aus welchem mit peinlicher Sorgfalt täglich mehrere Kaninchen geimpft wurden, wirkte sehr regelmässig. Schon bei den ersten Generationen überzeugte ich mich, dass das Fieber regelmässig zu Ende des 4. Tages erscheint und in den meisten Fällen nach zweitägiger Dauer in subnormale Temperatur übergeht. Zugleich constatirte ich die durch Prof. Högyes beschriebene, regelmässig auftretende Gewichtsabnahme. Die geimpften Kaninchen gehen beinahe alle zwischen dem 7. und 8. Tage zu Grunde. Von 250 Kaninchen gingen nur 10 vor dem 7. Tage und 12 jenseits des 9. Tages zu Grunde. Bei jenen war oft Temperaturerhöhung nicht vorhanden, nur bei 4 am Ende des 6. Tages verendeten Kaninchen zeigte sich zu Ende des 4. Tages Fieber. Bei den nach Verlauf von 9 Tagen zu Grunde gegangenen war kein Fieber vorhanden, oder dasselbe manifestirte sich spät und bestand auffällig lange. In zwei

Fällen erschien das Fieber zur rechten Zeit, aber es verschwand am nächsten Tage und erschien erst nach 2—3 Tagen auf's Neue. Diese Abnormitäten lassen darauf schliessen, dass in diesen Fällen entweder modificirtes oder sehr wenig Wuthgift zwischen die Hirnhäute gelangte.

Es sei mir hier gestattet, einige Beispiele der Temperatur- und Gewichtsverhältnisse von, mit verschiedenen virulenten Substanzen subdural geimpften Kaninchen mitzuthellen.

Bei Impfung mit Strassenwuthgift erscheint oft kein Fieber, oft erscheint es ohne auffallende nervöse Erscheinungen etwa eine Woche bis 14 Tage nach der Impfung, um eine Zeit lang normaler Temperatur Platz zu machen. Es kann sich mehrere Male wiederholen.

I. So zeigt z. B. ein Kaninchen von 700 g eine normale Temperatur von 39°

nach d. Impfung			nach d. Impfung		
1 Tag	700 g	39°	10 Tage	720 g	39,8°
2 Tage	700 -	39°	11 -	730 -	39,9°
3 -	700 -	39,1°	12—33 -	720—780 -	39—39,7°
4 -	720 -	39,5°	34 -	700 -	40°
4½ -	710 -	39,6°	34½ -	690 -	40,1°
5 -	700 -	39,8°	35 -	670 -	40,2°
6 -	680 -	39,5°	35½ -	660 -	39,9°
7 -	720 -	39,9°	36 -	645 -	39,8°
7½ -	710 -	39,9°	37 -	630 -	39,1°
8 -	680 -	39,8°	38 -	620 -	36° †
9 -	700 -	39,5°			

II. Ein Fall von geheilter Wuth bei einem Kaninchen. Ein zur Untersuchung zugesandtes Rückenmarkstück eines wuthverdächtigen Hundes diente zur subduralen Infection von 2 Kaninchen und einem Meerschweinchen. Das Rückenmark war fast trocken. Beide Kaninchen zeigten in der 2. Woche nach der Infection Fieber, eines ging nach 40 Tagen an Wuth zu Grunde, das Meerschweinchen nach 16 Tagen. Das 2. Kaninchen zeigte vor der Impfung

	Temp. 39°	Gewicht 760 g	nach d. Impf.	Temp. 39,4°	Gewicht 740 g
nach d. Impf.			5 Tage		
			6 -	39	750 -
1 Tag	39	750 -	7 -	39	745 -
2 Tage	38,9	760 -	8 -	39,6	750 -
3 -	39	765 -	9 -	39,6	750 -
4 -	39,5	750 -	9½ -	39,8	740 -

nach d. Impf.	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
10 Tage	<b>39,9</b>	720 g	18 Tage	<b>39,9</b>	703 g
10½ -	<b>39,9</b>	700 -	19 -	39,7	700 -
11 -	39,8	700 -	20 -	39,7	700 -
12 -	39	750 -	21 -	39	680 -
13 -	38,9	740 -	22 -	38,8	680 -
14 -	39,7	725 -	23 -	39	680 -
15 -	39,5	725 -	24 -	39	700 -
16 -	39	725 -	25—40 -	normal.	
17 -	39	700 -			

### III. Wirkung der subduralen Impfung von Strassenwuth (Kaninchen).

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Impfung	39 <sup>0</sup>	600 g	8 Tage	39,3	570 g
nach d. Impf.			9 -	39	530 -
1 Tag	39	600 -	9½ -	39,8	520 -
2 Tage	39	600 -	10 -	<b>39,9</b>	516 -
3 -	39	600 -	10½ -	<b>39,9</b>	510 -
4 -	39	605 -	11 -	39,1	500 -
5 -	39,5	610 -	12 -	38,7	500 -
6 -	39,4	605 -	13 -	38	500 -
6½ -	39,3	603 -	14 -	38,6	500 -
7 -	39,2	602 -	14½ -	38,7	490 -
7½ -	39,2	590 -	15 -	38	480 - †

### IV. Subdurale Impfung von Strassenwuth.

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Impfung	39,5	1310 g	9½ Tage	39,8	1300 g
nach der Impf.			10 -	39,6	—
1 Tag	39,6	1312 -	10½ -	39,5	1322 -
2 Tage	39,7	1320 -	11 -	39,2	—
3 -	39,7	1320 -	11½ -	39,1	1340 -
4 -	39,4	1314 -	12 -	39,4	1335 -
4½ -	39,8	1310 -	13 -	39,6	1315 -
5 -	39,5	—	13½ -	39,3	—
5½ -	39,5	1312 -	14 -	<b>40,2</b>	1313 -
6 -	39,5	—	14½ -	<b>40,3</b>	—
6½ -	38,9	1320 -	15 -	35,7	1258 -
7 -	39,2	—	15½ -	33,8	—
7½ -	39,7	1315 -	16 -	35,05	1207 -
8 -	39,3	—	16½ -	33,4	—
8½ -	<b>40,5</b>	1312 -	17 -	†	
9 -	<b>40,1</b>	—			

V. Zehnte Generation der Kaninchen, welche ausgehend vom Strassenwuthvirus successive geimpft wurden.

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Impfung	39	750 g	6 Tage	<b>40,1</b>	750 g
nach d. Impf.			6½ -	<b>40,2</b>	750 -
1 Tag	39,1	750 -	7 -	<b>40,1</b>	750 -
2 Tage	39	760 -	7½ -	<b>40,0</b>	740 -
3 -	39,2	745 -	8 -	<b>40,2</b>	730 -
4 -	39,1	766 -	8½ -	<b>39,9</b>	712 -
5 -	39,1	775 -	9 -	36,5	700 - †
5½ -	<b>39,9</b>	760 -			

So wie dieses, zeigten alle Kaninchen dieser und der 5 folgenden Generationen Fieber und Gewichtsabnahme vom 5.—6. Tage an. Das von mir bereitete fixe Virus hingegen erzeugte bei den von mir verwendeten Kaninchen folgende Erscheinungen (40. Generation):

#### VI.

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Impfung	39	848 g	4½ Tage	<b>40,1</b>	860 g
nach d. Impfung			5 -	<b>40,5</b>	850 -
1 Tag	39,1	850 -	5½ -	<b>40,6</b>	842 -
2 Tage	39,2	850 -	6 -	<b>40,1</b>	825 -
3 -	39	865 -	6½ -	39,9	820 -
3½ -	38,9	860 -	7 -	35 †	812 -
4 -	39	864 -			

VII. Auch das fixe Virus erzeugt nicht immer Fieber, doch sind in solchen Fällen die Temperaturschwankungen oft charakteristisch, wie dies der folgende Fall zeigt:

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Impfung	38,9	602 g	3½ Tage	39	626 g
nach d. Impfung			4 -	38,6	630 -
1 Tag	39	603 -	4½ -	39,8	630 -
1½ Tage	39,1	600 -	5 -	39,7	619 -
2 -	38,9	594 -	5½ -	38	610 -
2½ -	39	620 -	6 -	34 †	600 -
3 -	39,2	625 -			

VIII. Die eigenthümliche prämonitorische Temperaturerhöhung ist am meisten ausgesprochensten bei künstlich geschwächtem Virus. So zeigt z. B. ein Kaninchen, welches mit einem während 12 Minuten auf 58° C. erwärmten fixen Virus subdural geimpft wurde,

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Infection	39,1	760 g	11½ Tage	<b>40,1</b>	625 g
nach d. Impf.			12 -	<b>40,3</b>	625 -
1 Tag	39	760 -	12½ -	<b>40</b>	625 -
2 Tage	39,1	762 -	13 -	<b>39,9</b>	625 -
3 -	39,2	760 -	13½ -	<b>39,95</b>	625 -
4 -	39,2	740 -	14 -	39,7	650 -
5 -	38,2	700 -	15 -	39,3	650 -
6 -	38,6	705 -	16 -	39,7	650 -
7 -	38,3	650 -	16½ -	<b>39,9</b>	660 -
8 -	38	648 -	17 -	<b>40,2</b>	675 -
9 -	38,5	650 -	17½ -	<b>40,3</b>	660 -
10 -	39	600 -	18 -	39,5	630 -
11 -	39,6	598 -	19 -	36,8	600 - †

IX. Eine Reincultur von Kokken, welche aus dem Gehirn eines an fixer Hundswuth gestorbenen Kaninchens stammte, erzeugte folgende Erscheinungen:

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Impf.	39	550 g	10 Tage	39,2	550 g
nach d. Impf.			11 -	38,9	550 -
1 Tag	39	560 -	12 -	39,3	550 -
2 Tage	39,2	550 -	13 -	39,7	550 -
3 -	39,3	580 -	14 -	39,3	500 -
4 -	39,7	550 -	15 -	39	500 -
5 -	39,3	550 -	16 -	39,3	460 -
6 -	<b>39,9</b>	550 -	17 -	38,2	450 -
7 -	39,7	550 -	18 -	38,6	425 -
8 -	39,3	430 -	19 -	38,6	420 -
9 -	39	436 -	20 -	37 †	420 -

X. Ein Beispiel des prämonitorischen und des definitiven Fiebers, nach subduraler Impfung eines durch Vernachlässigung desselben geschwächten fixen Virus:

	Temp.	Gewicht	nach d. Impf.	Temp.	Gewicht
vor d. Impfung	38,9	880 g	9 Tage	39,6	750 g
nach d. Impfung			10 -	39,4	740 -
1 Tag	39	860 -	11 -	<b>39,9</b>	730 -
2 Tage	39,2	870 -	11½ -	<b>40,4</b>	730 -
3 -	39	870 -	12 -	<b>40,3</b>	725 -
4 -	<b>40,1</b>	865 -	12½ -	<b>40,2</b>	700 -
5 -	39,8	850 -	13 -	<b>40,3</b>	700 -
6 -	<b>39,9</b>	750 -	13½ -	<b>40</b>	675 -
7 -	<b>39,9</b>	752 -	14 -	38,6	670 -
8 -	39,8	749 -			

XI. Wie es gelingt, das Wuthgift durch künstliche Auswahl zu verstärken, so gelingt es durch Auswahl von Thieren, welche die Symptome der Wuth spät zeigen, dasselbe abzuschwächen. Nach der 5. Generation verursachte ein derartig geschwächtes Virus wohl Fieber und vorübergehende Symptome, doch nicht den Tod des Kaninchens:

	Temp.	Gewicht	nach d. Impfung	Temp.	Gewicht
vor d. Impfung	39,2	600 g	9 Tage	<b>40,2</b>	585 g
nach d. Impfung			9½ -	<b>40</b>	585 -
1 Tag	39,1	616 -	10 -	<b>39,9</b>	590 -
2 Tage	39	590 -	11 -	39,3	592 -
3 -	39,2	625 -	12 -	39,2	600 -
4 -	38,9	632 -	13 -	39	615 -
5 -	39,5	628 -	14 -	39,1	620 -
6 -	39,5	610 -	15 -	39	618 -
7 -	<b>40</b>	600 -	16—40 -	38,9—39,2	620—630 -
8 -	<b>39,9</b>	580 -			

Nach 60 Tagen war das Thier noch gesund.

### Schlussbemerkungen.

Es ist wohl überflüssig, die Berechtigung von Untersuchungen über die Pathologie der Wuthkrankheit zu betonen. Wenn auch gegenwärtig die Forschung und das allgemeine Interesse sich mehr mit der Frage der Schutzimpfung beschäftigt, sind doch zweifellos alle anderen, die Natur des Wuthgiftes betreffenden Untersuchungen vollberechtigt, ja derartige Untersuchungen sind heute, wo, Dank der in dieser Frage erzielten Resultate Pasteur's, die experimentelle Erforschung dieser Krankheit möglich geworden ist, ein unerlässliches Postulat geworden. Wir haben gesehen, dass schon Pasteur manche der hier veröffentlichten Untersuchungen ausgeführt hatte, doch ergaben sich manche Gegensätze zwischen seinen und meinen Resultaten.

1. Was zunächst die Natur des Wuthgiftes betrifft, so führten meine zahlreichen Versuche nur zu dem negativen Resultat, dass mittelst unserer modernen Methoden der Darstellung und Züchtung von Bakterien constant kein für die Wuth charakteristischer Mikroorganismus gefunden werden konnte. Die von Pasteur, Roux, Gibier, Fol, Rivolta und Anderen in den Geweben gefundenen abnormen Gebilde sind zum Theil nicht als Mikroorganismen zu betrachten, zum Theil nicht der Wuthkrankheit eigenthümlich; auch die von verschiedenen Forschern,



sowie von mir aus dem Organismus von, an Wuth verstorbenen Menschen und Thieren gezüchteten Bakterien scheinen für die Wuth nicht charakteristisch zu sein und verursachen in der Regel nicht die Wuthkrankheit. Meine Untersuchungen haben es aber wahrscheinlich gemacht, dass sich ausnahmsweise aus dem Centralnervensysteme etwas durch unsere Untersuchungsmethoden morphologisch nicht Nachweisbares, mehrere Generationen hindurch weiter züchten lasse, was im Stande ist, Hundswuth hervorzurufen. Fernere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Wuthgift sich im Allgemeinen ähnlich verhält, wie Bakterien, jedoch eigenthümlicher Weise sich z. B. Carbolsäure gegenüber viel resistenter erweist, als die bekannten Bakterien. Die histologischen Befunde bei Strassen- und bei fixer Wuth harren noch ihrer Erklärung und scheinen an und für sich nicht charakteristisch zu sein.

2. In Betreff der Symptome der Hundswuth erschien das Verhalten der Temperatur von Wichtigkeit, namentlich konnte ich das Auftreten eines „prämonitorischen“ Fiebers gewöhnlich mit geringem Gewichtsverlust des Thieres zu einer Zeit beobachten, wo weder nervöse Symptome vorhanden sind, noch solche unmittelbar folgen. Nach Erlöschen dieses Fiebers kann das Thier Wochen hindurch völlig gesund sein, bis endlich die Wuthkrankheit ausbricht. Auch Pasteur erwähnt, dass in seltenen Fällen beim Kaninchen Wuthsymptome auftreten, die wieder für verschieden lange Zeit zurücktreten können, aber er kannte dieses prämonitorische Fieber nicht, welches oft ohne merkliche anderweitige Symptome einhergeht und viel häufiger ist, als ausgesprochene nervöse Symptome. Es erscheint die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass dieses Fieber beim Menschen ebenfalls zu einer bestimmten Zeit nach dem Bisse, lange vor dem Ausbruch der Lyssa auftreten könne, und wäre es in diesem Falle von grossem diagnostischem Interesse. Dasselbe darf natürlich mit dem, bei geimpften Thieren in seltenen Fällen vorkommenden Wundfieber, welches 1—3 Tage nach der Impfung, offenbar in Folge einer unbeabsichtigten Infection, auftreten kann, nicht verwechselt werden. Nochmals will ich hier den eigenthümlichen Verlauf der Wuthkrankheit nach intra-oculärer Impfung des *Virus fixe*, sowie das Verhalten mancher

Kaninchen nach Impfung desselben in die Blutbahn betonen, welches mit dem Verhalten der eben so behandelten Hunde, welche nach Pasteur in stumme Wuth verfallen, contrastirt. Auch fand ich, dass in der Regel nur die grossen Nervenstämme in der Nähe des Centralnervensystems virulent waren, während Pasteur angiebt, dass das gesammte Nervensystem virulent ist.

3. Bei Darstellung des Virus fixe war es interessant zu constatiren, wie das Virus durch künstliche Auswahl und Züchtung verstärkt und durch Auswahl im entgegengesetzten Sinne abgeschwächt werden konnte. Praktisch verwerthbar dürfte noch besonders die Thatsache sein, dass das Virus durch mehrmaliges Durchleiten durch das Centralnervensystem des Meerschweinchens schnell verstärkt werden kann, sowie der Umstand, dass Meerschweinchen dem Virus gegenüber überhaupt empfindlicher sind, als Kaninchen. Das regelmässige Auftreten von Fieber zu Ende des 4. oder zu Anfang des 5. Tages nach der Impfung mit Virus fixe bewährte sich als das beste Kriterium des letzteren. Das Virus fixe tödtete Kaninchen von 800—1000 g regelmässig am  $7\frac{1}{2}$ —8. Tage nach der Impfung, während die von Pasteur verwendeten Kaninchen im Durchschnitt erst am 10. Tage nach derselben verenden.

4. Obwohl ich die Schutzimpfung nach Pasteur, namentlich materieller Ursachen wegen, an Thieren nicht umfassend prüfen konnte, habe ich dennoch einige Erfahrungen über dieselbe gesammelt, welche zur Kenntniss derselben beitragen dürften. Zunächst war es mir aufgefallen, dass es sehr viel schwieriger ist, Hunde gegen intracraniellé Infection zu schützen, als Pasteur behauptet. In Betreff der subcutanen Infection mit virulentem Material ist ausserdem von Bedeutung, dass die mittelst einer Pravaz'schen Spritze geimpften Hunde sehr oft überhaupt nicht wüthend werden. Das Beissen wuthkranker Hunde erzeugt, ebenso wie Scarification, häufiger, aber bei weitem nicht immer die Wuthkrankheit. Es ist deshalb schwerer, als man voraussetzen sollte, zu entscheiden, ob vorherige oder nachherige Impfung mit getrocknetem Material in der

That vor dem Ausbruche der Wuth schützt. Erst als ich den Vorderkopf des Hundes rasirte und diese Stelle beissen liess, erhielt ich häufiger positive, verwerthbare Resultate. Meine wenig günstigen Resultate hängen wahrscheinlich mit dem Umstande zusammen, dass trotz aller angewandten Sorgfalt durch Trocknen des virulenten Rückenmarkes keine regelmässige, allmählich stärker werdende Serie von Schutzmaterial erzielt werden konnte. Auch bei Pasteur kommen Unregelmässigkeiten in der Wirkung des getrockneten Rückenmarkes vor, doch sind dieselben geringer, als bei meinem Material. Es hängt dies vielleicht damit zusammen, dass ich aus äusseren Gründen verhältnissmässig kleine Thiere benutzte, deren Rückenmark wahrscheinlich durch Trocknen weniger regelmässig alterirt wird, als das grösserer Thiere. Dies war offenbar der Grund, warum mir die Schutzimpfung mittelst einer Serie verschieden lange Zeit erwärmter Rückenmarke, ja selbst mittelst Anwendung verdünnten Materials (welches nach Pasteur nicht im Stande ist, Schutz gegen die Wuthkrankheit zu gewähren), indem ich dieselbe Serie benutzte, wie Pasteur, leichter gelang, als mittelst der Pasteur'schen Methode. Das negative Resultat Pasteur's ist vielleicht so zu erklären, dass er seiner Zeit nicht grössere Serien der verdünnten Substanz consequent impfte. Immerhin erschien es nicht ohne Werth, zu constatiren, dass man auf dem letzteren einfacheren Wege im Stande ist, Hunde gegen die Wuthkrankheit zu schützen. Auch die Verwendung von Gemischen verschieden lange getrockneter Rückenmarke hat bei meinen Versuchen dazu beigetragen, die Thiere sicherer vor der Wuth zu schützen, als das einfache Verfahren. Mittelst absolut nicht mehr virulenten Materials gelang selbst bei Einbringung grösserer Mengen in den Organismus die Schutzimpfung nicht.

5. Endlich glaube ich einige Anhaltspunkte über die Wege des Wuthgiftes und über das Wesen der Schutzimpfung gefunden zu haben und namentlich mich nicht zu täuschen, wenn ich Pasteur's Ansicht gegenüber annehme, dass doch die

Nerven es sind, welchen bei der Fortleitung des Wuthgiftes die Hauptrolle zukommt. Dass namentlich die Nervenscheiden und die Safräume der Nerven überhaupt im Stande sind, eine derartig mehr oder weniger isolirte Leitung zu besorgen, haben ich und Andere für die *Lepra anaesthetica* nachgewiesen und ist derartiges auch für den Tetanus wahrscheinlich gemacht. Speciell für die Hundswuth ist es ganz auffallend, dass fast nur die Nervensubstanz das Wuthgift enthält, und man sollte doch denken, dass wenn das Wuthgift andere Wege einschlagen würde, die betreffenden Organe und Gewebe gleichfalls virulent sein müssten. Aber selbst die der Infectionsstelle entsprechenden Lymphdrüsen und die Milz waren bei meinen Versuchen nur ausnahmsweise voll virulent. Ebenso spricht der Umstand, dass die subcutane Injection des Wuthgiftes oft unwirksam ist, während der Biss oder die Scarification, welche bedeutendere Läsionen der Nerven verursachen, sicherer wirken, für diese Annahme.

Auch die Thatsache der Möglichkeit einer Schutzimpfung gegen den Ausbruch der Krankheit giebt uns Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Infectionswege. Schon in früheren Mittheilungen habe ich versucht, die Möglichkeit der Schutzimpfung nach dem Bisse in einer Weise zu erklären, welcher sich auch Metschnikoff (dieses Archiv 1887) angeschlossen hat. Die seitdem gemachten Erfahrungen bestärken mich noch in der Ansicht, dass man bei der Infection mit Hundswuth mehrere Stadien zu unterscheiden habe: ein Stadium der Verbreitung des Wuthgiftes im Gesamtorganismus (siehe das prämonitorische Fieber) und namentlich auch offenbar im Centralnervensystem, welchem eine Ablagerung des virulenten Stoffes folgt, und eine von gewissen Ablagerungsstellen ausgehende systematische Vermehrung desselben, welche in einem gegebenen Zeitpunkte den Ausbruch der Wuth bedingt. Die Ablagerung ist offenbar sehr ausgebreitet, doch eignen sich nur einige Ablagerungsstätten dazu, das Gift zu bewahren, bezw. dessen Vermehrung zu veranlassen. Es müssen dies Stellen sein, welche mit nervösen Elementen innig zusammenhängen, denn in der That findet sich das Gift fast nur im Nervensysteme vermehrt vor.

Es handelt sich bei der Schutzimpfung nun darum, das noch im latenten Zustande oder besser gesagt bloß local in Vermehrung befindliche Gift zu erreichen und zu zerstören. Mittelst wiederholter, verhältnissmässig reichlicher Infection mit allmählich stärker werdender virulenter Substanz kann man dieses offenbar bewerkstelligen. Wir wollen annehmen, dass hierdurch zugleich Phagocyten oder, wie ich glaube, besonders die Endothelien kleiner Gefässe die Fähigkeit erlangen, das Wuthgift zu vernichten.

Nebstbei erwähnt, scheint es mir nicht nöthig zu sein, dass die in einer Zelle enthaltenen Bakterien zu Grunde gehen müssen; ich kann deshalb die Hypothese, als ob Bakterien nur dann siegreich den Kampf gegen den Organismus bestehen können, wenn sie nicht in Zellen eingeschlossen werden, als zu schematisch nicht acceptiren, da zahlreiche Erfahrungen, so namentlich auch meine Studien über die Wege der Tuberkelbacillen (*Société anatomique* Janv. 1883) im Organismus, welche ich continuirlich verfolgen konnte, mich davon überzeugten, dass die Bacillen zunächst in Endothelien kleinster Gefässe eingeschlossen werden und dass die Weiterverbreitung des Prozesses von solchen Bacillen ausgeht, was übrigens auch die späteren Untersuchungen von Baumgarten bestätigen. Wahrscheinlich wird auch das Wuthgift als corpusculärer fremder Körper von Zellen aufgenommen, ohne zu Grunde zu gehen. Es entspricht eben nicht unseren Erfahrungen, dass corpusculäre Elemente lange Zeit frei im Gewebe verbleiben können, ohne von Zellen aufgenommen zu werden.

Man könnte nun füglich annehmen, dass durch die Schutzimpfung diese Zellen erst die Eigenschaft erlangen, die in denselben enthaltene virulente Substanz zu zerstören. Allerdings ist auch die Annahme nicht auszuschliessen, dass durch die Schutzimpfung auch solche Zellen, welche von dem successive fortschreitenden Gifte noch nicht erreicht wurden, allmählich derart verändert werden, dass in Folge dessen das Wuthgift nicht mehr im Stande ist, sie zu passiren, sondern dass es hier zerstört wird.

Per analogiam mit anderen Infectionskrankheiten kann man nun wohl voraussetzen, dass das Wuthgift an gewissen Stellen sich fortwährend regelmässig, jedoch Anfangs langsam vermehrt.

Die Vermehrung desselben führt bekanntlich bei einer bestimmten Art von Impfung in einem bestimmten Zeitraume zum Ausbruch der Krankheit. Die Vermehrung erfolgt ausserdem offenbar Anfangs in einer Weise, welche die Zerstörung desselben durch die Schutzimpfung zulässt, also ausserhalb von Zellen oder wahrscheinlich in Zellen, welche durch die Schutzimpfung die Eigenschaft erlangen, das Wuthgift zu zerstören. Allmählich werden nun immer mehr Endothelzellen oder überhaupt dem später eingepflichten, geschwächten Wuthgifte zugängliche Elemente ergriffen werden. Die successive ergriffenen Elemente können nicht diffus verbreitet werden, dieselben müssen sich allmählich dem Gehirne nähern. Es können dies allenfalls die Endothelien der Lymphscheiden der Nerven oder der Gehirngefässe oder deren Scheiden sein. Ausserdem wäre es möglich, dass das Gift auch zeitweilig ausserhalb der Zellen im Gewebe fortschreiten könne, wie ich dies für die Leprabacillen bei der *Lepra anaesthetica* nachgewiesen habe. Aber auch die etwaigen freien virulenten Elemente müssen langsam und systematisch gegen das Centralnervensystem zu vorschreiten.

Wenn wir die Fortleitung des Giftes durch die Nerven zulassen, wird es auch erklärbar, warum in bestimmtem Momente Fieber und die so heftig verlaufenden nervösen Symptome auftreten. Wir könnten dann annehmen, dass dies der Zeitpunkt des Eintrittes der virulenten Substanz in's Centralnervensystem und namentlich in's Gehirn auf dem Wege der Nerven bedeutet. Hiefür spricht einigermaassen der Umstand, dass gewöhnlich die *Cauda equina* und das Ende des Rückenmarkes, bei der Impfung in den Glaskörper hingegen der *Opticus* zuerst virulent werden.

Es wäre ferner erklärlich, dass von dem Punkte an, wo das Bindegewebe der Nerven viel lockerer wird und ein gemeinsames communicirendes Saftsystem auftritt, wo die Nerven keine Ranvier'schen Einschnürungen besitzen, eine schnelle Vermehrung und eine Ueberschwemmung des Gehirns durch das Wuthgift zu Stande kommt. Wenn wir zugleich annehmen, dass während des Aufsteigens des Giftes in den Nervenstämmen dasselbe immer mehr Zellen ergreift, so wird auch erklärt werden können, warum die nachträgliche Schutzimpfung bei Ausbruch der Krankheit oder spät nach der Infection oft nicht mehr wirkt.

Dieser Auffassung gegenüber erscheint die Behauptung Pasteur's, dass das Wuthgift nicht auf dem Wege der Nerven fortschreitet und nicht auf diesem Wege zum Ausbruche der Krankheit führt, weniger begründet.

Die von ihm gefundene Thatsache, dass durch Injection in die Blutbahn Wuth sicher erzeugt wird, spricht durchaus nicht gegen meine Annahme. Namentlich ist es ja nicht ausgeschlossen, dass das Wuthgift nicht bloß durch Nervenverletzung, sondern auch secundär in die Nerven gelangen und hier fortgeleitet werden könne. Auch nach Injection in die Blutbahn vermehrt sich nemlich das Gift, wie ich mich überzeugt habe, nicht im Blute, welches gewöhnlich nicht virulent ist, sondern in der Nervensubstanz, welche in diesem Falle eben so wirksam ist, als bei subcutaner oder intracranieller Impfung.

Unzweifelhaft wird nach Infection des Blutes das Gift irgendwo abgelagert, wahrscheinlich so, wie andere corpusculäre Elemente zunächst in den Lymphdrüsen, in der Milz (einer der erwähnten Versuche spricht für diese Annahme), in Endothelien u. s. w. Von hier ausgehend vermehrt sich dasselbe aber unzweifelhaft in der Nervensubstanz und kann auf dem Wege derselben, wohl auch direct in das Centralnervensystem gelangen, um dort den Ausbruch der Wuth zu verursachen.

Man könnte noch einwenden, dass das Gift etwa auf dem Wege der Lymphbahnen zunächst in den grossen Lymphräumen des Centralnervensystems sich vermehre und zur Wirkung gelange. Aber auch diese Annahme wird durch das Experiment nicht bestätigt, indem nach der subcutanen Infection die Cerebrospinalflüssigkeit nicht zuerst, ja selbst später nicht in jedem Falle virulent befunden wurde.

Die histologischen Befunde im Centralnervensysteme sprechen zwar für eine Schädigung der kleinen Gefässe, während die offenbar secundären parenchymatösen Veränderungen in der That weniger ausgesprochen sind, als die Läsionen der Gefässe. Aber die Gefässveränderungen selbst sind acuter Natur. Wenn das Wuthgift von Anfang an hier gewirkt hätte, würde man erwarten müssen, hier auch chronische Veränderungen und von Anfang der Infection an nervöse Symptome zu finden.

Man kann demnach kaum annehmen, dass die Endothelien

oder andere zellige Elemente der Hirnhäute oder der kleinen Hirngefäße oder gar Embolien der injicirten virulenten Substanz in den Hirngefäßen den Ausgangspunkt der Infection bilden.

Eine derartige Annahme würde nicht mit dem Umstande rechnen, dass es offenbar nöthig ist, dass das Gehirn in eigenthümlicher Weise inficirt werde, damit die Wuth ausbreche. Bei subcutaner Impfung mit viel virulenter Substanz kommt offenbar Wuthgift auch in die Gefäße des Gehirns und doch bricht oft die Wuth nicht aus. Durch die subdurale Impfung hingegen wird bekanntlich die Krankheit sicher erzeugt. Bei derselben gelangt der Impfstoff zunächst in den Arachnoidalraum und von hier nicht direct, sondern von unten her, dem Rückenmark entlang, in's Gehirn. Bei unseren Versuchen fanden wir aber nicht die ausgewaschene Cauda equina, sondern den Conus terminalis zuerst virulent. Dieser Umstand spricht auch bei dieser Art der Impfung für die Leitung des Giftes auf dem Wege der Nerven. Aber nicht immer schreitet der Prozess von hinten nach vorn fort. Wenn dem so wäre, könnte man glauben, dass doch auch bei subcutaner Impfung ohne Vermittelung der Nerven die virulente Substanz, gleichwie bei subduraler Impfung, in den Arachnoidalraum gelange und sich zunächst dort vermehre. Nach der Infection in den Glaskörper dringt aber das Gift wohl zunächst von vorne her in das Gehirn und verursacht Erscheinungen, welche auf die Verbreitung von vorne nach hinten schliessen lassen.

Dass es sich bei der Wuth nicht um eine einfache Vermehrung des Giftes im Gehirn, etwa in dessen Blut- oder Lymphräumen, sondern um eine allmähliche, systematische Fortleitung handelt, wird endlich auch dadurch wahrscheinlich, dass es für den Ausbruch der fixen Wuth gleichgültig ist, ob man zwischen die Hirnhäute oder selbst in's Gehirn viel oder (bis zu einer gewissen Grenze) wenig virulente Substanz impft. In jedem Falle verstreichen etwa 5 Tage bis zum Ausbruche des Fiebers und  $6\frac{1}{2}$  Tage bis zum Ausbruche der nervösen Symptome. Dies lässt sich auch, abgesehen von den früher angeführten Gründen, erklären, wenn man annimmt, dass das Wuthgift auch bei subduraler Impfung zunächst in gewisse Nervenbahnen eindringt



und von hier langsam, wahrscheinlich in Zellen eingeschlossen, centralwärts vorschreiten muss, um zur Wirkung zu gelangen, — ein Weg, der etwa 6 Tage dauert.

Die Annahme einer jedesmaligen Ablagerung und zeitweisen Abkapselung des Wuthgiftes in Lymphdrüsen oder einer langsamen Vermehrung auf dem Wege der Lymph- oder Blutbahn entspricht hingegen nicht allen den Erscheinungen der Wuth, welche durch meine Annahme ungezwungen erklärt werden können.

Im Besitz der nöthigen Mittel hoffe ich nicht nur dieser Frage, sondern namentlich auch der nach dem Werthe der Schutzimpfung und nach den Ursachen des Misslingens derselben in vielen Fällen näher treten zu können.

## Erklärung der Tafel IX.

Abtheil. I. Verlauf und Symptome der Wuthkrankheit bei den, vom 13. Nov. 1885 an fortlaufend subdural geimpften Kaninchen, beginnend von der 24. Passage. Von dieser Passage an wurde das Virus — indem immer bloß wenige Thiere weitergeimpft wurden — „vernachlässigt“; von der 38. Passage an wurde es aber durch Durchleitung durch 2 Meerschweinchen wieder verstärkt. Die 40. bis 45. Passage entspricht wieder vollkommen der fixen Wuth.

| Lebensdauer der einzelnen Kaninchen. Rothe Linien: Lebensdauer der Meerschweinchen. Rothe Curve: durchschnittliche Lebensdauer der Kaninchen vor Durchleitung des Virus durch Meerschweinchen, ---- nach derselben. | Dauer des Fiebers bei den einzelnen Kaninchen. | Temperaturerhöhung, welche 40° C. nicht erreicht. { Dauer der nervösen Symptome.

Abtheil. II. Schnelle Production des fixen Virus, ausgehend von einem an Strassenwuth verendeten Hunde. || Hunde. | Kaninchen. Rothe Linien: Meerschweinchen. ---- Verlauf der Krankheit nach Durchleitung durch das Meerschweinchen (fixe Wuth). Bezeichnung der Symptome, wie in Abtheilung I. ↑ Durch subcutane Impfung von Gemischen verschieden lange getrockneter Rückenmarke refractär gemachte Hunde, welche die subdurale Impfung überstanden haben.