

[Aus den Laboratorien des Conseil sanitaire maritime et quarantenaire
d'Egypte.]

Über Cholera- und choleraähnliche Vibrionen unter den aus Mekka zurückkehrenden Pilgern.¹

Ein Beitrag zur Epidemiologie der Cholera.

Von

Dr. Felix Gotschlich
in Alexandrien.

Das Kampement von Tor, an der Westküste der Sinaihalbinsel gelegen, hat bekanntlich die Aufgabe, die Seuchengefahr, welche alljährlich Egypten und den Mittelmeerländern von den mohammedanischen Kultstätten aus zur Zeit der Pilgerfahrt droht, durch entsprechende Quarantänemaßregeln abzuwenden.

Eine Beschreibung des Kampements, das in den letzten Jahren durch zahlreiche Verbesserungen und Erweiterungen, insbesondere Neubauten für die Hospitäler, zu einer im großartigen Stile organisierten Anstalt geworden ist, findet sich in dem Bericht der deutschen Pestkommission 1899², vgl. auch das Kapitel Quarantäne bei E. Gotschlich³ und A. Gärtner⁴.

Auf Veranlassung meines Chefs, Hrn. Präsidenten Dr. Armand Ruffer, war ich in diesem Jahre (1905) von Ende Februar bis Ende Mai dem Kampement beigeordnet zum Zwecke eines eingehenden Studiums der schon wiederholt bei früheren Gelegenheiten im Darminhalt der Pilger beobachteten

¹ Vgl. F. Gotschlich, *Retour du pèlerinage de l'année 1905*. Alexandrie. (Penasson.)

² *Arbeiten des Kaiserl. Gesundheitsamtes*. Bd. XVI. — Vgl. auch Kaufmann, *Die Quarantäne-Station El Tor*. Berlin 1892.

³ Kollé-Wassermanns *Handbuch*. Bd. IV. 1.

⁴ *Spezielle Pathologie und Therapie* von Pentzold u. Stintzing. Bd. I.

Vibrionen. Beiläufig bemerkt sei, daß diesmal das die Kampagne beherrschende Krankheitsbild eine schwere Dysenterieform war, die sich pathologisch-anatomisch meist als ausgedehnter geschwüriger Prozeß im Dickdarm, vielfach auch als vollständige Nekrose der Kolonschleimhaut manifestierte; in Dünndarm waren stets nur ganz unbedeutende Veränderungen zu konstatieren. Über ihren ätiologischen Charakter, ob bazilläre oder Amöbendysenterie, sind die Akten noch nicht geschlossen. Tatsache ist, daß in mehreren Fällen Amöben gefunden wurden. Auch in klinischer und in therapeutischer Beziehung war es bisher noch nicht möglich, bestimmte Anhaltspunkte zu gewinnen, da die meisten Fälle dem Hospital schon moribund überwiesen wurden. Daneben waren zu verzeichnen einige Fälle von Pneumonie, Zerebrospinalmeningitis und Variola. Die Behandlung der letzteren und damit die Leitung der Isolierbaracken sowie die Vornahme der notwendig werdenden Schutzimpfungen war mir gleichfalls übertragen. Die Mortalität betrug in diesem Jahre 161 Todesfälle auf eine Gesamtpilgerzahl von 33036 gegen 79 auf 29964 im Vorjahre. Das Plus ist im wesentlichen auf Konto der erwähnten schweren Dysenterie zu setzen. Jedenfalls war, soweit man nach den klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden urteilen darf, Cholera im Kampement nicht vorhanden. Insbesondere sei darauf aufmerksam gemacht, daß fast sämtliche Pilgerleichen zur Autopsie kamen, die Hr. Dr. Armand Ruffer in den meisten Fällen selbst vornahm, wobei, ich wiederhole es, nicht der mindeste Anhaltspunkt gefunden werden konnte, der zu einer Diagnose „Cholera“ hätte berechnen können.

Um so auffälliger war es nun, um das Resultat meiner Untersuchungen kurz vorwegzunehmen, daß im Darminhalt von 6 Pilgern, welche infolge teils von Dysenterie, teils Gangrän des Kolons gestorben waren, sich Vibrionen fanden, welche sich durch den unzweideutig positiven Ausfall der Agglutination mit hochwertigem spezifischen Choleraserum (erhalten durch die Liebenswürdigkeit des Hrn. Prof. Gaffky in Berlin) als echte Choleravibrionen erwiesen.

Ich habe den Darminhalt von insgesamt 107 Pilgerleichen bakteriologisch untersucht, worunter es mir in 38 Fällen gelang, mittelst des Peptonwasser-Agarplattenverfahrens Vibrionen zu isolieren und zwar waren dieselben in 8 bis spätestens 12 Stunden im Peptonwasser nachweisbar. Originalagarplatten wurden aus äußeren Gründen nicht gemacht, hingegen in jedem Falle ein Originalausstrichpräparat, das schon einen interessanten Hinweis auf das in unserem Falle besondere latente Verhalten der Vibrionen enthielt, insofern als dieselben darin stets nur spärlich, nie in Reinkultur oder in typischer Lagerung (Kochsche Fischzüge), sondern inmitten einer reichen Flora saprophytischer Darmbakterien sich vorfanden. In

einzelnen Fällen waren Vibrionen im Originalpräparat überhaupt nicht mit Sicherheit zu erkennen (siehe Tabelle im Anhang).

Von 38 Vibrionenkulturen gaben also 6 eine spezifische Seroreaktion bis zu Grenzwerten von 1:500 bis 1:2000. Der Originaltitre des Serums betrug 1:3000. Die Kontrollen mit Normalserum (1:50) ergaben für sämtliche 6 Kulturen ein durchaus negatives Resultat. Die übrigen 32 Kulturen zeigten auch in einer Konzentration des spezifischen Serums von 1:50 keine Reaktion. Die hieraus nach dem heutigen Stande unserer Kenntnis vom Choleraerreger resultierende Tatsache, daß es sich in den genannten 6 Fällen um echte Cholera-vibrionen handelt, mußte durch eine genaue Untersuchung ihrer morphologischen und biologischen Charaktere sowie durch Immunitätsreaktionen erhärtet werden, um so mehr, als die völlige Abwesenheit von klinischen und pathologisch-anatomischen Symptomen von Cholera Zweifel an der Berechtigung dieses Schlusses und damit auch an unserer gesamten bakteriologischen Cholera-diagnostik nur allzu leicht hervorrufen konnte.

Wohl war es uns bekannt, daß Cholera-vibrionen im latenten Zustand im Darmtraktus von Cholera-rekonvaleszenten und scheinbar Gesunden in der Umgebung Cholera-kranker auch bis zu einem Zeitraum von 50 Tagen in der Rekonvalenz noch vorkommen können.¹ In solchen Fällen aber war stets ein direkter Zusammenhang mit der jeweils bestehenden Epidemie nachweisbar, wenn nicht sogar ein stattgehabter Kontakt mit klinisch manifesten Cholera-fällen, während im vorliegenden Falle ein direkter Zusammenhang mit einer Epidemie auf den ersten Blick gänzlich zu fehlen schien. Handelt es sich doch um Pilger, welche schon seit mindestens 2 und 3 Monaten fern von ihrer Heimat waren zu dem Zeitpunkt, wo sie unserer Untersuchung zugänglich wurden.² Andererseits lag kein Grund vor zu der Annahme, daß die Pilger die Cholera-keime aus dem Hedjaz mitgebracht hätten, zumal die offiziellen Berichte unseres Delegierten im Hedjaz sehr günstig lauteten und manifeste Cholera-fälle wohl schwerlich übersehen werden konnten, vielmehr in Anbetracht der im Hedjaz herrschenden aller Hygiene baren sanitären Verhältnisse wohl mit größter Wahrscheinlichkeit zum Entstehen einer Epidemie hätten führen müssen.³

Allerdings hat sich bei genauerer Sichtung unserer Befunde gezeigt, daß diese Zusammenhanglosigkeit mit einer vorausgegangenen Epidemie

¹ Vgl. Kolle. *Diese Zeitschrift*. Bd. XVIII.

² Der große Beiram wurde am 15. Februar in Mekka gefeiert; die ersten Pilger-schiffe kamen Anfang März in Tor an.

³ Vgl. Soliman Bey Hamada, *Pèlerinage au Hedjaz. Rapport général sur le pèlerinage de l'année 1905*. Alexandrie.

nur eine scheinbare war und sich vielmehr epidemiologische Beziehungen unserer latenten Fälle zu manifesten sehr wohl auffinden lassen. Es ist dies die bei einiger Beobachtung sehr sinnfällige Tatsache, daß die spezifischen Vibrionen nicht etwa verstreut unter Pilgern aller Gruppen gefunden wurden, sondern daß dieselben ausschließlich einem ganz bestimmten Milieu angehören, nämlich wenn man etwa eine künstliche Scheidung in östliche asiatische und westliche afrikanische Pilger vornehmen will, so gehören unsere Choleraerträger der östlichen asiatischen Gruppe an aus Rußland und der Türkei. In beiden Ländern hat bekanntlich im vorigen Jahre die Cholera geherrscht.¹ Sie nahm ihren Ausgang von dem Wallfahrtsort Kербela bei Bagdad in Mesopotamien und ging von da über Persien, wo sie eine sehr erhebliche Ausdehnung gewann, dem Verlauf der nördlichen Karawanenstraßen folgend nach dem Kaspischen Meer.

Ein ganz analoges Verhalten, d. h. nämlich latente Cholerafälle fern von einer Epidemie, ist bisher nur einmal (1897) und zwar ebenfalls in Tor beobachtet worden.² Über diesen Fall soll im ferneren berichtet werden, da er auch noch in anderer Beziehung viel Ähnlichkeit mit unseren Fällen aufweist.

Was nun die genauere Prüfung unserer sechs spezifischen Vibrionen betrifft, so seien in nachstehender Tabelle zunächst die auf ihre Provenienz bezüglichen Daten mitgeteilt.

Tabelle I.
Nomenklatur der sechs spezifischen Kulturen.

Nr.	Name des Pilgers	Nationalität	Name des Pilgerschiffes	Datum		Resultat der Autopsie
				d. Ankunft	des Todes	
1	Osman Hussein	Anatoliot	Bassorah	7. März	8. März	Colitis
2	Sanka Uschalinga	Russe	Tsaritza	7. „	8. „	Dysenterie
3	Unbekannt	Türke	Konia	10. „	10. „	Colitis gangraenosa
4	Achmed Salih	Rumeliot	Bassorah	9. „	12. „	Colitis
5	Bekir Mohamet	Anatoliot	St. Georges	13. „	15. „	„
6	Achmet Aly	Rumeliot	Bassorah	7. „	20. „	Dysenterie

In der Tabelle fällt sofort auf, daß auch Angehörige der europäischen Türkei, Rumelioten, Choleraerträger gewesen sind, und es ist mir hier der

¹ Hahn, Über einige Beobachtungen während der diesjährigen Choleraepidemie in Südrußland und Russisch Mittelasien. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1905. Nr. 2.

² Vgl. auch hierüber: Zachariadis Bey, *Rapport sur l'aller et le retour du pèlerinage de l'année 1905*. Alexandrie.

Tabelle II.
Morphologisches und kulturelles Verhalten der sechs spezifischen Kulturen.

Nummer der Kultur	Morphologie	Lokomotion	Geißeln ²	Phosphoreszenz ³	Nitrosoindolreaktion	Verflüssigung 10 prozentiger Gelatine	Koagulation ⁵ der Milch	Meerschw.-Pathogenität ⁶	Tauben-Pathogenität ⁷
1	ziemlich dick u. stark gekrümmt	gut beweglich	1 polare	fehlt	positiv	positiv	negativ	+	— (1 Öse)
2	schlank und schwach gekrümmt	"	1 "	"	"	"	"	+	"
3	ziemlich dick u. stark gekrümmt	"	1 "	"	"	"	"	+	"
4	"	"	1 "	"	"	"	"	+	"
5	"	etwas verlangsamt	1 "	"	negativ ⁴	"	"	—	"
6	schlank und schwach gekrümmt	gut beweglich	1 "	"	positiv	"	"	+	"

¹ Kultur Nr. 5 bildet rasch Involutionsformen.

² Färbung nach Löfflers Methode.

³ Auf Meerwasseragar und auf gewöhnlichem Agar.

⁴ Reaktion bei Nr. 5 tritt ein nach Zusatz von $\frac{1}{1000}$ Kaliumnitrat (puriss. nitritfrei!) zum Peptonwasser.

⁵ Koagulation tritt auch nach Verlauf von einer Woche nicht ein.

⁶ Kultur intraperitoneal injiziert.

⁷ Kultur mit Platinöse in den Brustmuskel eingebracht.

Einwand gemacht worden, daß von einem Bestehen von Cholera in Rumelien im vorigen Jahre nichts bekannt geworden ist. Darauf ist folgendes zu erwidern: Einmal sind die Angaben der Pilger bezüglich ihrer Heimat ziemlich unzuverlässige und ich habe daher von einer näheren Angabe des Heimatsortes in obiger Tabelle ganz Abstand genommen, zumal ich die mir bezeichneten Orte kaum zur Hälfte auf Spezialkarten von Kleinasien und den Balkanländern finden konnte. Andererseits aber haben Angehörige der europäischen Türkei auf der Reise zum Hedjaz auch genügend Gelegenheit mit Stammesgenossen aus verseuchten Reichsteilen in Kontakt zu kommen, während das für die afrikanischen Pilger nicht zutrifft, da die ägyptischen Pilger auf ägyptischen Schiffen, die Algerier usw. auf französischen Schiffen zum Hedjaz befördert werden. —

Aus obiger Tabelle II geht als wesentlichstes Resultat hervor, daß unsere sechs spezifischen Vibrionen mit dem echten Choleraerreger gerade in dem Sinne übereinstimmen, daß sie kein neues positives Merkmal bieten, welches dem ersten Cholera vibrio fehlt, d. h. keine Polytrichie, keine Taubenpathogenität, keine Koagulation der Milch, keine Phosphoreszenz. Andererseits fällt uns jedoch beim Betrachten der Tabelle sofort auf, daß unsere 6 Kulturen erhebliche und konstante morphologische Unterschiede untereinander zeigen, so daß es auf den ersten Blick scheinen könnte, als hätte man es mit verschiedenen Arten zu tun. Jedoch handelt es sich, wie aus dem weiteren Verlauf unserer Untersuchung hervorgeht, nur um individuelle Differenzen, die nicht etwa größere sind als diejenigen, denen man bei Kulturen begegnet, welche von authentischen Cholerafällen herkommen; vgl. die morphologischen Unterschiede von echten Cholera kulturen auf der Tafel, welche Kollé seiner Abhandlung über den heutigen Stand der Cholera diagnose beigegeben hat.¹

Am meisten abweichend verhält sich die Kultur Nr. 5. Sie gibt die Nitroso-Indolreaktion nur nach Zusatz von $\frac{1}{1000}$ Kaliumnitrat zum Peptonwasser, was einfach sagen will, daß die Reaktion bei dieser Kultur sehr abgeschwächt ist. Sie bietet aber auch noch in anderer Beziehung Degenerationserscheinungen, als da sind: Verlangsamte Eigenbewegung, Neigung zur Bildung von Involutionsformen, schwächeres Wachstum auf Agar und vor allem mangelnde Virulenz: ein Meerschweinchen mit $\frac{1}{2}$ Öse intra-peritoneal injiziert, wird nicht einmal krank.

Es sei schon hier bemerkt, daß die 32 nicht-spezifischen Vibrionen nicht allein durch die Seroreaktion — (sowohl die Agglutination Konz. 1:50,

¹ Kollé, Über den jetzigen Stand der Cholera diagnose. *Klin. Jahrbuch.* 1903. Bd. XI.

als das Pfeiffersche Phänomen, Dosis 20^{mg} spez. Serum, ist bei allen 32 negativ) — sondern schon durch morphologische und kulturelle Merkmale von den 6 spezifischen sich unterscheiden. So sind 4 von ihnen taubenpathogen, 21 bewirken Koagulation der Milch, 23 geben keine Indolreaktion, auch nach Nitratzusatz nicht, 1 ist nicht meerschweinchenpathogen, so daß kein einziger übrig bleibt, welcher außer durch die Seroreaktion sich gar nicht von echter Cholera unterscheiden ließe. Es liegt aber auf der Hand, daß bei der Prüfung auf Spezifität, besonders, wenn man es mit sehr reichlichem Untersuchungsmaterial zu tun hat, der Agglutinationsmethode als der am raschesten zum Ziele führenden der Vorzug gegeben werden wird und die anderen Methoden erst in zweiter Linie zur Bestätigung des Resultates mit herangezogen werden können, ganz abgesehen davon, daß es ja faktisch auch Kulturen gibt, welche sich allein durch die Seroreaktion von Cholera unterscheiden und morphologische und kulturelle Unterschiede nicht aufweisen.

Die Untersuchungsergebnisse bezüglich der 32 nichtspezifischen Vibrionen sind im Anhang tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle III.
Agglutinationstitres der sechs spezifischen Kulturen.
a) Spez. Serum.

Nummer der Kultur	Spez. Pferdeserum Orig.-Titer 1:3000	Spez. Ziegenserum Konzentr. 1:500	Spez. Kaninchenserum Konzentr. 1:200	Konzentr. 1:1000
1	Grenzwert 1:1000	+++	++	+(Grenzwert)
2	„ 1:2000	+++	+++	+
3	„ 1:1000	+++	+++	+
4	„ 1:1000	+++	+++	+
5	„ 1:500	+	+(schwach)	0
6	„ 1:2000	+++	+++	+

b) Kontrollen mit Normalserum und Kochsalzlösung.

Nummer der Kultur	Normales Pferdeserum Konzentr. 1:50	Normales Ziegenserum Konzentr. 1:50	Normales Kaninchenserum Konzentr. 1:20	Kochsalzlösung
1	0	0	Spur	0
2	0	0	„	0
3	0	0	„	0
4	Spur	0	„	0
5	0	0	0	0
6	Spur	0	Spur	0

Die Methodik war genau die von Kolle angegebene; sämtliche Proben wurden nur makroskopisch untersucht. Um das Resultat obiger Tabellen kurz zusammenzufassen, so handelt es sich um typische positive Reaktion

mit spezifischem Pferde-, Ziegen- und Kaninchenserum, während die Kontrollen mit dem Normalserum dieser 3 Tierspezies selbst in 20 bis 100 fach stärkeren Konzentrationen praktisch negativ blieben. Die mit physiologischer NaCl-Lösung angestellten Kontrollen waren ebenfalls negativ. Man wird sofort leichte quantitative Differenzen der 6 Kulturen untereinander bemerken; namentlich Nr. 5 zeigt sich gegenüber der 3 Sera weit mehr refraktär, als die anderen, was gut mit den sonstigen Degenerationserscheinungen dieser Kultur übereinstimmt.

Übrigens sind diese leichten individuellen Differenzen unter verschiedenen Kulturen derselben Spezies seit langem bekannt, sowohl für den Cholera vibrio, als für jeden anderen mit Rücksicht hierauf untersuchten Mikroben. Jedenfalls sind dieselben nicht imstande, weder die Spezifität noch die Identität der 6 Kulturen zu erschüttern. Letztere ist übrigens noch im weitesten Umfange bestätigt durch direkte Versuche, die ich zu diesem Zwecke angestellt habe.

6 Kaninchen wurden zunächst subkutan mit je einer ganzen Agarkultur-aufschwemmung in NaCl-Lösung, welche eine Stunde lang im Wasserbade bei 60° gehalten wurde, injiziert, 8 Tage darauf intravenös mit einer in gleicher Weise abgetöteten Öse Kultur. Mit den gewonnenen 6 Sera wurde die Agglutinationsprobe auf reziproke Reaktion unter den 6 Kulturen aufgestellt. Das Resultat war folgendes: Jedes der 6 Sera agglutiniert jede der 6 Kulturen noch in einer Verdünnung von 1:2000. Hier ist noch besonders die Tatsache hervorzuheben, daß auch das Serum der atypischen und avirulenten Kultur Nr. 5 nichtsdestoweniger die gleiche spezifische Wirksamkeit hatte, wie die anderen. Endlich gelang es mir noch, die Spezifität der 6 Sera durch Beeinflussung authentischer Cholera kulturen nachzuweisen. Es standen mir 3 Kulturen zur Verfügung, von denen zwei von Dr. Crendiropoulos gelegentlich der Epidemie 1902 isoliert worden waren, eine von Prof. Bitter in Kairo. Sämtliche Kulturen zeigten noch in einer Verdünnung von 1:2000 makroskopisch deutliche Agglutination durch Serum Nr. II und Serum Nr. V, welche ich zu diesem Versuch verwendete.

Es sei hier noch einer neueren Arbeit von Leo Zupnik¹ gedacht, in welcher versucht wird, bei Bacterium coli, Typhus, Paratyphus, bei Diphtherie und Pseudodiphtherie, sowie bei den säurefesten Bakterien Gruppenreaktionen aufzustellen. Das Bestehen solcher Gruppenreaktionen dürfte uns nach unseren ganzen biologischen Erfahrungen nicht wundernehmen und beweist nur, daß in der Natur nicht alles schematisch mit absoluter Regelmäßigkeit zugeht. Für die Vibrionen sind jedenfalls bisher

¹ Leo Zupnik, Über gattungs-spezifische Immunitätsreaktionen. *Diese Zeitschrift*. 1905. Bd. II.

keine Gruppenreaktionen gefunden worden, sondern im Gegenteil strengste Spezifität. Der höchste positive Agglutinationstitre bei nicht-spezifischen Vibrionen war nach Zupniks eigenem Zitat:

der Vibrio Massauah im Verhältnis 1 : 20,
 ein „ aus der Elbe „ „ 1 : 50,
 der „ Dievenow „ „ 1 : 100.

Der nicht-spezifische Vibrio Nr. XII bei Kolle-Gotschlich,¹ welcher bei 1 : 200 von spezif. Serum agglutiniert wurde, kann hier nicht mit in Betracht kommen, da schon das Normalserum in gleicher Konzentration dieselbe Wirkung auf ihn hatte. Wenn nun wirklich in den von Zupnik zitierten Fällen die Kontrollen mit dem Normalserum gar keine Reaktion gezeigt haben sollten, so kann das auf einem reinen Zufall beruhen. Ähnliche Differenzen finden sich in der Tat zwischen verschiedenen Normalsera. Was überdies unseren Fall betrifft, so war bei so hohem Agglutinationstitre (1 : 500 bis 1 : 2000) ein Zweifel ja vollkommen ausgeschlossen.

Tabelle IV.

Ausfall des Pfeifferschen Versuches bei den sechs spezifischen Kulturen quoad vitam des Versuchstieres.

Nr. d. Kultur	a) Spezifisch-bakteriolytisches Kaninchenserum			Kontrolle:
	5 ^{mg} Serum + 1 Öse Kultur	10 ^{mg} Serum + 1 Öse Kultur	20 ^{mg} Serum + 1 Öse Kultur	b) Normales Kan.-Serum 50 ^{mg} Serum + 1 Öse Kultur
1	kompl. Bakteriolyse, Tier † nach 24 ^h	kompl. Bakteriolyse, Tier † nach 60 ^h	kompl. Bakteriolyse, Tier überlebt	keine Bakteriolyse, Tier † nach 24 ^h
2	kompl. Bakteriolyse, Tier überlebt	kompl. Bakteriolyse, Tier überlebt	desgl.	desgl.
3	kompl. Bakteriolyse, Tier † nach 48 ^h	desgl.	desgl.	desgl.
4	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
5	avirulent	(vgl. Tabelle II)	—	—
6	kompl. Bakteriolyse, Tier überlebt	kompl. Bakteriolyse, Tier überlebt		keine Bakteriolyse, Tier † nach 24 ^h

Resultat der Autopsien: Bei allen Kontrolltieren im Bauchinhalt massenhaft intakte Vibrionen. — Bei den mit spezifischem Serum behandelten Tieren 1, 3, 4 (5^{mg}) und 1 (10^{mg}) überall nur spärlich gequollene Vibrionen.

¹ Vgl. Kolle-Gotschlich, Untersuchungen über bakteriologische Cholera-diagnostik und Spezifität der Kochschen Choleravibrio. *Diese Zeitschrift*. 1903. Bd. XLIV.

Die sechs in Frage kommenden Kulturen wurden mit einem bakteriologischen Kaninchenserum aus dem Berliner Institut für Infektionskrankheiten geprüft, und zwar wurde die Reaktion genau nach den im Jahre 1902 vom Kaiserlichen Gesundheitsamt zu Berlin veröffentlichten Vorschriften angestellt. 4 Meerschweinchen wurden mit je 1 Kultur injiziert, jedes Tier mit 1 Öse Kultur und verschiedenen Serumdosen. Drei dieser Tiere erhielten Dosen von 5, 10 und 20^{mg} des spezifischen Serums, das vierte als Kontrolltier eine Dosis von 50^{mg} normalem Kaninchenserum. Die Kultur Nr. 5 war infolge mangelnder Virulenz zu diesem Versuch nicht verwendbar.

Das Resultat wurde in zweifacher Hinsicht festgestellt, und zwar:

1. bezüglich spezifischer Bakteriolyse der ins Peritoneum injizierten Vibrionen ($\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde nach der Injektion mit Glaskapillare entnommen und mikroskopisch untersucht);

2. quoad vitam der Versuchstiere bezüglich der vom spez. Serum ausgeübten Schutzkraft gegenüber einer sicher tödlichen Dosis (1 Öse Kultur).

ad 1. Die verwendeten 5 Kulturen zeigten schon auf die Dosis von 5^{mg} typische Bakteriolyse. Schon vor Ablauf einer Stunde waren sämtliche Vibrionen verschwunden und nur noch vereinzelte blasse Körnchen zu finden. Das Normalserum rief selbst in 10fach stärkerer Konzentration (50^{mg}) keine Spur von Bakteriolyse hervor. Dies bedeutet einen absolut positiven Ausfall des Versuches.

ad 2. Was die vom spez. Serum ausgeübte Schutzkraft quoad vitam des Versuchstieres betrifft, so muß ich zunächst hervorheben, daß die Kontrolltiere, welche Normalserum erhalten hatten, sämtlich innerhalb 24 Stunden starben und in ihrem Bauchinhalt massenhaft intakte Vibrionen zeigten. Die mit spezifischem Serum behandelten Tiere zeigten bei den Kulturen Nr. 1, 3 und 4 ein von dem Gewohnten abweichendes Verhalten, indem diejenigen Tiere, welche nur 5^{mg} Serum erhalten hatten, im Verlauf von 24 bis 48 Stunden ebenfalls starben, jedoch offenbar infolge von Toxinwirkung, indem ihr Peritoneum nur spärliche Vibrionenreste enthielt oder sich als fast steril erwies. Bei Kultur Nr. 1 starb auch das Tier mit 10^{mg} nach 60 Stunden. Bei Kultur Nr. 2 und Nr. 6 wurde diese Anomalie nicht gefunden. Diese beiden Kulturen ergaben somit ein ganz typisches Resultat (vgl. auch den hohen Agglutinationstitre dieser beiden Kulturen).

Diese bei drei unserer Kulturen beobachtete leichte Anomalie ist meines Erachtens nicht geeignet, einen Beweis gegen die Spezifität oder die Identität derselben mit dem echten Cholera vibrio darzustellen, angesichts der Tatsache, daß 20^{mg}, meist sogar 10^{mg} eine absolut schützende Wirkung ausübten und das Resultat bezüglich spezifischer Bakteriolyse ganz eindeutig

war, während Normalserum in 10fach stärkerer Dosis nicht die mindeste Wirkung hatte.

Es sind dies vielmehr ebenso wie die kleinen Variationen im Agglutinationstitre als individuelle Differenzen, Degenerationserscheinungen aufzufassen, welche die Kulturen wahrscheinlich durch ihren langen Aufenthalt im Darm der Pilger im latenten Zustand eingegangen sind. Überdies ist die Spezifität des Pfeifferschen Phänomens für unsere Kulturen auch noch durch die reziproke Wirkung derselben und ihrer bakteriolytischen Sera (gewonnen durch intraperitoneale Injektion von Kaninchen) vollauf bestätigt worden. So z. B. übten Serum Nr. 1 und Nr. 5 eine spezifische Wirkung auf die Kultur Nr. 2 aus. Diese Kombinationen zwischen verschiedenen Kulturen und verschiedenen Sera ergaben unterschiedslos ein durchaus positives Resultat. Auch hier sei wieder besonders darauf hingewiesen, daß auch das Serum der avirulenten Kultur Nr. 5 nichtsdestoweniger gegenüber den anderen Kulturen eine starke spezifische Wirkung zeigte, was die Cholernatur auch dieser Kultur außer Zweifel stellt.

Endlich sei erwähnt, daß dieselben bakteriolytischen Sera, insbesondere auch wieder das von Kultur Nr. 5 stammende, gegenüber echten virulenten Cholera-kulturen verschiedener Provenienz typisches Pfeiffersches Phänomen gaben. Diese Versuche verdanke ich der Mitteilung von Hrn. Prof. Kolle. Ich konnte mangels einer virulenten Cholera-kultur diese Versuche nicht selbst ausführen.

Das bei unseren Kulturen beobachtete abweichende Verhalten im Pfeifferschen Versuch konnte übrigens bei den einige Wochen später von Prof. Kolle und Dr. Meinicke in Berlin mit denselben Kulturen angestellten Versuchen nicht mehr konstatiert werden. Im Gegenteil ergaben dieselben nunmehr ein völlig typisches Resultat. Jedoch scheint mir verschiedenes dafür zu sprechen, daß besagte Anomalie keine bloße Zufälligkeit darstellt oder etwa einen Versuchsfehler unsererseits. Einmal zeigte dieselbe ein durchaus regelmäßiges Verhalten, indem nur die Tiere mit niederen Serumdosen (5^{mg}) starben, einmal auch ein Tier mit 10^{mg}. Die Tiere mit 20^{mg} blieben sämtlich am Leben. Andererseits spricht bei vergleichender Betrachtung der Kulturen untereinander der ganz sinnfällige Parallelismus der quantitativen Verhältnisse beim Pfeifferschen Versuch und bei der Agglutination dafür, daß es sich tatsächlich um objektive individuelle Differenzen der betreffenden Kulturen gehandelt hat. Kultur Nr. 1, 3, 4 weichen auch im Agglutinationstitre ab. Nr. 2 und Nr. 6 verhalten sich hier wie dort vollkommen typisch. Wenn wir uns nach einer Erklärung dieser merk-

¹ Vgl. vorläufigen Bericht in *Bulletin quarantenaire* vom 10., 17. und 24. Aug. 1905 (Nr. 275, 276, 277).

würdigen Tatsache umsehen, daß kleine Serumdosen trotz kompletten bakteriolytischen Effektes doch nicht eine genügende Schutzwirkung *quoad vitam* des Versuchstieres entfalten, während bisher diese beiden Wirkungen stets vereint zur Anschauung kamen, so sei hier daran erinnert, daß ein ähnliches Verhalten wenigstens für die Reaktion *in vitro* beim Typhusbazillus schon bekannt ist. Es sind dies Bails¹ Untersuchungen über inagglutinable bzw. schweragglutinable Typhuskulturen, welche nach mehrfacher Umzüchtung auf Agar ebenfalls wieder auf den normalen Typus zurückfielen. In allen diesen Fällen handelt es sich offenbar um eine Veränderung im Rezeptorenapparat der betreffenden Kultur, welche vermutlich durch den vorhergegangenen Aufenthalt im menschlichen Körper bewirkt worden ist, und die man sich in unserem konkreten Falle etwa in folgender Weise vorzustellen hat: Während unter normalen Verhältnissen mit der Zerstörung des Bakterienleibes durch das bakteriolytische Serum gleichzeitig auch eine Entgiftung der in ihm enthaltenen primären Toxine (R. Pfeiffer) einhergeht, sind diese beiden Phasen in unserem Falle zeitlich getrennt. Diese Auffassung mag zunächst befremdend erscheinen; hatte man doch das Pfeiffersche Phänomen bisher als einen einheitlichen Prozeß aufgefaßt, als reine Bakterizidie gegenüber dem rein antitoxischen Diphtherieheilserum, und mit Recht, da ja bisher eine derartige zeitliche Trennung der beiden Phasen nicht zur Beobachtung kam und somit auch kein direkter Anlaß zu obiger Annahme vorlag. Indessen war ja schon logischerweise die Existenz zweier solcher Phasen im Pfeifferschen Phänomen zu supponieren, da ja das Versuchstier trotz Auflösung des Bakterienleibes infolge der frei werdenden primären Toxine zugrunde gehen müßte, wenn das Serum nicht zugleich auch eine entgiftende Wirkung entfaltetete. Wie aus unseren Beobachtungen hervorgeht, kann unter gewissen Verhältnissen der Fall doch eintreten, daß die beiden Phasen, die bakterienauflösende und die giftzerstörende, zweizeitig verlaufen, bzw. unter gewissen Umständen (Degeneration der Kultur) auch quantitativ ungleichmäßig in Erscheinung treten. In analoger Weise würde es sich dann erklären, daß nach Fortzüchtung der Kultur außerhalb des menschlichen Körpers der Rezeptorenapparat allmählich wieder seine normale Beschaffenheit annimmt und das Pfeiffersche Phänomen in gewohnter Weise verläuft. (Vgl. Bail betreffs Agglutination).

Ein weiterer Beleg zur Bestätigung unserer Auffassung ist der nachstehend mitgeteilte, gleichfalls aus Tor stammende Fall, auf den ich eingangs schon Bezug nahm, und bei dem das eben geschilderte von der

¹ Vgl. R. Paltauf, „Die Agglutination“ in Kollé-Wassermanns *Handbuch*. Bd. IV. S. 753 ff.

Norm abweichende Verhalten noch viel ausgesprochener war. Ich verdanke diese Mitteilung meinem Bruder, Prof. Dr. E. Gotschlich in Alexandrien, der damals Gelegenheit hatte, die fragliche Kultur zu untersuchen. Es handelt sich um einen Vibrio, welcher von Dr. Ruffer 1897 in Tor aus dem Darminhalt eines Pilgers isoliert wurde, der keinerlei klinische Symptome von Cholera bot. Der Vibrio war morphologisch nicht von Cholera zu unterscheiden, gab Cholerarotreaktion und war stark pathogen für Meerschweinchen. $\frac{1}{4}$ Öse Kultur genügte, um ein Meerschweinchen von 250 ^{grm} in 5 bis 6 Stunden unter typischem Temperaturabfall zu töten. Die Kolonie auf der Gelatineplatte war anfangs typisch, nach 16 bis 20 Stunden stärker, als normalerweise, verflüssigend und feingekörnt; jedoch kommen ja auch sonst solche atypische Kulturen vor.

Agglutination trat mit Londoner spezifischem Choleraserum Ruffer (Titre unbekannt) in einer Verdünnung von 1:20 nach 15 bis 20 Minuten ein. Der obere Grenzwert wurde nicht austitriert, da ja damals die Agglutination eine ganz neue, noch wenig bekannte Methode war.

Der Pfeiffersche Versuch war in dem Sinne positiv, als auf Dosen von 10 bis 20 ^{mg} Pfeifferschen Serums Bakteriolyse innerhalb 1 Stunde prompt eintrat. Die Tiere starben jedoch sämtlich im Verlauf von 24 bis 48 Stunden mit Vibrionenbefund in der Bauchhöhle. (Die Reaktion wurde mit spez. Ziegenserum angestellt, welches allerdings seit 2 Jahren in flüssigem Zustand aufbewahrt worden war.) Erst bei viel höheren Dosen (über 100 ^{mg}) war eine spezifische Schutzwirkung quoad vitam des Versuchstieres zu erzielen. Die Kontrollen mit Normalserum waren völlig negativ. Aus diesen über besagten Fall noch vorhandenen Notizen ist ersichtlich, daß es sich auch damals um einen latenten Cholerafall gehandelt hat und um einen Vibrio, der neben anderen Degenerationserscheinungen auch jenes von der Norm abweichende Verhalten im Pfeifferschen Phänomen zeigte, wie wir es in ganz analoger Weise bei unseren Kulturen gefunden haben. Gestützt auf diesen Präzedenzfall und die oben angegebenen Gründe glaube ich nicht fehlzugehen, wenn ich die bei meinen Kulturen beobachtete Anomalie im Pfeifferschen Phänomen nicht als etwas rein Zufälliges, sondern als eine objektiv begründete Tatsache ansehe, bei welcher künftige Forschung hinsichtlich des Pfeifferschen Phänomens einzusetzen hat, ganz abgesehen davon, ob die von mir versuchte Erklärung eine zutreffende sei oder nicht.

Ziehen wir nun das Résumé unserer eingehenden Untersuchung der 6 spezifischen Kulturen, so kommen wir mit Notwendigkeit zu dem Schluß, daß alle 6 Kulturen einer und derselben Spezies angehören und sämtlich mit dem echten Kochschen Choleraerreger identisch sind. Insbesondere

betone ich hier, daß dieses Resultat sich nicht ausschließlich auf den positiven Ausfall der Seroreaktion stützt, sondern ebensowohl auf die vollständige Kongruenz aller, auch der morphologischen und kulturellen Charaktere.

Dieses Resultat stimmt vollkommen mit den epidemiologischen Tatsachen überein. Sicherlich haben wir es hier nicht mit klinisch-manifesten Cholerafällen zu tun angesichts der völligen Abwesenheit klinischer und pathologisch-anatomischer Symptome dieser Krankheit unter den Pilgern, wohl aber mit latenten Fällen, sogenannten „Choleraträgern“, bei denen sich der spezifische *Vibrio* während sehr langer Zeit konserviert hat. Übrigens ist, wie eingangs bereits erwähnt wurde, die latente Existenz des Cholera vibrio schon in zahlreichen Epidemien und bis zu einer Dauer von 50 Tagen in der Rekonvaleszenz beobachtet worden. Wie wir ebenfalls schon hervorgehoben hatten, waren diese Cholera Träger bisher stets ausschließlich unter Personen gefunden worden, welche in direktem oder indirektem Kontakt mit klinisch-manifesten Cholerafällen gestanden hatten. Wenn es sich also in unserem Falle um Cholera Träger gehandelt hat, so war vorauszusehen, daß diese fraglichen Personen sich in einer bestimmten Gruppe von Pilgern begrenzt finden mußten, d. h. unter denjenigen, welche aus notorisch mit Cholera infizierten Ländern stammen, während andererseits diese latenten Fälle unter Pilgern aus seuchenfreien Ländern sich nicht finden durften. Die epidemiologischen Tatsachen bestätigen diese Voraussetzung in vollem Umfange: Die spezifischen Vibrionen fanden sich ausschließlich unter russischen und türkischen Pilgern aus Djeddha, während sie unter den Ägyptern vollkommen fehlten. Es ist wahr, daß diese Vibrionen ebensowenig unter den nichtägyptischen Pilgern aus Yambo gefunden wurden, aber das liegt an zwei Gründen:

1. waren unter den 27 nicht ägyptischen Pilgern aus Yambo nur 15 Russen und Türken, während die übrigen (Marokkaner, Algerier, Tunesier) aus seuchenfreien Ländern stammen.

2. kamen die Yambopilger mehrere Wochen später in Tor an und es war mithin schon weniger Aussicht vorhanden, unter ihnen noch Cholera vibrien im latenten Zustand nach so langer Zeit zu finden. In derselben Weise erklärt sich auch die merkwürdige Tatsache, daß die spezifischen Vibrionen ausschließlich unter den Ankömmlingen der ersten Tage gefunden wurden. Wenn nun, wie wir voraussetzen durften, die spezifischen Vibrionen ausschließlich einer bestimmten Gruppe von Pilgern und einer bestimmten Periode der Ankünfte angehörten, so fanden sich andererseits die nicht spezifischen Vibrionen entsprechend ihrer saprophytischen Natur unterschiedslos und sogar fast im gleichen Prozentsatz

unter allen Pilgern, sei es aus Djiddah, sei es Yambo, Ägyptern und Nichtägyptern; und es liegt wohl auch die Annahme nicht fern, daß diese Saprophyten auch aus gleicher Quelle stammen, nämlich dem Trinkwasser der Städte im Hedjaz. Eine bakteriologische Untersuchung des Zemzemwassers (heiliger Brunnen in der Kaaba zu Mekka), von dem mir einige Proben zugänglich waren, hat in der Tat die Anwesenheit von Vibrionen (nicht spezifischen) in demselben bestätigt; daneben auch haarfeine Spirillen, deren Isolierung mir nicht gelang. Im Trinkwasser einiger Pilgerschiffe, (Bassora, Tsaritzta und Konja), das ich zu diesem Zweck ebenfalls untersuchte, fand ich keine Vibrionen.

Tabelle V.
Epidemiologisches Verhalten.

Datum des Todes	P i l g e r			Nicht spezifische Vibrionen, wie oft gefunden?	Spezif. Vibrionen, wie oft gefunden?
	Zahl	Nationalität	Provenienz		
6.—15. III.	32	Nicht-Ägypter	Djeddah	9 (28 Proz.)	5 (16 Prozent)
16.—26. III.	18	„ „	„	6 (33 „)	1 (5 1/2 „)
6.—26. III.	50	insgesamt Nicht-Ägypter	Djeddah	15 (30 Proz.)	6 (12 Prozent)
31. III.—30. IV.	27	Nicht-Ägypter	Yambo	10 (37 Proz.)	0
28. III.—2. V.	30	Ägypter	„	7 (23 „)	0
28. III.—2. V.	57	Gemischte	Yambo	17 (30 Proz.)	0
Summa	107	Pilger	—	32 (30 Proz.)	6 (5 1/2 Proz.)

Anknüpfend an dieses augenscheinlich völlig korrespondente epidemiologische Verhalten möchte ich nun einen Einwand erwähnen, der von klinischer Seite auch gerade aus epidemiologischen Gesichtspunkten heraus gemacht wurde. Ausgehend von der allgemeinen Beobachtung, daß Choleraepidemien sich durch eine rasche Aufeinanderfolge der einzelnen Fälle manifestieren, mußte es befremden, hier ein ganz abweichendes Verhalten zu konstatieren, und man fragte sich, warum es denn bei Anwesenheit der spezifischen Erreger nicht in gewohnter Weise zu einer Epidemie gekommen sei. Die Antwort hierauf ist nicht so leicht zu geben. Zugegeben muß werden, daß für die Annahme, die Keime unserer latenten Fälle seien für den Menschen noch pathogen, aus ihrer Virulenz im Tierexperiment ein direkter Beweis nicht abgeleitet werden kann. Andererseits liegt aber auch kein dringender Beweis zur gegenseitigen Behauptung vor, daß Vibrionen aus latenten Fällen weniger infektionstüchtig sein sollten, als

solche aus manifesten, wenn auch manche an unseren Kulturen beobachteten Degenerationserscheinungen in diesem Sinne ausgelegt werden könnten. Jedoch ist uns bekannt, daß degenerierte Kulturen unter Umständen wieder auf ihren normalen Typus zurückgeführt werden können, wie dies schon oben bezüglich der Bailschen Typhuskulturen erwähnt wurde. Was für das Verhalten bei der Seroreaktion möglich ist, kann eventuell auch für die Virulenz seine Gültigkeit haben. Ganz abgesehen davon ist es aus folgenden Gründen durchaus unberechtigt, aus dem Nichtzustandekommen der Epidemie die Avirulenz des Erregers folgern zu wollen: Führen doch nicht einmal alle manifesten Cholerafälle stets gleich zu einer Epidemie, wieviel weniger also latente! Oft genug ist die Cholera in Form ausgedehnter Epidemien im Hedjaz aufgetreten, ohne nach Ägypten zu kommen; andererseits kam sie 1902 nach Ägypten, aber nicht nach der Türkei, obgleich erwiesenermaßen zahlreiche Pilger über den Meerbusen von Akaba ohne Quarantäne auf türkisches Gebiet passieren.¹

Ähnliches gilt auch für andere Infektionskrankheiten: Typhus und Pocken haben nach den offiziellen Berichten unseres Delegierten dieses Jahr im Hedjaz existiert und trotz denkbar ungünstigster hygienischer Verhältnisse, mangelnder Isolierung usw., nicht zur Epidemie geführt. Vermutungen, warum das der Fall ist, lassen sich wohl aufstellen; so brauche ich nur daran zu erinnern, daß die Pilger in Gruppen reisen und sich nach Landsmannschaften zusammenhalten, wodurch schon eine gewisse Scheidung bewirkt wird. Aber das bleiben immer nur Vermutungen und Versuche einer Deutung. Eine bestimmte Erklärung fehlt uns in diesen Fällen vollkommen.

Zum Zustandekommen einer Epidemie gehören eben eine Reihe von Faktoren, deren Namhaftmachung uns im einzelnen Falle nicht immer möglich ist. Ebenso sind uns z. B. innerhalb von Epidemien, seien sie nun auf eine gemeinsame Ursache oder auf Kontaktinfektionen zurückzuführen, oft auch nicht alle Fälle bezüglich ihres Infektionsmodus erklärlich.¹ Wenn nun auch eine direkte Antwort auf dieses im einzelnen oft rätselhafte epidemiologische Verhalten nicht immer gegeben werden kann, so sind wir doch in der Lage, aus den biologischen Eigenschaften des Erregers uns im allgemeinen darüber Rechenschaft zu geben, warum ein solches scheinbar paradoxes Verhalten statthat. Vergewenwärtigen wir

¹ Erst im folgenden Jahre (1903) kam die Cholera auch nach Syrien, wahrscheinlich von Ägypten aus. Diese Invasion hat aber offenbar nichts mehr mit den Hedjazpilgern von 1902 zu tun. Vgl. Legrand, *Défense de l'Égypte contre le choléra*. Alexandrie 1903.

² Vgl. Noetel, Typhusepidemie in Schwientochlowitz. *Diese Zeitschrift*. Bd. XLVII.

uns doch, daß wir es bei der Cholera mit einem Erreger zu tun haben, der ausschließlich mit den Dejekten des Kranken an die Außenwelt gelangt, durch Austrocknen rasch zugrunde geht, also in der Luft nicht existieren kann, der ferner noch der Konkurrenz der ihn überwuchernden Saprophyten ausgesetzt ist und ja doch in unseren Fällen nur in relativ geringer Menge im Stuhl der Pilger vorhanden war, während hingegen ein manifester Cholerafall mit seinen profusen Darmentleerungen das Infektionsmaterial in unvergleichlich viel massenhafterer Weise, ja fast in Reinkultur liefert. Alle diese Erwägungen sind recht wohl imstande, uns für jenes scheinbar rätselhafte Nichtzustandekommen der Epidemie eine zwanglose Erklärung zu bieten. Wohlverstanden macht diese Erklärung keinen Anspruch darauf, erschöpfend zu sein, selbstverständlich mag es noch andere Gründe gegeben haben, die das Entstehen einer Epidemie in unserem Falle verhinderten, aber diese Gründe liegen eben einfach in dem jeweiligen Milieu und man hat nicht nötig, Theorien, wie etwa das „Pettenkofersche y“ immer wieder von neuem zur Erklärung heranzuziehen, Theorien, deren Haltlosigkeit längst erwiesen ist.

Im Rückblick auf die in diesem Jahre im Verlauf unserer Untersuchungen gewonnenen Resultate, ergibt sich neben jenem schon geschilderten abweichenden Verhalten beim Pfeifferschen Phänomen, das von rein theoretischen Interesse ist, zweitens auch ein Hinweis, welchen Weg auch künftighin die praktische Diagnosestellung als den einzig richtigen einschlagen müsse. Tatsache ist, daß unter gewissen Verhältnissen (Pilger) hier im Orient häufiger, als man bisher annahm¹, choleraähnliche Vibrionen im Darm anzutreffen sind, die sich durch die gebräuchlichen, morphologischen und kulturellen Methoden nur schwer oder gar nicht von Cholera unterscheiden lassen (vgl. Tabelle im Anhang). Daraus ergibt sich für uns mit Notwendigkeit, daß eine Diagnose, gestützt auf morphologische und kulturelle Charaktere, nicht möglich ist, zumal übrigens die spezifischen Vibrionen ja selbst schon untereinander größte morphologische Verschiedenheiten zeigen (vgl. Tabelle Nr. II). Für nördliche Länder, wo diese reiche Vibrionenflora im Darm nicht beobachtet wird, mögen auch jene Methoden und eventuell auch die Gelatineplatte zur Diagnose mit herangezogen werden, obgleich auch hier zu berücksichtigen bleibt, daß schon echte Cholera-vibrionen in dieser Beziehung untereinander größte Verschiedenheiten aufweisen. Daß klinisch eine absolut exakte Diagnose unmöglich ist, war uns schon bekannt und ist erst kürzlich wieder durch einen Fall bewiesen, der sich in diesem Sommer im Alexandriner Hafen zutrug: Es handelte sich um den Koch eines neugebauten englischen Schiffes, das

¹ Vgl. Kollé-Gotschlich. *Diese Zeitschrift*. 1903. Bd. XLIV.

seine erste Reise hierher angetreten hatte. Derselbe erkrankte einige Tage nach der Ankunft unter klinisch höchst suspekten Erscheinungen, typischer Reiswasserstuhl, Wadenkrämpfe, Kälte der Gliedmaßen, Anurie. Auf Antrag des behandelnden Arztes kam der Fall zur bakteriologischen Untersuchung, welche von meinem Bruder Prof. Dr. E. Gotschlich ausgeführt wurde und folgendes Resultat ergab: Originalpräparat negativ, im Peptonwasser nach 16 Stunden Vibrionen nachweisbar; Agglutination und Pfeiffersches Phänomen von verschiedenen Vibrionenkolonien der Agarplatte negativ. Keine weiteren Fälle folgten. Besonders bemerkenswert ist in diesem Fall, daß die noch zweimal wiederholte Untersuchung der Dejekte weder in der Originalagarplatte, noch im Peptonwasser Vibrionen auffinden ließ, was die akzidentelle Rolle derselben am besten beweist. Die Seroreaktion ist also das allein Ausschlaggebende, da man selbstverständlich mit den sogleich vorzunehmenden prophylaktischen Maßnahmen nicht auf den epidemiologischen Verlauf warten darf. Innerhalb einer großen Epidemie wird die Anstellung der Seroreaktion natürlich nicht in jedem Falle unbedingt notwendig sein, wenn es sich um klinisch-typische Fälle handelt und das Originalpräparat das positive Resultat schon voraussehen läßt. Übrigens dürfte vielleicht in dieser Beziehung für die Praxis viel durch die neue Dunbarsche Methode¹ gewonnen werden. Jedenfalls bestätigen meine Befunde die von W. Kolle und E. Gotschlich² am Schlusse ihrer Arbeit ausgesprochenen Grundsätze in vollem Umfange; vgl. auch Hahns³ Urteil über seine Erfahrungen mit der Agglutination während der vorjährigen Choleraepidemie in Rußland. Endlich sei noch hervorgehoben, daß jetzt auch durch Ministerialerlaß in Preußen die Seroreaktion in den Mittelpunkt der amtlichen Choleradiagnose gestellt worden ist.

Ich möchte noch eine Frage berühren, nämlich, wie sich die praktischen Quarantänemaßregeln mit der Tatsache des Vorkommens von latenten Fällen abzufinden haben. Die hier bestehenden Schwierigkeiten bei großer Pilgerzahl und relativ wenigem ärztlichen Personal sind unverkennbar; ein Hinweis scheint aber doch schon aus den diesjährigen Beobachtungen abgeleitet werden zu dürfen. Es fanden sich nämlich sowohl die spezifischen wie die nicht-spezifischen Vibrionen fast ausschließlich unter Leuten mit Darmaffektionen, die offenbar günstige Verhältnisse für ihre latente Existenz schaffen. Erinnert sei hier an das Vorkommen

¹ Dunbar, Zur bakteriologischen Choleradiagnose. *Berliner klin. Wochenschr.* 1905. Nr. 39.

² Vgl. oben.

³ Vgl. oben.

haarfeiner Spirillen bei Darmaffektionen, die man früher sogar mit der Cholera in eine ätiologische Beziehung zu bringen versuchte. Eine große Zahl (ca. 80) anderweitig kranker und normaler Personen unter unseren Pilgern zeigten keinen Vibrionenbefund. Letztere Untersuchung verdanke ich der freundlichen Mitarbeit meines Kollegen Hrn. Dr. Calvo-coressi. Jedenfalls würde sich unsere Arbeit erheblich vereinfachen und erleichtern, wenn sich durch weitere Untersuchungen diese Beobachtung bestätigen sollte. Es wären dann nur die mit Darmaffektionen behafteten Individuen bakteriologisch zu untersuchen, also immerhin doch nur ein geringer Prozentsatz, welche Arbeit sich ohne Zweifel leicht bewältigen ließe. Auf die in dieser Weise aufgefundenen latenten Fälle und ihre Umgebung würden dann Quarantänemaßregeln in Anwendung kommen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Hrn. Präsidenten Dr. Armand Ruffer, für die Anregung zu vorliegender Arbeit und das mir durch Übertragung dieser Untersuchungen bewiesene Vertrauen auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen. Zu großem Danke bin ich auch meinem Bruder, Prof. Dr. E. Gotschlich in Alexandrien, verpflichtet, der mir bei Anfertigung dieser Arbeit mit Rat und Tat behilflich war, wodurch es mir insbesondere möglich war, die Untersuchung der sechs spezifischen Vibrionen schon vor meiner Rückkehr aus Tor zum Abschluß zu bringen.

Anhang.

Untersuchungen über die 32 nicht-spezifischen 1905 in Tor isolierten Vibrionenkulturen.

In nachfolgender Tabelle sei zunächst auf den vollständigen Parallelismus der beiden spezifischen Serumreaktionen auch für die nicht-spezifischen Vibrionen hingewiesen. Agglutination und Pfeiffersches Phänomen gaben für sämtliche diesen Reaktionen unterworfenen Kulturen ein unzweideutig negatives Resultat. Die Agglutinationsprobe wurde für jede Kultur in Verdünnungen des spezifischen Serums von 1:2000 bis 1:50 angestellt. Beim Pfeifferschen Versuch kam auf je eine Kultur je 1 Versuchstier; dasselbe erhielt 1 Öse Kultur + 20^{mg} spezifisch-bakteriolytischen Serums; also eine sicher tödliche Dosis Kultur und einer sicher wirksamen Konzentration des spezifischen Serums. Nr. 2 konnte für den Pfeifferschen Versuch nicht in Betracht kommen, da die betreffende Kultur sich als avirulent erwies. Bei Nr. 31 konnte ebenfalls nur die Agglutinationsprobe angestellt werden, da die Kultur auf dem Transport von Tor nach Alexandrien abstarb.

Nomenklatur der 32 nicht-

Nummer	Name des Pilgers	Nationalität	Schiff	Datum der Aufnahme	Datum des Todes	Resultat der Autopsie	Anwesenheit v. Vibrionen im Original-Ausstrichpräparat
1	Hassan Jbrahim	Türke	Minieh	6. III.	6. III.	Dysenterie	+
2	Hussein Hassan	Anatoliot	"	7. III.	8. III.	"	+
3	Emine Miftah	Anatoliotin	"	7. III.	9. III.	Colitis	-
4	Benjamin Zegeli	Russe	Tsaritza	7. III.	9. III.	Dysenterie	+
5	Giassar Etem	Albanese	Bassorah	7. III.	10. III.	"	+
6	Jsmail Halil	Anatoliote	"	8. III.	10. III.	Colitis	+
7	Aly Monstafa	"	"	7. III.	10. III.	"	+
8	Mohamed Abdoulhakim	Bulgare	Konia	9. III.	10. III.	Dysenterie	+
9	Achmed Brankowietz	Bosniake	"	9. III.	13. III.	"	++
10	Eghemvergi Koulambay	Russe	Odessa	13. III.	16. III.	"	+
11	Goharieh Bint Ahmed Hassan	Ägypterin	Mariout	16. III.	16. III.	"	+
12	Toulabay Molabdoul Raouf	Russe	Odessa	13. III.	16. III.	"	+
13	Hassan Ismail	Anatoliote	Kilikia	17. III.	19. III.	Enteritis u. Pneumonie	+
14	Ahmed Jsmail	"	"	17. III.	21. III.	Dysenterie	?
15	Djamal Ahmed	"	"	17. III.	26. III.	Peritonitis u. alte Dysenterie	+
16	Hadiga Moussa	Ägypterin	Menzaleh	28. III.	28. III.	Colitis	?
17	Hanifa Saïd Ahmed	"	Missir	28. III.	29. III.	Dysenterie	+
18	Jbrahim Jbrahim	Ägypter	Rahmanich	29. III.	29. III.	"	?
19	Abderachit Julku	Russe	Trouvor	30. III.	31. III.	"	?
20	Unbekannt	Türke	Angora	1. IV.	1. IV.	"	+
21	Aly Hassan	Anatoliot	"	1. IV.	1. IV.	"	+
22	Mohamed Ahmed	Tunesier	Tirreno	2. IV.	2. IV.	"	+
23	Abdirezak Abdikarim	Russe	Trouvor	30. III.	2. IV.	"	?
24	Selima Aly	Ägypterin	Mariout	2. IV.	2. IV.	"	+
25	Aly Ben Moh. Mokadem	Tunesier	Tirreno	2. IV.	3. IV.	"	?
26	Maziouma Bekir	Ägypterin	Assouan	1. IV.	4. IV.	"	+
27	Tzavar Abdezar	Russe	Trouvor	30. III.	4. IV.	"	+
28	El Azabi Jbrahim	Ägypter	Assouan	31. III.	4. IV.	"	+
29	Bembe Aly Bekit	Ägypterin	Menzaleh	3. IV.	4. IV.	Gangrän des rech. Fußes u. alte Dysenterie	+
30	Enigia Abdelkader	Marokanerin	Alsace	10. IV.	12. IV.	Dysenterie	+
31	Ahmed Ben Mohamed	Algerier	Savoie	30. III.	14. IV.	"	+
32	Tototo Haschni	Marokaner	Minieh	29. IV.	30. IV.	"	+

¹ Nr. 29 u. 30: Tiere sterben erst nach 48 Stunden. ² Nr. 31: Kultur abgestorben.

spezifischen Vibrionen.

Morphologie (Dicke, Länge, Krümmung)	Lokomotion	Geißeln	Phosphoreszenz auf Meerwasseragar	Nitroso-Indolreaktion	Koagulation der Milch	Agglutination 1 : 2000—1 : 50	Meerschweinchen- pathogenität $\frac{1}{4}$ Öse	Taubenpathogenität 1 Öse	Pfeiffersches Phänomen + 20 ^{mg} Serum	Hämolyse auf Blutagarplatte
dünn, lang, stark gekrümmt	gut beweglich	1 polar	—	+	+ nach 24 Std.	—	+	—	—	+
dick, kurz, schwach gekr.	sehr lebhaft	„	—	—	—	—	—	—	avirulent	+
dünn, lang, schwach gekr.	gut beweglich	„	—	—	+	—	+	—	—	+
dünn, kurz, stark gekr.	„	„	—	+	nach 48 Std.	—	+	—	—	+
„	sehr lebhaft	„	—	+		—	+	—	—	+
„	„	„	—	+	—	—	+	—	—	+
dick, kurz, schwach gekr.	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
„	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
dick, lang, stark gekr.	gut beweglich	„	—	—	+ nach 48 Std.	—	+	—	—	+
dünn, kurz, stark gekr.	„	„	—	—	+ „ 36 „	—	+	+	—	+
dünn, kurz, schwach gekr.	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
dick, kurz, schwach gekr.	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
„	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
dünn, kurz, stark gekr.	„	„	—	+	+ nach 36 Std.	—	+	—	—	+
dick, kurz, schwach gekr.	„	„	—	—	+ „ 60 „	—	+	—	—	+
„	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
dünn, lang, stark gekr.	„	„	—	—	+ „ 24 „	—	+	+	—	+
„	„	„	—	—	+ „ 36 „	—	+	—	—	+
dick, kurz, schwach gekr.	verlangsamt	„	—	—	—	—	+	—	—	+
dünn, kurz, stark gekr.	gut beweglich	„	—	+	+ nach 36 Std.	—	+	—	—	+
„	sehr lebhaft	„	—	+	+ „ 48 „	—	+	—	—	+
„	gut beweglich	„	—	+	+ „ 24 „	—	+	+	—	+
„	„	„	—	+	+ „ 60 „	—	+	—	—	+
„	„	„	—	+	+ „ 48 „	—	+	+	—	+
dick, kurz, schwach gekr.	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
dünn, lang, stark gekr.	„	„	—	—	—	—	+	—	—	+
„	„	„	—	—	+ nach 48 Std.	—	+	—	—	+
„	„	„	—	—	+ „ 24 „	—	+	—	—	+
„	„	„	—	—	+ „ 48 „	—	+	—	—	+
dick, kurz, schwach gekr.	verlangsamt	„	—	—	—	—	+ ¹	—	—	+
„	„	„	—	—	—	—	+ ¹	—	—	+
„	gut beweglich	0 ²	0 ²	0 ²	0 ²	—	0 ²	0 ²	0 ²	0 ²
dünn, lang, stark gekr.	„	1 polar	—	—	+ nach 36 Std.	—	+	—	—	+

daher nur Agglutinationsprobe angestellt worden.

Was ferner die morphologischen und biologischen Eigenschaften der 32 nicht-spezifischen Vibrionen betrifft, so zeigt sich in unserer Tabelle eine weitgehende Kongruenz mit echten Choleravibrionen. Insbesondere sei hervorgehoben, daß es sich durchweg um eingeißlige Vibrionen handelt.

Die größten Differenzen gegenüber den spezifischen Vibrionen ergeben sich unter den Rubriken: „Nitroso-Indolreaktion“, „Koagulation der Milch“ und „Taubenpathogenität“. 22 Kulturen, d. i. über $\frac{2}{3}$ der Gesamtheit geben keine Nitroso-Indolreaktion, auch nicht nach Nitratzusatz zum Peptonwasser. Die Reaktion wurde mit 48 stündigen Peptonwasserkulturen angestellt.

20 Kulturen, d. i. $\frac{2}{3}$ der Gesamtheit, bewirken Koagulation der Milch. Zur Verwendung kam in Büchsen konservierte „Berner Alpenmilch“. Dieselbe wurde mit steriler Pipette aus der Büchse entnommen und in sterile Röhrchen eingefüllt, welche nunmehr nochmals im Autoklaven sterilisiert wurden. Die auf diese Weise sterilisierte Milch wurde mehrere Tage lang bei 37° im Brutschrank gehalten, ohne daß Gerinnung eintrat, und darauf je 1 Röhrchen mit je 1 Öse der zu prüfenden Kulturen beimpft. Gerinnung trat bei 20 Kulturen nach Ablauf der in der Tabelle angegebenen Zeiten ein, wobei die amphotere Reaktion in saure überging. Zur Kontrolle der Reinheit der Kulturen wurden in jedem Fall von Koagulation Ausstrichkulturen auf Agarplatten von dem betreffenden Milchröhrchen gemacht, sowie Kulturen in hochgeschichtetem Agar angelegt. In letzterem war keine Spur anaëroben Wachstums nachweisbar, während auf den Platten sich ausschließlich Vibrionenkolonien wiederfanden. Vier der nicht-spezifischen Kulturen endlich erwiesen sich als tauben-pathogen. Die Tauben wurden mit je 1 Öse der betreffenden Kultur mittelst Platinöse in den Brustmuskel geimpft.

Das Verhalten der Kulturen auf der Blut-Agarplatte war nach meinen Beobachtungen ein durchaus gleichartiges: Differenzen in der Breite des hellen Halos um die einzelnen Kolonien herum kommen allerdings vor, sind aber nach meiner Ansicht individuell, da sie auch auf derselben Platte bei verschiedenen Kolonien derselben Kultur beobachtet werden können; je nach Größe der Kolonie und Dicke bzw. Transparenz der darunter liegenden Agarschicht kommt der helle Hof mehr oder weniger zum Ausdruck. Gelatinekulturen wurden nicht angelegt, da dieselben nach den neueren Untersuchungen von Kolle relativ belanglos sind.

Nach den durch meine Untersuchungen erhaltenen Resultaten ist die Aufstellung von scharf begrenzten, morphologisch und biologisch wohl charakterisierten Gruppen unter den 32 nicht-spezifischen Vibrionen nicht möglich. Immerhin sind zwei Typen leicht erkennbar. Einmal fällt

nämlich auf, daß der positive Ausfall der Nitroso-Indolreaktion durchweg mit anderen positiven Merkmalen korrespondiert, wie Koagulation der Milch, gute Beweglichkeit und einheitlichen morphologischem Verhalten: es handelt sich um schlanke, stark gekrümmte, mehr oder weniger lange Vibrionen.

Dem gegenüber läßt sich unschwer ein zweiter Typus erkennen: kurze, relativ plumpe, schwach gekrümmte Vibrionen, die sich durch Fehlen der Milchkoagulation und negativen Ausfall der Nitroso-Indolreaktion, zum Teil auch durch verlangsamte Beweglichkeit und schwächere Virulenz auszeichnen.

So z. B. geben Nr. 2, 7, 12, 18, 24, 29, 30 weder Indolreaktion noch coagulieren sie die Milch. Nr. 18, 29, 30 zeigen verlangsamte Eigenbewegung. Nr. 2, 29, 30 Fehlen bezw. schwächere Virulenz. In letzterem Falle handelt es sich vielleicht nur um Degenerationserscheinungen; dafür spräche der Umstand, daß die Vertreter dieses zweiten Typs sich vorwiegend am Schluß unserer Tabelle finden, d. h. unter den zuletzt ankommenden Pilgern und naturgemäß auch zuletzt von allen, also nach mehrfacher Übertragung auf Agar der Virulenzprüfung unterworfen wurden.

Eine genauere Feststellung dieser Typen durch Serumreaktionen habe ich versucht. Zwei zu diesem Zweck vorbehandelte Kaninchen starben jedoch beide nach mehrfachen Injektionen, während nach ein- und selbst zweimaliger intravenöser Injektion von 1 Öse Kulturmasse (im Gegensatz zu der raschen Immunisierung bei den spez. Vibrionen) bei den nicht-spezifischen Vibrionen selbst bei dem homologen Stamm noch keine deutliche Reaktion eintrat.

Von weiteren Versuchen in dieser Richtung habe ich vorläufig Abstand nehmen müssen, da für die bevorstehende Kampagne meine Anwesenheit in Tor notwendig wurde.¹

Wie ich schon eingangs hervorhob, unterscheiden sich also sämtliche 32 nicht spezifische Vibrionen von den spezifischen nicht allein durch die Serumreaktionen, sondern auch durch andere biologische Reaktionen, so zum größten Teil durch die Koagulation der Milch oder mindestens durch das Fehlen der Indolreaktion.

¹ Anmerkung bei der Korrektur. Auch in diesem Jahre (1906) gelang es mir, aus dem Darminhalt von zwei Pilgern — bei völliger Abwesenheit klinischer und pathologisch-anatomischer Anzeichen von Cholera — Vibrionen herauszuzüchten, die von spezifischem Choleraserum bis zur Verdünnung 1:2000 typisch agglutiniert wurden; bemerkenswerterweise waren es wiederum, wie im Vorjahr, nicht ägyptische Pilger (Anatoliten), — während die zahlreichen auch in diesem Jahre wieder gefundenen nichtspezifischen Vibrionen wiederum unterschiedslos sowohl bei Ägyptern wie bei Nichtägyptern konstatiert wurden.

Für die Diagnose können diese Reaktionen jedoch angesichts der vollkommenen Präzision der Serumreaktionen nur von relativem Nutzen sein, ganz abgesehen davon, daß z. B. der positive Ausfall bei der Koagulation der Milch nur in wenigen Fällen schon nach 24 Stunden zur Beobachtung kam. Außerdem ist gerade letztere Reaktion technisch ziemlich umständlich und erfordert eine sehr sorgfältige Kontrolle auf die Reinheit der zu prüfenden Kultur.
