

## Die Theorie der Infektionskrankheiten.<sup>1)</sup>

Von Dr. W. Dibbelt, Assistent am Institut für Pathologie in Tübingen.

M. H.! Unsere theoretischen Betrachtungen über die allgemeine Pathogenese der Infektionskrankheiten setzen voraus, daß die Entstehung dieser Prozesse an die Lebenstätigkeit mikroskopisch kleiner Organismen geknüpft sei, die wir, je nachdem sie einen näheren Verwandtschaft zum Pflanzen- oder Tierreich erkennen lassen, als Protophyten oder Protozoen bezeichnen. Diese Erkenntnis zu einem integrierenden Bestandteil unserer elementarpathologischen Anschauungen erhoben zu haben, ist das Verdienst einer langen Reihe von Arbeiten, welche die medizinische Forschung des 19. Jahrhunderts beigebracht hat. — Gleichwohl würden wir aber im Irrtum sein, wenn wir annehmen wollten, daß der Gedanke an eine belebte Krankheitsursache, an ein *Contagium vivum* überhaupt, ein Geisteskind dieses Jahrhunderts sei. Die Geschichte lehrt uns vielmehr, daß dieser Gedanke schon im klassischen Altertum lebendig war.

So finden wir bei dem römischen Schriftsteller Varro, welcher im ersten Jahrhundert vor Christi Geburt lebte, in seinem Buche *De re rustica* lib. I, cap. 12 folgende Stelle: *Si qua sunt loca palustria, crescunt animalia quaedam minuta, quae non possunt oculi consequi, sed per aëra intus in corpus per os et nares perveniunt atque efficiunt difficiles morbos* (wo Sümpfe sind, wachsen kleine Lebewesen, welche dem bloßen Auge nicht sichtbar sind, aber auf dem Luftwege, durch Mund oder Nase in den Körper gelangen und hier ernste Krankheiten verursachen).

Obwohl dieser Gedanke, wie gesagt, vor zwei Jahrtausenden niedergeschrieben ist, wird er Sie durchaus modern anmuten, Sie werden in ihm unschwer die Idee des heute viel diskutierten aerogenen Infektionsmodus wiedererkennen.

Allerdings ein Gemeingut der alten Aerzte sind diese Reflexionen über den parasitären Ursprung der Krankheiten, die wir gelegentlich in den Schriften finden, nicht geworden; erst in der Renaissancezeit der Medizin, im 17. Jahrhundert, fanden sie eine allgemeine Beachtung. Dies hatte seinen Grund in einem bedeutenden Fortschritt der Naturbeobachtung, zu der die Erfindung des Mikroskops im Anfang des 17. Jahrhunderts die Möglichkeit bot.

Von Athanasius Kircher, Presbyter der Gesellschaft Jesu, rühren die ersten Mitteilungen über die mikroskopische Betrachtung der Außenwelt her. Sie offenbarten die bedeutungsvolle Tatsache, daß die große Mannigfaltigkeit der um uns existierenden Lebewesen noch in ganz unübersehbarer Weise durch jene Formen vermehrt werde, die sich durch ihre Kleinheit dem bloßen Auge entziehen, gleichwohl aber überall in Luft, Erde und Wasser vorhanden sind.

Diese Forschungen fielen in die Mitte des 17. Jahrhunderts, in die Zeit, wo eine pestartige Krankheit sich pandemisch über ganz Europa ausgebreitet hatte. Da nun die pathologischen Anschauungen jener Zeit das Wesen der Pest in einer bössartigen Fäulnis der Säfte sahen, Kircher aber in allen faulenden Substraten kleinste Lebewesen, die er Würmchen nannte, nachgewiesen hatte, so lag für ihn die Vermutung nahe, daß auch bei der Pestfäulnis diese Würmchen beteiligt seien. Und Kircher konnte in der Tat in dem Bubonen-eiter Pestkranker die vermuteten kleinen Lebewesen nachweisen. In ihnen sah er die Ursache der Pest und stellte, indem er seine Forschungen auch auf andere Krankheiten ausdehnte, zum erstenmal die Lehre von einer parasitären Aetiologie der Krankheiten auf.

Hat Kircher nun wirklich die wenige tausendstel Millimeter langen Pestbazillen vor Augen gehabt, die von Kitasato und Yersin im Jahre 1894 als die spezifischen Erreger der Pestepidemie in Hongkong gefunden wurden? Das ist kaum anzunehmen, denn mit seinem Mikroskop, das aus einer auf der einen Seite sphärisch,

1) Öffentliche Probevorlesung zur Erlangung der *Venia legendi*, gehalten am 7. Dezember 1908 in Tübingen.

auf der anderen Seite hyperbolisch geschliffenen Linse bestand, sah er die Objekte 1000 mal größer, als sie in Wirklichkeit waren, d. h. in 31,62 facher linearer Vergrößerung; man muß daher wohl annehmen, daß er die Geldröllchenformen der roten Blutkörperchen oder die Eiterkörperchen, die Leukozyten, fälschlicherweise für kleine Lebewesen angesehen hat. Aber wenn es Kircher selbst auch noch nicht gelang, zum Wesentlichen vorzudringen, so blieb es doch nur eine Frage der Technik, auf dem einmal betretenen Wege zu exakteren Resultaten zu gelangen. Und noch das gleiche Jahrhundert hat diese technischen Fortschritte gebracht, mit deren Hilfe Anton von Leeuwenhoek dann in den menschlichen Sekreten die Kugel-, Stäbchen- und Spirillenformen der echten Bakterien nachweisen konnte. Die Beschreibung und die Abbildungen, die er von ihnen gegeben hat, sind so vorzüglich, daß die Zahl der von ihm beobachteten Formen auch bis heute noch keine Bereicherung erfahren hat.

Zwar auf die Pathologie hat Leeuwenhoek seine Beobachtungen nicht angewandt, ihn leitete bei seinen Untersuchungen lediglich ein naturwissenschaftliches Interesse; aber was er nicht getan, übernahmen andere, so der Wiener Arzt Marcus Antonius Plenciz, und schließlich führte die Tendenz zu verallgemeinern, namentlich bei den französischen Aerzten wie Goiffon und Lebegne dazu, überhaupt alle Krankheiten auf das Vorhandensein kleinster Lebewesen zurückzuführen.

Diese Uebertreibungen mußten den Spott der Zeitgenossen hervorrufen, und wir besitzen eine satirische Schrift aus dem Jahre 1726, in der die krankheitserregenden Würmer als Ohnmächter, Bauchkneifer etc. auftreten und lächerlich gemacht werden, zum Zeichen, daß die Zeit von kaum einem halben Jahrhundert hingereicht hatte, einen an sich richtigen Gedanken durch spekulative Uebertreibungen ad absurdum zu führen.

Inzwischen hatte sich jedoch eine Reaktion gegen die Idee der parasitären Krankheitsentstehung vorbereitet. Sie ging von den iatrochemischen Schulen des 17. Jahrhunderts aus, welche die vitalen Vorstellungen durch chemische zu ersetzen strebten. Von ihnen wurde der Begriff der Fermentatio in die Physiologie und Pathologie eingeführt. Zunächst ein vager Begriff für eine noch vagare Vorstellung, wurde die Fermentatio dann besonders durch den englischen Arzt Willis als ein mechanisch-chemischer Vorgang präzisiert, welcher Gärungen in der Weise einleitet, daß das in einer inneren Bewegung befindliche Ferment dem gärungsfähigen Körper seine Bewegung mitteilt, der durch die Aufnahme derselben der Auflösung verfällt. Durch die Uebertragung dieser Theorien auf die Pathologie entstand die zymotische Theorie der Infektionskrankheiten. Diese nimmt demgemäß an, daß fermenthaltige Substanzen, also etwa faulendes Blut, Eiter, in den Körper gelangen und die ihnen innewohnende Bewegung dem Organismus mitteilen; dessen Elemente, die nur lose unter sich verbunden sind, nehmen diese Bewegung auf und verfallen dadurch der Katalyse.

Diese zymotische Theorie der Infektionskrankheiten schien die Tatsachen so vollkommen zu erklären, daß sie die parasitäre völlig verdrängte und in Deutschland wenigstens bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts die allein herrschende geblieben ist. So unterscheidet Virchow miasmatische oder Infektionskrankheiten, in denen die krankheitserzeugende Materie, ein fermentartiger Körper, autochthon im Körper entsteht, und kontagiöse Krankheiten, wo dieselbe durch Ansteckung von Mensch zu Mensch übertragen wird.

Aber während noch die Fermentwirkung durch Chemiker wie Berzelius und Liebig weiter ausgearbeitet und theoretisch begründet wurde, war eine Fülle von neuem Tatsachenmaterial entstanden, welches die Anschauungen über die Fermentwirkungen von Grund aus modifizieren sollte.

Sie wissen alle, wie sehr der Streit um die Möglichkeit einer Urzeugung, generatio aequivoca, d. h. die Entstehung von Lebewesen aus nicht organisierten Eiweißstoffen, die Forscher über ein Jahrhundert lang beschäftigt hat. Als sich der Kampf schließlich gegen die Urzeugungsidee entschieden hatte, als die Erkenntnis durchgedrungen war omne vivum e vivo (d. h. jedes Lebewesen aus einem andern Lebewesen), da hatten diese Forschungen als zweite Frucht auch die Tatsache zutage gefördert, daß ohne die Anwesenheit von Lebewesen, unter natürlichen Bedingungen wenigstens, in zersetzungsfähigen Substanzen die Zersetzung ausbleibt. Oder anders ausgedrückt: ohne Lebewesen keine Gärung!

Es ist selbstverständlich, daß diese Erkenntnis auf die pathologischen Anschauungen zurückwirken mußte. Denn selbst wenn man für die Entstehung der Infektionskrankheiten an der zymotischen Theorie festhalten wollte, so mußte man konsequenterweise bei den pathogenen Gärungen ebenso wie bei den außerhalb des Körpers verlaufenden Vorgängen dieser Art das Vorhandensein kleinster Lebewesen annehmen.

Es würde nun der Anfang des 19. Jahrhunderts nicht den Namen des philosophischen Zeitalters verdient haben, wenn diese Probleme

vor ihrer experimentellen Erforschung nicht eine theoretische Bearbeitung gefunden. Das geschah in den scharfsinnigen Untersuchungen Henles aus dem Jahre 1840, welche den Titel führen: „Von den Miasmen und Contagien und von den miasmatisch-contagiösen Krankheiten“. In ihnen wurde die Theorie einer parasitären Entstehung der Infektionskrankheiten auf Grund von Vernunftschlüssen so zwingend bewiesen, daß für die experimentelle Forschung keine Widerlegung mehr möglich war, sondern nur die Bestätigung für die einzelnen Krankheiten zu geben blieb.

Und diese Bestätigung hat nicht auf sich warten lassen; seit dem Jahre 1837, wo die Untersuchungen Donnés über den syphilitischen Eiter erschienen, bis in die Gegenwart ist eine ständig wachsende Zahl von Arbeiten veröffentlicht worden, welche die Bedeutung der mikroskopisch kleinen Lebewesen für die Entstehung von Krankheiten zum Gegenstand hatten. Sollten wir alle die Gebilde, die in dieser Zeit als die angeblich spezifischen Erreger von Krankheiten beschrieben wurden, zusammenzählen, so würde ihre Summe in die Hunderte gehen; aber nur vereinzelte unter all den Vielzähligen haben der Kritik auf die Dauer standzuhalten vermocht.

Wenn wir heute ein Objekt in ursächliche Beziehung zur Entstehung einer Krankheit bringen wollen, so fordern wir mit Recht als Voraussetzung hierfür, daß folgende Bedingungen erfüllt seien: 1. daß die Krankheit nur durch dies Objekt und keine andere Einwirkung sonst hervorgerufen werde, 2. daß, wo das Objekt im Körper vorhanden ist, auch die Krankheit auftrete und 3. daß man mit ihm durch künstliche Infektion bei einem geeigneten Versuchstier das betreffende Krankheitsbild experimentell zu reproduzieren vermöge. Um diese Bedingungen und namentlich die letzte erfüllen zu können, muß man vor allem aber das Krankheitsvirus in vollkommener Reinheit zur Verfügung haben. Erst als durch Robert Kochs Verdienste die Methoden der künstlichen Bakterienzüchtung zu einer so hohen technischen Vollendung geführt waren, daß es gelang, an einem Krankheitsherd alle vorhandenen Lebewesen, wenigstens soweit sie bakterieller Natur waren, zu isolieren, ein jedes für sich zur Vermehrung zu bringen und mit diesen künstlichen Reinkulturen experimentelle Untersuchungen anzustellen, war es möglich, völlig exakt die Bedeutung der einzelnen Bakterien für die Krankheitsentstehung nachzuweisen.

Und so begann mit diesem Zeitpunkt erst die eigentliche Ära der ätiologischen Erforschung der Infektionskrankheiten. 1879 erschien Robert Kochs Arbeit über die Aetiologie des Milzbrands. 1882 veröffentlichte Baumgarten seine Studien über die Aetiologie der experimentellen und spontanen Tuberkulose. Er hatte an mikroskopischen Schnitten durch tuberkulöses Gewebe, welche mit verdünnten Laugen aufgeheilt waren, in den Tuberkeln spezifische Bazillen vorgefunden, deren Entwicklung die engsten Beziehungen zur Entwicklung des Krankheitsprozesses erkennen ließ, und hatte hieraus auf ihre ätiologische Bedeutung geschlossen. Gleichzeitig erschien Robert Kochs Arbeit über das gleiche Gebiet. Auf einem ganz anderen Wege gelangte hierin Robert Koch zu den gleichen Schlußfolgerungen; es gelang ihm, aus tuberkulösem Material Reinkulturen von spezifischen Bazillen zu gewinnen, die, auf das Versuchstier verimpft, eine tuberkulöse Erkrankung hervorriefen. 1887 gelang dann die Auffindung des Erregers des Wundstarrkrampfes, des Tetanusbacillus, usw. Bei den drei genannten fand sich eine strenge Spezifität, d. h. sie wurden jeweils nur bei der betreffenden Krankheit gefunden, und die experimentelle Einverleibung rief beim Versuchstier stets, sobald nur die Bakterien die Bedingungen zum Wachstum und zur Vermehrung fanden, das typische Krankheitsbild hervor.

Aber nicht bei allen Infektionskrankheiten gelangte die ätiologische Forschung zu gleich exakten Resultaten, nicht z. B. beim Abdominaltyphus und bei der asiatischen Cholera. Wir können beim Versuchstier durch künstliche Einverleibung von Typhusbazillen nicht die anatomischen Darmveränderungen erzeugen, wie sie für den Abdominaltyphus so charakteristisch sind; die Tiere gehen alsbald unter dem Bilde einer septikämischen Erkrankung zugrunde, wie sie mit allen möglichen Bakterien, auch dem harmlosen Darmbewohner bei Mensch und Tier, dem Bacterium coli, zu erzeugen sind. Wenn hier die experimentelle Forschung scheitert, so kann dies an anatomischen und physiologischen Besonderheiten der Versuchstiere liegen oder an anderen, uns unbekannten Verhältnissen, denn wir wissen sehr wohl, daß die Anwesenheit von Typhus- und Cholera Bazillen im Darmkanal des Menschen nicht unter allen Umständen zu einer Erkrankung zu führen braucht. Die Beobachtung hat vielmehr bei Epidemien sowohl von Cholera wie von Abdominaltyphus des öfteren gelehrt, daß Menschen in ihrem Körperinnern die spezifischen Erreger beherbergen können, ohne je an der Krankheit gelitten zu haben oder ihr später zum Opfer zu fallen. Wir können daher keineswegs mit derselben Sicherheit, wie etwa die

Tuberkelbazillen für die Entstehung der Tuberkulose, die Typhusbazillen und Choleravibrionen für die Entstehung der betreffenden Krankheiten verantwortlich machen. Es ist nur ein Wahrscheinlichkeitsschluß gestattet, der sich auf die Tatsache stützt, daß die besagten Bakterien in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in den lokalen Krankheitsprodukten und beim Typhus auch im Blut und in den Organen nachgewiesen sind.

Bei anderen Krankheitsprozessen wiederum, z. B. bei allen Protozoenkrankheiten, scheitert die exakte ätiologische Begründung an der Unmöglichkeit, diese kleinen tierischen Lebewesen außerhalb des Körpers zum Wachstum und zur Vermehrung zu bringen. Es ist bisher nicht gelungen, Reinkulturen von den Malaria Parasiten, den Syphilisspirochäten, den Trypanosomen der Schlafkrankheit zu gewinnen. Wenn auch diese trotzdem als spezifische Erreger der betreffenden Krankheiten gelten, so geschieht es wieder, weil sie fast in allen Fällen im Blute nachgewiesen werden und weil ihre Entwicklung mit dem Symptomenkomplex der Krankheiten enge Beziehungen erkennen läßt, welche für die Malaria wenigstens mit zweifelloser Sicherheit nachgewiesen sind.

Schließlich aber existiert noch eine Reihe von ansteckenden Krankheiten, für die auch heute nicht mit einiger Sicherheit ein spezifischer Erreger hat nachgewiesen werden können. Hierher gehören z. B. alle exanthematischen Krankheiten, Masern, Scharlach, Pocken. Nur auf Grund allgemein pathologischer Erfahrungen rechnen wir diese den Infektionskrankheiten zu, und wir können es, da die über ihre Entstehung, ihren Verlauf und ihre Heilung gemachten Beobachtungen die weitgehendsten Analogien zu den bei den Infektionskrankheiten erforschten Tatsachen bieten.

Damit wäre ein kurzer Ueberblick über das Material gegeben, das wir aus der ätiologischen Erforschung der Infektionskrankheiten für unsere Untersuchung gewinnen können. Aber mit der Kenntnis von den Krankheitserregern ist noch keine Pathogenese der Infektionskrankheiten gegeben. Hierzu gehört vielmehr eine Analyse der spezifisch pathogenen Wirkungen der Krankheitserreger und eine Analyse derjenigen Vorgänge, welche sich in den Zellen des Organismus als eine Reaktion gegen das Krankheitsvirus abspielen. Denn in einer spezifischen Wechselwirkung zwischen den Infektionserregern und den Zellen des von ihnen befallenen Organismus haben wir das Wesen einer Infektionskrankheit zu suchen.

Bekanntlich hat R. Koch seinerzeit die Ansicht vertreten, daß die Zahl und Anordnung der Bakterien derart sein solle, daß sie alle Krankheitserscheinungen erkläre. Aber dies trifft kaum irgendwo zu, am ehesten vielleicht noch bei den Mykosen der Haut, dem Herpes tonsurans, Favus etc., d. h. lokalen Erkrankungen der Epidermis, welche durch Schimmelpilzwucherungen hervorgerufen werden. Wie soll man sich aber auf diese Weise die schweren Allgemeinerscheinungen etwa beim Wundstarrkrampf erklären, wo, wie wir wissen, die Erreger nur an der Infektionspforte zur Entwicklung gelangen? Wie sollten wir andererseits auf diese Weise erklären, daß ungezählte Millionen von apathogenen Bakterien dem Versuchstier einverleibt werden können, ohne daß dieses in nennenswerter Weise erkrankt? Diese Beobachtungen drängen fast dazu anzunehmen, daß den krankheitserregenden Bakterien noch besondere spezifische Eigenschaften zukommen, durch die sie erst die Fähigkeit pathogen zu wirken, erlangen.

Und als dann durch Roux, Gram und Löffler für den Diphtheriebacillus, von Kitasato für den Tetanusbacillus der Nachweis gebracht wurde, daß sie in der Tat eiweißartige Stoffe sezernieren, welche an Wirksamkeit den fürchterlichsten uns bekannten Giften gleichkommen, als sich zeigen ließ, daß man mit ganz geringen Mengen dieser Gifte, auch ohne Mitwirkung der Bakterienzelle, bei Versuchstieren die typischen Krankheitsbilder hervorrufen könne, da wurde diese Tatsache mit einer Bereitwilligkeit aufgenommen, die deutlich erkennen ließ, wie sehr sie den Ideen der Zeit entgegenkam. Es ist darum verständlich, daß sie ohne weiteres auch auf alle übrigen Bakterienformen ausgedehnt wurde und daß eine allgemeine toxische Theorie der Infektionskrankheiten entstand, deren Einführung und theoretische Begründung wir v. Behring verdanken. Nach dieser Theorie, die bis heute die allein herrschende geblieben ist, sind es nicht eigentlich die lebenden Bakterienzellen, welche die Krankheit erregen, sondern einzig die von ihnen gebildeten Gifte. Eine Lehre, die sich prägnant in dem Satze ausdrücken läßt, „ohne bakterielle Gifte keine Infektion“!

Wir finden in der ganzen Geschichte der Medizin keinen Gedanken, der mit größerem Erfolge auf die Pathologie und besonders auch auf die Therapie angewandt worden ist, und doch sind mit der toxischen Wirkung allein die pathogenen Eigenschaften der Bakterien noch nicht erschöpft. Zunächst ist es bis heute noch nicht gelungen, den Nachweis zu führen, daß die Eitererreger, die Typhus-, die Cholerabazillen Gifte, ähnlich denen der Tetanus- und

Diphtheriebazillen bilden. Die lebende Zelle zwar ist auch hier nicht notwendig, um Krankheit, ja Tod beim Versuchstier hervorzubringen, man kann dies mit mehr oder weniger großen Mengen von abgetöteten Bakterien erreichen, aber die dazu notwendige Quantität ist unverhältnismäßig viel größer als bei den echten Toxinen, etwa dem Tetanustoxin, und das erzeugte Krankheitsbild läßt die Spezifität vermissen. Auch die Theorie, welche annimmt, daß hier besondere endotoxische Substanzen, d. h. an die Leibessubstanz der Bakterien gebundene Gifte, vorhanden sind, welche erst nach der Auflösung der Bakterien im menschlichen Organismus zur Wirkung gelangen, könnte erst dann als richtig anerkannt werden, wenn es gelänge, das sog. Endotoxin als eine besondere Substanz von den anderen Eiweißbestandteilen der Zelle zu trennen.

Schließlich aber haben wir noch die Tatsache zu würdigen, daß pathogene Mikroorganismen existieren, bei denen gar keine Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß Gifte, sei es nun intra- oder extrazellulär, gebildet werden. Als Beispiel hierfür ist der Milzbrandbacillus zu nennen, den wir in abgetötetem Zustande in verhältnismäßig großen Mengen Versuchstieren einverleiben können, ohne daß eine Erkrankung erfolgt, während wenige lebende Keime in einigen Tagen den Tod herbeiführen. Desgleichen ist bei den Protozoenerkrankungen die Annahme durch nichts gestützt, daß die pathogene Wirkung der Protozoen an besondere Toxine gebunden sei. Wie sollen wir uns bei diesen Mikroorganismen, weitaus der Mehrzahl aller Krankheitserreger, welche keine echten Toxinbildner sind, die pathogene Wirkung erklären?

Zunächst müssen wir uns daran erinnern, daß jedes artfremde Eiweiß, in den Säftestrom gebracht, als solches Krankheit zu erzeugen vermag; für das Bakterieneiweiß wurde das durch die Untersuchungen Krehls experimentell erwiesen. Aber diese Wirkung würde, indem sie dem Protoplasma sowohl der pathogenen wie der nichtpathogenen Bakterien zukommt, an sich noch nichts Spezifisches bedeuten. Ein spezifischer Vorgang kann aber dadurch entstehen, daß die pathogenen Formen im Gegensatz zu den nichtpathogenen im menschlichen Körper die Bedingungen zum Wachstum und zur Vermehrung finden und so in einem steten Wechsel von Werden und Vergehen den Körper über eine längere Zeit hin mit ihren Eiweißstoffen gleichsam überschwemmen. Experimentell können wir diesen Vorgang nur sehr unvollkommen nachahmen, indem wir dem Versuchstier in Intervallen artfremdes Eiweiß injizieren, aber immerhin können wir doch wohl schließen, daß zwischen den natürlichen Verhältnissen und dem Experiment gewisse Analogien bestehen. Es wird also hier wie dort unter der Einwirkung des artfremden Eiweißes eine Aenderung in dem Reaktionsmodus der Zellen eintreten, in der Weise, daß die Reaktion zeitlich kürzer wird und dafür an Intensität zunimmt. In dieser Aenderung liegt die Begründung dafür, daß jetzt Allgemeinsymptome auftreten bei Einführung von Eiweißmengen, welche in dem normalen Organismus noch keine sichtbaren Veränderungen hervorzurufen vermögen, ein Phänomen, das von v. Pirquet als Allergie, von andern als Ueberempfindlichkeit bezeichnet worden ist. Eine theoretische Begründung dieser Vorgänge in befriedigender Weise zu geben, ist leider noch nicht gelungen, aber gleichwohl kann eine Reihe von Erscheinungen sowohl bei der bakteriellen wie bei der protozoären Infektion durch sie ihre Erklärung finden.

Zum zweiten aber wissen wir, daß den Bakterien und speziell auch den pathogenen Arten in hohem Grade die Fähigkeit eigen ist, fermentative Spaltungen der Kohlehydrate, der Eiweißstoffe wie der Fette herbeizuführen. Alle diese Substrate sind aber in den Geweben und Säften des Körpers vorhanden, und es ist nicht einzusehen, warum z. B. der Traubenzucker, der außerhalb des Körpers von fast allen Bakterien so leicht zersetzt wird, im Organismus nicht in gleicher Weise angegriffen werden sollte.

Das gleiche gilt von den fettartigen Substanzen und den Eiweißkörpern.

Also Toxinbildung, Artfremdheit ihres Eiweißes und Fermentgehalt, das wären diejenigen Eigenschaften der Bakterien, auf die wir ihre pathogene Wirkung zurückführen müssen. Daß dieselbe aber zustande kommt, dazu gehört, wenn wir von den Nahrungsmittelvergiftungen absehen, daß die Krankheitserreger im lebenden Zustande in den Körper gelangen und hier die Bedingungen zum Wachstum und zur Vermehrung finden.

Wie Sie sich erinnern werden, hatten wir nun den Leitsatz aufgestellt, daß das Wesen der Infektionskrankheiten in einer Wechselwirkung zwischen den Infektionserregern und den Zellen des von ihnen befallenen Organismus bestehe. Wir werden jetzt also noch den Anteil der Zellen an der Entstehung der Infektionskrankheiten zu erörtern haben. Je nachdem der krankhafte Prozeß allgemein oder örtlich begrenzt ist, werden wir hierbei allgemeine oder vorwiegend lokale Reaktionen zu unterscheiden haben. Nur vorwiegend lokale Reaktionen, weil die neueren Untersuchungen gezeigt haben, daß auch bei scheinbar so lokalen Prozessen wie

der chronischen Tuberkulose eine allgemeine Beteiligung der Körperzellen statthab.

Jedenfalls üben bei den örtlich begrenzten Krankheitsprozessen die Bakterien, sei es an der Eintrittspforte, sei es im Gewebe, wohin sie auf dem Blut- oder Lymphwege verschleppt sein können, mittels einer der charakterisierten Eigenschaften einen Reiz auf die umgebenden Zellen aus. Das Gewebe reagiert auf ihn, wie auf jeden Reiz, durch Entzündung, welche alle Stadien von der Hyperämie bis zu exsudativen Vorgängen, bis schließlich proliferativen Vorgängen durchlaufen kann. Haben diese progressiven Vorgänge ihre Akme erreicht, so können nun regressive Prozesse Platz greifen, die je nach dem Virus typisch oder atypisch sein können. Als Beispiel für diese Krankheitsprozesse sind die Tuberkulose, die Lepra, die lokalen Eiterungen, die Aktinomykose etc. zu nennen. Von diesen sind wohl bei der Tuberkulose die örtlichen Reaktionsvorgänge am eingehendsten erforscht worden, sodaß wir vor allem durch v. Baumgartens Untersuchungen nicht nur über die Histogenese des Tuberkels, sondern auch über alle diejenigen Modifikationen orientiert sind, welche durch die besonderen Eigenschaften der Gewebelemente der einzelnen Organe sowie durch die verschiedenen Infektionswege in dem Verlauf der Erkrankung herbeigeführt werden können. Aus diesen Untersuchungen sehen wir, daß den progressiven Vorgängen bei der tuberkulösen Erkrankung nur eine relative Spezifität zukommt, d. h. die Rundzellenanhäufung mit Epitheloid- und Riesenzellenbildung spricht mit einer großen Wahrscheinlichkeit für einen tuberkulösen Prozeß, aber nicht mit absoluter Sicherheit, denn auch durch andere Einwirkungen, z. B. durch Einbringen von Haarschäften in die Cornea, lassen sich histologisch ganz ähnliche Krankheitsbilder erzeugen. Absolut spezifisch ist dagegen der regressive Vorgang der Verkäsung, den nur die Tuberkelbazillen einzuleiten vermögen und der so charakteristisch ist, daß schon das bloße Auge ihn mit Sicherheit von den Produkten anderer regressiver Metamorphosen unterscheiden kann.

Weniger charakteristisch verlaufen die progressiven wie regressive Prozesse bei den örtlichen Eiterungen. Denn die Entzündungsprozesse mit nachfolgender Nekrose und pyoider Einschmelzung können ebenso gut wie durch Eitererreger auch experimentell durch physikalische Einflüsse, durch chemische Reagentien, Krotten- und Terpentinölapplikationen hervorgerufen werden (Grawitz).

Jedenfalls ist als das Charakteristische bei allen diesen Prozessen, wie ich noch einmal hervorheben möchte, die Wechselwirkung zwischen Bacillus und Zelle vorwiegend eine örtlich begrenzte; bei anderen Krankheitsprozessen dagegen bleiben die Infektionserreger selbst zwar auf bestimmte Bezirke beschränkt, aber die von ihnen sezernierten löslichen Gifte werden von dem Blut und Lymphstrom aufgenommen und gelangen so mit allen Zellen des Körpers in Berührung. Dies trifft z. B. beim Tetanus, beim Diphtheriebacillus zu. Demgemäß ist die Reaktion des Organismus eine allgemeine; und die daraus resultierenden Krankheitserscheinungen sind abhängig einmal von der funktionellen Bedeutung der vom Gift befallenen Zellen, zum zweiten von der Giftmenge, welche sie infolge elektiver Beziehungen zu ihm aufgenommen haben. Versuchen wir uns eine Vorstellung über die Wirkungsart der Gifte auf die Zellen bei diesen Krankheitsformen zu machen, so werden wir annehmen müssen, daß die Gifte ähnlich wie Katalysatoren wirken, d. h. daß die fermentativen Prozesse in der Zelle durch sie eine Steigerung erfahren. Daraus entsteht zunächst ein Stadium der gesteigerten Funktion, das sich z. B. beim Tetanus durch eine Steigerung der Reizbarkeit der Zellen des Zentralnervensystems kundgibt. Auf das Stadium der gesteigerten Funktion kann dann das Stadium der Funktionsstörung, der Funktionsaufhebung, des Zelltodes folgen. Als Beispiel dafür sind die fettigen Degenerationen zu nennen, wie wir sie im Verlaufe der Diphtherie an den parenchymatösen Elementen, dem Herzmuskel, dem Drüsenepithel etc. häufig genug beobachten können.

Wir kommen jetzt zu denjenigen Krankheitsformen, wo sich die Erreger mit dem Säftestrom über den ganzen Körper ausbreiten, wie z. B. beim Abdominaltyphus, den Septikämien etc. Auch hier ist die Reaktion eine allgemeine, aber entstanden durch die Wechselwirkung der Bakterienzellen selbst mit allen Elementen des Körpers. Das gewöhnlichste Symptom dieser Reaktion besteht in dem Auftreten von Fieber, welches bei den rein örtlichen Prozessen fehlt. Es ist der Versuch gemacht worden, die Entstehung des Fiebers auf besondere Toxine, Pyrotoxine, zurückzuführen, aber ein ausreichender Beweis hat für diese Hypothese nicht erbracht werden können. Wir hatten dagegen schon gesehen, daß jedes artfremde Eiweiß an sich, in den Kreislauf gebracht, Temperaturerhöhung zu erzeugen vermag, wir hatten ferner gesehen, daß der Organismus durch Auflösung der abgestorbenen Bakterien beim Abdominaltyphus z. B. über Wochen mit artfremdem

Eiweiß gleichsam überschwemmt wird und daß dieser Vorgang nicht ohne Einfluß auf den Zustand der Zelle ist. Suchen wir uns auf Grund dieser beiden Tatsachen den Fieberverlauf etwa beim Abdominaltyphus zu erklären, so kommen wir zu folgenden Ueberlegungen: Wir wissen, daß zwischen der Infektion und dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome ein Zeitraum von etwa zwei Wochen vergeht; in dieser Zeit sind die Typhusbazillen vom Darm aus durch die Lymphbahn ins Blut gedrungen, haben sich hier vermehrt, sind wieder zugrunde gegangen und haben so die Veranlassung gegeben, daß die Zellen während dieser Zeit dauernd mit dem Bakterieneiweiß in Kontakt kamen. Dieser Vorgang hat zunächst noch keine merkbaren Reaktionserscheinungen hervorgerufen, aber allmählich tritt in den Zellen der besprochene Zustand der Ueberempfindlichkeit auf, sie reagieren auf die immerhin noch recht geringen Mengen des Bakterienprotoplasmas abnorm stark, und diese abnorm starke Reaktion findet in der Temperaturkurve ihren Ausdruck, es tritt eine mehr oder weniger hohe Continua auf, die schließlich entsprechend dem allmählichen Verschwinden der Bakterien aus dem Blut lytisch zur Norm abfallen kann. Hierin besteht eine Uebereinstimmung zwischen der Krankheitsätiologie und dem Krankheitsverlauf; nimmt man dagegen an, daß das typhöse Fieber durch besondere Pyrotoxine hervorgerufen werde, so ist zunächst nicht einzusehen, weshalb dem Fieberbeginn ein so langes Inkubationsstadium vorangeht, denn die Typhusbazillen vermehren sich doch mindestens ebenso schnell wie die Eiterbakterien, und so müßte bei ihnen ebenso wie bei diesen ein Inkubationsstadium von 1–2 Tagen genügen, um sie zu einer solchen Zahl anzuwachsen zu lassen, daß sie eine pathogene Wirkung entfalten können.

Wollte man das Ausbleiben dieses Wachstums dadurch erklären, daß man annimmt, die Bakterien kämen nur langsam, gleichsam im Kampf mit dem Organismus zur Entwicklung, indem es nur einigen wenigen gelingt, sich zu erhalten und zu vermehren, während die Mehrzahl der schwächeren zugrunde geht, so erhebt sich darin ein neuer Widerspruch, denn die Pyrotoxine der abgestorbenen Bakterien, welche doch durch die Auflösung freigesetzt werden müssen, haben in diesem Falle während Wochen zu keinen Temperaturveränderungen geführt. Wir müssen daher annehmen, daß für das Zustandekommen derselben außer der Bakterienwirkung auch noch reaktive Veränderungen der Zellfunktion notwendig sind; damit wird aber die Annahme besonderer Pyrotoxine auch theoretisch unnötig, indem die Temperaturerhöhung als eine Teilerscheinung des Ueberempfindlichkeitsphänomens auf die wiederholte Einverleibung eines jeden artfremden Eiweißes, also auch des Bakterienprotoplasmas an sich, zu folgen pflegt. Leider sind wir noch sehr wenig über das quantitative Vorkommen der Bakterien bei den septikämischen Formen der Infektionskrankheiten orientiert, und so müssen wir uns mit diesem allgemeinen Ueberblick bei einer der am besten erforschten Krankheiten dieser Kategorie, dem Abdominaltyphus, vorerst begnügen, aber vielleicht werden uns weitere fortlaufende klinisch-bakteriologische Blutuntersuchungen, die vor allem eben auf die Quantität der vorhandenen Bakterien Wert zu legen hätten, das Material an die Hand geben, zu einer genaueren Kenntnis der Beziehungen zwischen Bakterienentwicklung und Fieberverlauf vordringen zu können.

Es wäre aber zu weit gegangen, wenn man überhaupt alle Krankheitssymptome durch die Wirkung des artfremden Eiweißes erklären wollte. Wir dürfen nicht vergessen, was über dem Experiment häufig geschehen ist, daß lebende Zellen auf lebende Zellen wirken und daß eine der hervorstechendsten Eigenschaften der Bakterienzelle die Fähigkeit ist, fermentative Spaltungen hervorzurufen. Diese, in den Substraten des Organismus hervorgebracht, müssen zu einer Aenderung in der chemischen Zusammensetzung derselben führen, welche für den Gesamtorganismus naturgemäß die schwersten Folgezustände haben wird. Leider fehlen auch hier bewußt durchgeführte Untersuchungen, sodaß es vorläufig mit der Formulierung einer theoretisch sicher zu begründenden Ueberlegung sein Bewenden haben muß; immerhin ist doch anzuführen, daß z. B. Waldvogel beim Abdominaltyphus eine Verminderung der Alkaleszenz des Blutes gefunden hat, die bei einem letal verlaufenen Falle einen ganz exzessiven Grad erreicht hat.

Damit wären wir am Ende unserer Betrachtungen; sie sollen einen Versuch darstellen, nach Maßgabe der vorhandenen Kenntnisse eine Theorie der Infektionskrankheiten auf zellulärpathologischer Grundlage zu geben. Wir haben gemäß derselben das Wesen der Infektionskrankheiten in den Veränderungen gesehen, welche in den Zellen nach Form, chemischer Zusammensetzung und Funktion als Folge einer Wechselwirkung zwischen ihnen und den Bakterien resp. ihren Produkten auftreten.

Es bleibt nur noch übrig, auf die besprochenen Vorgänge vom allgemein-naturwissenschaftlichen Standpunkt einen Rückblick zu werfen und die Bedeutung der Mikroorganismen als Ursache der Infektionskrankheiten zu präzisieren. Als Ursache im naturwissen-

schaftlichen Sinne können wir die Krankheitserreger nur in dem Falle betrachten, wo durch sie eine direkte chemische Veränderung des Organismus hervorgerufen wird. Denn nur in diesem Falle ist die Ursache der Wirkung entsprechend. In allen anderen Fällen aber bilden sie nicht die Krankheitsursache, das pathogenetische Moment, sondern das pathokinetische, das krankheitserregende Moment, in dem sie nur den Reiz abgeben, durch welchen bestimmte Reaktionen in der Zelle hervorgerufen werden; in diesen reaktiven Vorgängen in der Zelle haben wir aber das eigentliche pathogenetische Moment, die eigentliche Krankheitsursache, zu suchen, ganz ebenso wie das Zündholz, mit dem wir die Kohle entzünden, nicht die Ursache der durch die Verbrennung sich bildenden Wärme ist, sondern nur das auslösende Moment darstellt, durch das die ruhende Energie der Kohle in Wärmeenergie umgesetzt wird.

In einer Aenderung der Energieumsätze würden wir also am letzten Ende das Wesen der Infektionskrankheiten zu suchen haben. Und diese Aenderung müssen wir ebenso wie den normalen Energieumsatz der Zelle dem allgemeinen Gesetz unterordnen, daß die Summe der Wirkungen gleich ist der Summe der sie bewirkenden Ursachen. Indem wir die Gesetzmäßigkeit aber als Prinzip, und zwar als einziges Prinzip aufstellen, negieren wir die Anschauungen, nach denen diesen Vorgängen eine anthropomorphe Zweckmäßigkeit zugrunde liegt. Denn sie, ein der naturwissenschaftlichen Forschung fremder Begriff, wird neben der erkannten strengen Gesetzmäßigkeit alles Geschehens keinen Raum mehr haben können. Eine Ueberlegung, die F. A. Lange mit den Worten ausgedrückt hat: „denn nur von der Seite der wirkenden Ursachen ist die Erscheinungswelt der Forschung überhaupt zugänglich, und jede Einmischung von Zweckursachen, welche man ergänzend neben oder über die mit Notwendigkeit, d. h. mit strenger Allgemeinheit der erkannten Regel wirkenden Naturkräfte stellt, hat überhaupt keine Bedeutung, als die einer partiellen Negation der Wissenschaft, einer willkürlichen Absperrung eines noch nicht durchforschten Gebietes.“