

Einführung in die Pathogenese
der Infektionskrankheiten

Klinische Infektionslehre

Dr. med. habil. Felix O. Höring

 Springer

Klinische Infektionslehre

Einführung in die Pathogenese
der Infektionskrankheiten

Von

Dr. med. habil. **Felix O. Höring**

Oberarzt der II. Medizinischen Klinik
und Dozent an der Universität München

Mit einem Geleitwort von
Professor Dr. A. Schittenhelm



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1938

ISBN 978-3-662-35730-9

ISBN 978-3-662-36560-1 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-36560-1

**Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung
in fremde Sprachen, vorbehalten.**

Copyright 1938 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1938

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1938

Geleitwort.

Die enge Verknüpfung von Bakteriologie und Serologie mit der Klinik und dem Krankenbett habe ich von jeher als ein besonderes Bedürfnis empfunden. Nie habe ich mich davon abhalten lassen, in der Klinik selbst eine entsprechende Untersuchungsstelle einzurichten, die von einem entsprechend vorgebildeten ärztlichen Mitarbeiter geleitet und von ausgebildeten Laborantinnen bedient wurde. Auf diese Weise wurden weitgehende Vorteile für die Kranken und für die wissenschaftliche Erkenntnis gewonnen. Das vorliegende Buch ist ein schlagender Beweis für diese Einstellung. Dr. HÖRING hat es vorzüglich verstanden, die aus der Verknüpfung von Beobachtungen und Untersuchungen am Krankenbett und Laboratorium sich ergebenden Resultate von hoher Werte aus darzustellen, wobei es selbstverständlich ist, daß der kranke Mensch in den Mittelpunkt des Geschehens und der Überlegungen gestellt wird, da ja der praktizierende Arzt tagtäglich auf die Notwendigkeit dieser Betrachtungsweise hingewiesen wird. Der Bakteriologe und Serologe, der im eigenen Institut ferne vom Krankenbett arbeitet, verliert mehr oder weniger den Konnex mit dem kranken Menschen selbst. Er kommt daher zwangsweise zu einer anderen Betrachtung. Für ihn sind auch heute noch oft genug die Bakterien das einzig Bestimmende, und der Mensch mit seiner Umwelt, die ihn beeinflußt, steht in zweiter Linie. Es wäre ein schwerer Fehler und ein verhängnisvoller Fehlweg, wenn die Trennung zwischen Klinik, Krankenbett und Arzt einerseits und bakteriologisch-serologischem Laboratorium andererseits eine definitive würde. Leider scheint es so, als ob die innere Klinik, welche von jeher der Mittelpunkt der praktischen Medizin war, und der in erster Linie die Aufgabe zukommt, praktische Ärzte auszubilden, auseinanderfallen würde, indem immer mehr Teile sich abzutrennen suchen, anstatt daß ein enger Zusammenhalt zäh verfolgt wird. Nur derjenige Kliniker erfüllt seine Aufgabe voll und ganz, der dauernd bestrebt ist, sich nicht zu spezialisieren, sich auch in den Grenzgebieten auf der Höhe der Wissenschaft zu halten und universell zu bleiben. Seine Klinik muß daher alle Einrichtungen besitzen, und er muß es verstehen, ausgebildete Mitarbeiter heranzuziehen, welche für exaktes Arbeiten sorgen und sich gegenseitig ihr Wissen übertragen. Neurologie, Röntgenwesen und Infektionslehre gehören zu den gefährdeten Grenzgebieten und dürfen nicht verlorengehen.

Was die Infektionslehre anbelangt, so muß sie ein fester Bestandteil der Klinik sein und bleiben. In der vorbakteriologischen Ära hat sie die Infektionslehre geschaffen. ROBERT KOCH war ein praktischer Arzt und hat aus dem Bedürfnis der Praxis heraus seine bahnbrechenden Entdeckungen gemacht. LENHARTZ, SCHOTTMÜLLER u. a. waren Praktiker, welche mit klinischer Bakteriologie Neuland schufen. Leider wird an manchen Stellen — wie es mir scheint — viel zuwenig der Notwendigkeit des Beibehaltens der klinischen Infektionslehre in vollem Umfang Rechnung getragen. Daher auch das erlahmende Interesse und die nicht selten mangelhafte oder fehlende Unterstützung durch die Behörden. Das Buch von HÖRING soll ein leuchtendes Zeichen dafür sein, daß es auch heute noch eine klinische Infektionslehre gibt, daß sie gepflegt wird und fruchtbare Anregungen zu geben weiß. Möge das Buch seinen Zweck erfüllen!

A. SCHITTENHELM.

Vorwort.

Vorliegendes Buch wurde aus zweierlei Gründen als „Einführung“ bezeichnet: einmal weil es einem oft von Studierenden geäußerten Wunsch nach einem Wegweiser für die Einarbeitung in die Klinik der Infektionskrankheiten entsprechen soll, da hierfür die durch die Bakteriologie vermittelten Kenntnisse allein genügendes Verständnis nicht zu geben vermögen; dann aber auch, weil der Gegenstand des Buches überhaupt erst fast ganz neu „eingeführt“ werden mußte. Die Entstehung, die Symptomatologie und die Heilung der Infektionskrankheiten vom Menschen ausgehend darzustellen, ist bisher nur in Einzelabhandlungen, noch nie in einer Übersicht versucht worden. Nachdem aber die bisher allein übliche, vom Infektionsstoff ausgehende Darstellung den neueren Ansichten über die Pathogenese menschlicher Erkrankungen nicht mehr entspricht, da die gegenwärtige Klinik eine nur mechanistisch-kausal gerichtete Betrachtung zugunsten einer funktionellen ablehnt, durfte der Versuch einer solchen neuen Darstellungsweise unternommen werden.

Die pathologische Physiologie hat es sich bei den nicht infektiösen inneren Erkrankungen zur Aufgabe gemacht, dem Lernenden und dem Ausübenden Verständnis und Erklärungen für die Entstehung der Krankheitsbilder und ihre Behandlung zu vermitteln. An den Infektionskrankheiten mußte sie bisher meist ganz oder nur mit einem kurzen Hinweis auf die „nicht hierher gehörige“ Immunitätslehre vorübergehen, da die Bakteriologie diese für sich in Anspruch nahm, trotzdem sie sich schon sehr bald zu einem von der Klinik ganz abgelegenen Zweig der Medizin entwickelte. Die dadurch entstandene Kluft zwischen Bakteriologie bzw. Immunitätslehre und Klinik soll das vorliegende Buch überbrücken. Es behandelt also nicht ein Kapitel der Bakteriologie, sondern der pathologischen Physiologie.

Vieles ist übrigens keineswegs so neuartig, als es auf den ersten Blick erscheint, sondern altes ärztliches Erfahrungsgut, das nur wieder aus der Vergessenheit hervorgeholt werden mußte. Es wurde deshalb bewußt an die Vor-Кочска Zeit angeknüpft. Anderes freilich, wie die Anschauungen der neueren Biologie über die Entwicklungsgeschichte der Symbiose und die Umweltslehre, waren bisher für die Infektionslehre erst zum kleinen Teil ausgewertet und wurden daher hier in einem Maße

berücksichtigt, wie es die heutige Klinik verlangt und sonst wohl noch kaum geschehen ist.

Um die Einarbeitung zu erleichtern und Wiederholungen zu vermeiden, wurde ausgiebig von Verweisungen auf spätere oder vorausgegangene Stellen Gebrauch gemacht. Für mehr theoretische und nicht genügend bestätigte Einzelheiten wurde Kleindruck verwandt, so daß sie nach Bedarf überlesen werden können, ebenso für kurze Angaben über die Eigenschaften der Infektionsstoffe außerhalb des menschlichen Wirts. Das vollständige Sachverzeichnis wird es erlauben, sich Einzelheiten jederzeit rasch ins Gedächtnis zurückzurufen, bzw. sich des Buches zum Nachschlagen zu bedienen.

Das Buch kann weder das klinische Lehrbuch mit der ausführlichen und vollständigen Schilderung der Krankheitsbilder, noch auch das bakteriologische Lehrbuch mit den für die Diagnose der Infektionsstoffe und ihre Lebensweise außerhalb des Wirtsorganismus wichtigen Angaben und der Darstellung der Epidemiologie ersetzen. Am besten wird es vom Studierenden im Zusammenhang mit diesen beiden gelesen werden, während der praktizierende Arzt, wie ich hoffe, mancherlei für Diagnose und Therapie brauchbare Gesichtspunkte darin finden wird, sofern er auch an Wissenschaft und Theorie die Freude nicht verloren hat.

München, im Januar 1938.

FELIX O. HÖRING.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	1
I. Die Symbiose von Wirt und Keim	7
A. Der Wirtsorganismus.	13
a) Morphologische Grundlagen der Symptomatologie der Infektionskrankheiten (die geweblichen Teilfunktionen des Wirts bei der Gleichgewichtsstörung)	16
b) Pathologisch-physiologische Grundlagen der Symptomatologie der Infektionskrankheiten (die sog. unspezifischen Funktionen des Wirts bei der Gleichgewichtsstörung).	21
c) Serologische Grundlagen der Symptomatologie der Infektionskrankheiten (die sog. spezifischen Funktionen des Wirts bei der Gleichgewichtsstörung)	29
d) Die Koppelung der Teilfunktionen des Wirts	31
α) Die Konstanz der Infektionskrankheiten	31
β) Die Spezifität der Infektionsstoffe.	33
γ) Die Krankheitsimmunität	36
δ) Die Stadienlehre.	40
B. Der Keim (Gast)	42
II. Die Grundtypen der Störung und Wiederausgleichung der Symbiose . .	49
A. Die lokale Infektion	51
a) Die lokalen Infektionen von Haut, Schleimhäuten und Körperhöhlen.	52
α) Die lokalen Infektionen der Haut.	52
β) Die lokalen Infektionen der oberflächlichen Schleimhäute . .	57
γ) Die lokalen Infektionen der fakultativ sterilen Körperhöhlen .	59
δ) Die lokalen Infektionen der obligat sterilen Körperhöhlen . .	60
b) Die lokalen Infektionen des Darmkanals (Typ Ruhr)	61
c) Die Infektionen der Tonsillen (Angina, Scharlach, Diphtherie) . .	67
d) Die lokale Infektion mit hyperergischer Reaktion des Wirts (Gelenkrheumatismus, Herdinfektion)	73
B. Die Allgemeininfektion	78
1. Die cyclischen Infektionskrankheiten	80
a) Akute cyclische Infektionskrankheiten mit vorwiegendem Organmanifestationsstadium (Typ Lobärpneumonie).	86
b) Akute cyclische Infektionskrankheiten mit vorwiegendem Generalisationsstadium (Typ Typhus)	95
c) Die chronischen cyclischen Infektionskrankheiten (Typ Tuberkulose und Lues)	109
d) Die pathogenetisch stark von der Lebensweise des Mikrosymbionten abhängigen Infektionskrankheiten (Krankheiten der höher entwickelten Biozönose, Typ der Protozoenkrankheiten). . .	118

	Seite
e) Die pathogenetisch in besonderem Maße von der Immunitätslage des Wirts abhängigen Infektionskrankheiten (Viruskrankheiten)	122
α) Die Exanthemkrankheiten (ohne Scharlach), einschließlich Herpes-Problem	125
β) Die Viruskrankheiten des Zentralnervensystems	133
γ) Die Viruskrankheiten mit obligatem Wirtswechsel	135
2. Die Sepsis	136
a) Die Symbiosestörung bei der Sepsis	136
b) Die Sepsis als Spezialfall der Allgemeininfektion	138
c) Die Pathogenese der Sepsis	140
d) Die Abhängigkeit des Verlaufs vom Symbioseverhältnis des Wirts und der betr. Keimart	142
e) Die Streptokokkensepsis	147
III. Prophylaxe und Therapie	156
Die Therapie bei den einzelnen Grundtypen der Infektion und in den einzelnen Stadien der cyclischen Infektionskrankheiten	166
Schrifttumsverzeichnis	176
Sachverzeichnis	178

Einleitung.

Die Infektionskrankheit hat im Leben der Völker von jeher eine ebenso große Bedeutung gehabt wie in dem des einzelnen Menschen. Ein ganzes Volk erlebt die Infektionskrankheit in Form einer um sich greifenden Seuche, der einzelne in der Form der Erkrankung, der Wiedergenesung oder des Todes seiner selbst oder ihm nahestehender Personen. Man darf ruhig sagen, daß die Infektionskrankheit aus der Geschichte des Menschengeschlechts, auch aus den Ereignissen der geschichtlichen Zeit nicht weggedacht werden kann, ohne einen der wichtigsten geschichtsbildenden Faktoren zu vernachlässigen: Seuchen in Kriegs- und Friedenszeiten, der plötzliche Infektionstod einzelner für ihre Zeit wichtiger Persönlichkeiten, oder auch eine in Heilung ausgehende Infektionskrankheit mit ihrem Einfluß auf die Persönlichkeit haben oft in den Gang der Geschichte eingegriffen.

Jede Kulturstufe hat sich nun mit dem Erlebnis der Infektionskrankheit verschieden auseinandergesetzt. Der gläubige und der fatalistische Mensch erkannte in solchem Ereignis den unmittelbaren Eingriff einer höheren Macht und sah darin eine von Gott gesandte Strafe, seine lohnende oder rächende Hand, während einer primitiveren Kulturstufe der Dämonenglauben entsprach: ein fremder, böser Dämon hat den Kranken oder ein ganzes Volk befallen und kann unter Umständen wieder ausgetrieben werden. Einer mechanistischen Weltanschauung blieb es vorbehalten, nur den blinden Zufall gelten zu lassen und damit die Frage nach der Bedeutung der Infektionskrankheit, nach ihrem tieferen Sinn gänzlich beiseite zu schieben.

Und doch hat gerade die mechanistische Infektionslehre in der breiten Öffentlichkeit, die instinktgemäß dem mechanistischen Weltbild sonst nie ganz folgte, deshalb so rasch festen Fuß gefaßt, weil sie der primitiven Auffassung der Infektionskrankheit unbewußt entgegenkam, dem Dämonenglauben: die Bacillenfurcht, die die Öffentlichkeit befallen hatte und zum Teil auch heute noch befangen hält, ist nur so verständlich, daß man glauben konnte, im Bacillus den bösen Dämon in Person, die objektivierte Krankheit in der Hand zu halten, und daß man nur diesen Dämon meiden müsse, um gesund zu bleiben. Es zeigt sich heute immer mehr, wie falsch diese Meinung in Theorie und Praxis ist. Sie setzt Erreger und Krankheit gleich, und man findet diese Gleichsetzung keineswegs nur bei Laien, sondern oft auch in der Wissenschaft. Wenn z. B. von der Krankheit Typhus gesprochen oder geschrieben wird, so wird diese häufig offensichtlich wie ein unsichtbares Wesen dargestellt, das außerhalb des erkrankten Menschen irgendwo

wartet, bis es ihn befallen kann. Was da wartet, ist aber nicht die Krankheit, sondern nur der Typhusbacillus.

Wir müssen uns endlich auch in der Infektionslehre davon freimachen, Krankheit als einen von außen in den Menschen eindringenden Fremdstoff anzusehen. „Krankheit“ ist nur eine gedachte Abstraktion, ist vorübergehende Eigenschaft eines Individuums, d. h. es gibt konkret nur kranke Menschen, keine Krankheiten. Ebenso wie das Gegenteil von Krankheit, Gesundheit, außerhalb des Individuums undenkbar ist, ist auch Krankheit nicht von ihm zu trennen.

Nur von einem solchen Krankheitsbegriff aus ist es möglich, über das blinde Walten des Zufalls als Erklärungsprinzip in der Infektionslehre hinauszukommen und die zu jedem Menschen gehörige Auseinandersetzung mit seiner mikrobiologischen Umwelt im richtigen Lichte zu sehen, als einen in Gesundheit und Krankheit gleich wichtigen, vom Leben überhaupt nicht wegdenkbaren und während des ganzen Individualdaseins ununterbrochenen biologischen Vorgang, der sich nicht als ein bloßer unglücklicher Zufall aus der Gesamtheit der Lebensäußerungen herauschneiden läßt.

Es ist eine grundlegende Erkenntnis der neueren Biologie, daß das Individuum nicht ohne seine *Umwelt* denkbar ist und daß diese einen gestaltenden Einfluß auf jenes ausübt. Die Umwelten des einzelnen sind dabei voneinander verschieden, auch wenn sie sich räumlich überschneiden. Sie sind ebenso verschieden wie die Erfahrungen und Wünsche („Merk- und Wirkwelt“ von UEXKUELL) des einzelnen Lebewesens. Die Beziehungen sind so eng, daß das Individuum biologisch nicht etwa durch seine Haut begrenzt ist, sondern daß vielmehr die umgebende Atmosphäre und alles, womit es in seiner Umgebung in Beziehung tritt, zu ihm gehören (HALDANE). Und in dieser Umwelt sind nun auch Mikroorganismen und Vira, zu denen der Makroorganismus in Beziehung tritt. Er beherbergt auch solche auf den Schleimhäuten der nach außen geöffneten Körperhöhlen, besonders Mund und Enddarm, und wenn sie auch in einem starren Sinne nicht zum Individuum gehören, so tun sie dies doch im Sinne der Umweltslehre, da sie ein unvermeidlicher Bestandteil der Umwelt sind. Es hat sich weiter gezeigt, daß diese Beziehungen zu den Mikroben individuell verschieden sind, d. h. daß jeder Makroorganismus eine Bacillenflora beherbergt, die ihm ganz individuell angepaßt ist, woraus die Untertrennbarkeit von Individuum und Umwelt auch auf dem mikrobiologischen Gebiet deutlich hervorgeht.

Jedes Individuum muß sich seine Umwelt erst neu schaffen, und diese ist im Laufe seiner Entwicklung (Ontogenese) dauernder, festen Regeln folgender Änderung unterworfen. Weiterhin gibt es neben den Regeln der *individuellen Entwicklung* übergeordnete feste Regeln, die für jedes Individuum der gleichen Art gelten. Diese arteigenen Gesetzmäßigkeiten sind ebenfalls nur unter dem Gesichtspunkt der *Entwicklung*, und zwar derjenigen *der Art* (Phylogenese) verständlich.

Wenden wir dies auf Makro- und Mikroorganismus an, soweit sie in eine gemeinsame Umwelt eingespannt sind, so geht daraus hervor,

daß in dem gemeinsamen Lebensraum nicht nur eine täglich neue gegenseitige Beeinflussung stattfindet, sondern überindividuell schon durch die Jahrtausende stattgefunden hat. Bei dem allem Leben eigenen Reaktionsvermögen, das die Triebfeder der Entwicklung ist, haben sich daher Anpassungen eingestellt, die das gegenseitige Auskommen ermöglichen, und in der Entwicklungsreihe dieser *gegenseitigen Anpassungen* stehen wir auch heute noch mitten drin. Alles, was wir an Makro- und Mikroorganismus in gesunden und kranken Tagen als Folgen des gemeinsamen Eingespanntseins in die gleiche Umwelt erkennen können, sind Vorgänge gegenseitiger Anpassung von Wirt und Keim, ist der Versuch der Schaffung einer für beide Teile erträglichen *Symbiose*.

Aus dieser Anschauung heraus erhält nicht nur die normale Besiedelung des Menschen mit Mikroben, sondern hauptsächlich auch die krankhafte ihren Sinn, den eines notwendigen und von der Phylogenese aus gesehen zweckmäßigen Vorgangs der Anpassung des Individuums (Wirt oder Keim) an seine Umwelt. So werden in der Infektionslehre viele Erscheinungen erst verständlich, die unter dem Gesichtspunkt des Kampfes von Mensch und Bacillus auf Leben und Tod sinnlos sind und daher als blindes Walten eines Zufalls erschienen, dessen Herrschaft anzuerkennen letzten Endes nichts anderes bedeutet, als den Verzicht auf ein biologisches Verständnis überhaupt.

Wer als Neuling unbefangen an die Lehre von den Infektionskrankheiten herantritt, sieht sich zuerst einer Fülle von ganz verschiedenen, aber gegenüber nichtinfektiösen Erkrankungen doch irgendwie untereinander ähnlichen Krankheitsbildern gegenüber, in die eine Ordnung zu bringen er meist vergeblich versuchen wird. Die Menge der verschiedenen Symptome und Verläufe erzeugt beim Lernenden sogar oft eine gewisse Abneigung gegenüber dem Kapitel der Infektionskrankheiten, das doch für die Praxis von größter Wichtigkeit ist.

Fragt man nun: *was ist eine Infektionskrankheit?*, und geht dabei von der klinischen Beobachtung als der Grundlage für die gesamte Medizin aus, so wird man sich zunächst ganz allgemein und ohne scharfe Bestimmung unter dem Typus der Infektionskrankheit vorstellen eine in kürzerer Zeit ablaufende Krankheit mit glücklicherweise meist günstigem Ausgang, mit Erscheinungen, die sich bei jeder Infektionskrankheit von Fall zu Fall wiederholen, mit Ansteckungsfähigkeit oder Übertragbarkeit. Diese Eigenschaften der Infektionskrankheiten waren bekannt und bereits genauer bestimmt, lange bevor man etwas Sicheres über die Infektionsstoffe wußte. ZIEMSEN lehrt 1878, also im selben Jahr, wo R. KOCH seine bahnbrechenden Arbeiten über die Ätiologie der Infektionskrankheiten zu veröffentlichen beginnt (die folgenden Sätze sind dem Kollegheft eines Hörers von ZIEMSEN entnommen, das in der damals noch üblichen Art übersichtlich und in peinlich sauberer Handschrift niedergeschrieben ist):

„Die Infektionskrankheiten werden durch Infektionsstoffe, die von außen in den Körper eindringen, hervorgerufen. Diese besitzen die

Fähigkeit der Reproduktion, die bei vielen Infektionskrankheiten ins Unendliche geht.

Die Spezifität der Infektionsstoffe gibt sich dadurch zu erkennen, daß die Übertragung desselben Ansteckungsstoffes immer nur dieselbe Krankheit erzeugt, von welcher er abstammt.

Das Überstehen einer Infektionskrankheit hinterläßt eine mehr oder weniger zuverlässige Immunität.

Die Infektionskrankheiten zeigen eine große Konstanz, eine Gleichmäßigkeit des Verlaufs; dieser ist cyclisch, d. h. in bestimmten Zeiträumen, Stadien ablaufend; auch die einzelnen Stadien der Infektionskrankheiten sind cyclisch.

Charakteristisch ist das Stadium der Inkubation (Ausbrütung). Außer diesem geht dem Beginn der charakteristischen Symptome außerdem gewöhnlich ein uncharakteristisches, meist mehrtägiges Stadium voraus, das Stadium invasionis seu prodromorum.

Man unterscheidet akute (die Mehrzahl) und chronische Infektionskrankheiten.“

Diese rein auf Grund klinischer Beobachtung vor der Zeit der bakteriologischen Entdeckungen gewonnenen Erkenntnisse dürfen im ganzen auch heute noch als Grundlagen der klinischen Infektionslehre gelten.

Die Abgrenzung der Infektionskrankheiten gegenüber anderen Krankheiten ist nun durch das zunehmende Wissen um die Infektionsstoffe nicht einfacher, sondern viel verwickelter geworden. Nach der Entdeckung der mikroskopischen Erreger wurden aus den klinisch festgestellten Tatsachen Schlüsse auf die Eigenschaften der Erreger gezogen: aus der Spezifität der Infektionsstoffe und der Konstanz der Infektionskrankheiten wurde die Spezifität und Konstanz der Erreger. Damit aber wurde die klinische Erfahrung verlassen und das Gebiet der Hypothese betreten. Infektion und Infektionskrankheit wurden immer mehr gleichgesetzt, und heute ist es unmöglich, eine allgemein anerkannte Begriffsbestimmung der Infektionskrankheit zu geben. Nach dem klinischen Sprachgebrauch jedoch wird diese Bezeichnung nur auf einen kleinen Teil der krankhaften Folgen einer Infektion angewandt.

Der Sprachgebrauch ist heute sehr willkürlich und völlig unabgrenzbar. Man bezeichnet z. B. die krankhaften Folgen einer aufsteigenden Infektion der Harn- oder der Gallenwege nicht als Infektionskrankheit, meist auch nicht die gewöhnlichen Wundeiterungen, während man eine sich an diese anschließende Blutinfektion (Sepsis) zu den Infektionskrankheiten zu rechnen pflegt. Andere örtlich umschriebene Infektionsprozesse, z. B. der Hirnhäute oder des Darms (z. B. Ruhr), werden wieder zu den Infektionskrankheiten gerechnet. Es kann also heute weder die mikrobiische Verursachung noch die Anwesenheit eines „spezifischen“ Erregers als Merkmal der Infektionskrankheit angesehen werden. Das gilt auch für die Übertragbarkeit einer Krankheit sowie für ihre seuchenhafte Ausbreitung; so sind Sepsis und Miliartuberkulose als solche weder ansteckend noch übertragbar, während dies gewöhnliche Eiterungen, die meist nicht als Infektionskrankheit bezeichnet werden, viel mehr sind, und eine örtlich-zeitliche Häufung (eine Seuche) kommt auch bei nichtinfektiösen Krankheiten infolge äußerer Umstände nicht selten vor (z. B. Haffkrankheit, Kriegsverletzungen). Weiter bezeichnet man z. B. die Trichinose als Infektionskrankheit, nicht dagegen die Bandwurm-

krankheit, so daß also auch nicht der Parasitismus verwandter Arten als Merkmal der Infektionskrankheit bezeichnet werden kann. Freilich liegt im einen Falle ein akutes fieberhaftes Krankheitsbild vor, im anderen nicht. Jedoch geben auch die Zeichen der „Allgemeininfektion“ nicht die Möglichkeit einer sicheren Abgrenzung des Begriffs, da eine Häufung derselben auch bei nichtinfektiösen Zuständen (z. B. Leukämie, Vergiftungen mancher Art) nicht selten angetroffen wird. Schließlich werden oft Krankheiten, wie etwa die Serumkrankheit, Schlangenbißverletzungen oder Botulismus, mit den Infektionskrankheiten abgehandelt, bei denen von Infektion überhaupt nicht mehr gesprochen werden kann.

Es soll hier keine neue Definition des Begriffs Infektionskrankheit gegeben werden. Die ätiologische Erforschung der Krankheiten hat immer mehr gezeigt, für wie viele und verschiedenartige Krankheitszustände Infektionsstoffe Teilbedingung mehr oder weniger wesentlicher Art sind. Die Symbionten der individuellen Umwelt gehören, wie ausgeführt, so eng zum Individuum, daß es eigentlich einen Widerspruch bedeutet, das Merkmal des Eindringens von außen (Infektion) zum Einteilungsprinzip bzw. zum Merkmal einer bestimmten Krankheitsgruppe zu machen. Außerdem bricht sich heute die Erkenntnis Bahn, daß den Infektionskrankheiten keine prinzipielle Sonderstellung zukommt, indem auch sie nur quantitativ verschiedene, aber qualitativ gleiche Funktionen des Organismus in Tätigkeit setzen, wie nichtinfektiöse Krankheiten auch. Die Abgrenzung des Begriffs wird daher immer willkürlich sein. Die Infektionskrankheiten von nichtinfektiösen scharf zu trennen, ist unmöglich.

Entsprechend ist auch *die klinische Infektionslehre kein Teilausschnitt* aus der Klinik, der sich mit einer bestimmten Gruppe von Krankheiten befaßt; sie ist *vielmehr eine Darstellung der gesamten Krankheitslehre von einem bestimmten Standpunkt aus*, etwa vergleichbar der Kreislauflehre, die ebenfalls für die meisten Krankheiten von Bedeutung ist. Wie diese naturgemäß für das Verständnis der Klappenfehler besonders notwendig ist, so ist es die Infektionslehre für dasjenige der spezifischen Infektionskrankheiten, umfaßt aber ein weit größeres Gebiet als nur dieses.

Zu einer übersichtlichen Darstellung dieses Gebietes ist es nötig, die Vorgänge bei verschiedenen Krankheiten zu vergleichen. Der unermüdliche Forscherfleiß hat über die einzelnen Krankheiten eine Unmenge von Einzelwissen angehäuft, in das nur mittels der Vergleichsmethode eine Übersicht zu bringen ist. Dadurch gelangt man dann zu einer Art von Systematik der Infektionskrankheiten. Eine solche ist ein altes Problem, an dem sich fast alle Zeiten versucht haben. Zweck der vorliegenden Infektionslehre ist aber nicht so sehr die Aufstellung eines solchen Systems, als die Darstellung der auf stets gleichen Prinzipien beruhenden Pathogenese der Infektionskrankheiten. Wenn wir auf diesem Wege, unter Anwendung der Vergleichsmethode, zu einer Art von System der Infektionskrankheiten gelangen, so ist dies ein mehr zufälliges Nebenergebnis, das insbesondere dem Lernenden die Aufnahme des Stoffes erleichtern wird, aber keineswegs das einzig mögliche, wissenschaftliche System darstellen soll. Die klinische Erfahrung beweist täglich, daß jedes System im Einzelfall versagen kann, da die Natur sich nicht schematisieren läßt. Die verschiedene Schwere

des Krankheitsverlaufs und die mannigfachen Komplikationen geben auch der Klinik der Infektionskrankheiten ein überaus wechselndes Bild. Die hier durchgeführte Schematisierung wird aber erleichtern, im Krankheitsfall und seinen Symptomen nicht nur den jeweiligen Zustand, sondern die Bedeutung für den Patienten und für seine Umwelt zu erkennen, und damit gewinnt der Arzt die Richtlinien für sein Handeln, für das weniger die „Zustands-“ als die „Bedeutungsdiagnose“ (GROTE [1]) den Ausschlag zu geben hat.

Vom Standpunkt der Volkshygiene aus stellen sich die Infektionskrankheiten anders dar als von dem des behandelnden Arztes. Hier treten die Fragen nach der Morbidität und Mortalität sowie nach den Epidemiewellen und ihren Bedingungen in den Vordergrund. Für das Handeln des vorbeugenden Hygienikers ist grundlegend, auf welchem Wege eine Infektionskrankheit übertragen wird, durch Tröpfcheninfektion oder aber durch belebte oder unbelebte Zwischenträger. Alle diese Fragen stehen nur in lockerem Zusammenhang mit der die Klinik ganz vorwiegend angehenden Symbiose von Wirt und Keim. Im Rahmen der klinischen Infektionslehre müssen sie daher in den Hintergrund treten. Die Infektionsstoffe sind für sie nur innerhalb, nicht außerhalb des Wirts von Bedeutung; daher muß auch ein „System“ der Infektionskrankheiten vom Standpunkt des Hygienikers aus zu einer ganz anderen Einteilung führen.

I. Die Symbiose von Wirt und Keim.

Für das Verständnis der Infektionskrankheiten ist die Kenntnis der normalen Symbiosen im Menschen und die Betrachtung der Infektionskrankheiten als eines Sonderfalls von ihnen notwendig, wie in neuerer Zeit auch von E. MARTINI [1], RIMPAU, GROTE [2], HÖRING [1] u. a. betont wurde.

Nach den Anschauungen der Biologie sind die normalen Symbiosen auf Grund einer langen stammesgeschichtlichen Entwicklung entstanden, stehen also nicht am Anfang, sondern im Gegenteil am vorläufigen Ende einer langen phylogenetischen Entwicklung. Der Parasitismus, als ein Spezialfall der Symbiose, entspricht einer primitiveren Stufe der Entwicklung als die ausgeglichene Symbiose, die eine ideale gegenseitige Gewöhnung der Symbionten ist. Bei ihm hat mindestens der eine Teil der Lebensgemeinschaft, und zwar der geschädigte, das Bestreben, die Anpassung weiter zu entwickeln und damit die Lebensgemeinschaft in eine für ihn selbst unschädliche oder gar nützliche zu verwandeln, oder aber Mittel und Wege zu finden, um sie zu beseitigen.

Normale Symbiose. Eine hoch entwickelte und ausgeglichene Form der Symbiose ist beim Menschen seine Lebensgemeinschaft mit *bestimmten Arten*, den normalen mikrobischen Bewohnern seiner verschiedenen bakteriell besiedelten Körperhöhlen, vor allem also der Mundhöhle, der unteren Darmabschnitte und beim Weibe der Vagina.

Als Ausdruck der Ausgeglichenheit der Symbiose sind diese normalen Symbionten stets auf den ihnen vom Wirt angewiesenen *Standort* beschränkt, obwohl der Weg von der Mundhöhle abwärts, vom Enddarm oder der Vagina aufwärts, für sie räumlich offensteht. Mit bestimmten, im Laufe der Phylogenese entwickelten Schutzvorrichtungen gelingt es jedoch dem gesunden Wirtsorganismus ohne weiteres, die räumliche Ausdehnung und damit ein zahlenmäßiges Überhandnehmen seiner Symbionten zu verhindern.

Die Ausgeglichenheit der Symbiose gibt sich auch an beiden Symbionten mittelbar zu erkennen: *beim Menschen* sind die Deckschichten der besiedelten Höhlen reizlos und in normalem *Funktionszustand*; im Darm findet sogar eine Unterstützung seiner Funktion durch die Symbionten, durch ihre Beteiligung an der Nahrungsaufschlüsselung statt. Diese Befunde lassen darauf schließen, daß die Gewebe Schutzvorrichtungen entwickelt haben, die ein Eindringen der Symbionten oder eine schädliche Auswirkung ihrer zerfallenden Leibessubstanzen verhindern. Wenn wir diese Schutzvorrichtungen auch nicht bis ins einzelne kennen, so geht ihr Vorhandensein doch u. a. schon daraus hervor, daß

dieselben bakteriellen Leibessubstanzen, die beim Absterben der Keime im Darm in großer Menge frei werden, intra- oder subcutan injiziert heftige Entzündung hervorrufen. — *Am Keim* sehen wir als Ausdruck der Ausgeglichenheit der Symbiose eine Beschaffenheit der Mund- bzw. Darmflora, die sich durch ausschließliches Vorkommen der für die betreffende Körperhöhle typischen Keimarten, und dieses wieder nur in typischen *Zustandsformen*, auszeichnet und die in der künstlichen Kultur ein einheitliches gleichbleibendes Bild zeigt. Der Formenreichtum der Keimflora ist in den bakteriell besiedelten Körperhöhlen normalerweise nur gering, und erst bei irgendwelchen Störungen, seien sie entzündlicher oder auch mehr funktioneller Art, stellen sich die vielgestaltigen Bilder der pathologischen Flora ein. Betreffend der Einzelheiten muß hier auf Spezialarbeiten verwiesen werden (s. bei HÖRING [4]).

Gestörte Symbiose. Eine Störung der ausgeglichenen Symbiose kann von verschiedenen Richtungen her erfolgen: Sie kann Ausdruck einer Schwächung des Wirts durch Einflüsse verschiedenster Art sein, sie kann auch von seiten des Keims erfolgen, vor allem durch Eindringen eines wirtskörperfremden Symbionten, mit dem der Wirt nun versuchen muß, zu einer Dauersymbiose zu gelangen. Ist eine solche infolge mangelnder stammesgeschichtlicher Anpassung von Wirt und eingedrungendem Keim nicht möglich, so ergeben sich daraus Folgen, die für beide Symbionten auf die Dauer untragbar sind und zu irgendeinem Ausgleich hindrängen, d. h. es entsteht eine Gleichgewichtsstörung, bestenfalls ein labiles Gleichgewicht (latente Infektion), das jederzeit gestört werden kann, so lange, bis dann wieder ein stabiles Gleichgewicht, d. h. klinisch Heilung, bakteriologisch Beseitigung der Infektion erreicht ist.

Unter *Infektion* ist heute, im Gegensatz zur ursprünglichen Bedeutung des Wortes, keineswegs nur etwas von außen in den Wirt Hineingetragenes zu verstehen, sondern auch Verschiebungen von Keimen im Wirt selbst. Die „Innenwelt“ des Wirts ist ja ein Teil seiner Umwelt. Infektion ist also sinnlich mit Gleichgewichtsstörung der normalen Symbiose. Während wir aber bei der Besprechung der Infektionskrankheiten die Folgen der Infektion für den Wirt zum Gegenstand nehmen, worin ein Werturteil über den Zustand des Wirtsorganismus eingeschlossen ist, richten wir bei der Betrachtung der Infektion unsere Aufmerksamkeit auf einen Zustand, der nur mit den Hilfsmitteln der bakteriologischen Untersuchung der Wahrnehmung zugänglich gemacht werden kann. Für die Infektion ist daher alles von Belang, was über den Aufenthalt des Keims im Wirt festgestellt werden kann, für die Infektionskrankheit dagegen, was die Folgen für den Wirt aus diesem Aufenthalt sind und welches die Gesetzmäßigkeiten der Anpassung von Wirt und Keim aneinander.

Eine Einteilung der Infektionen wird vor allem die räumliche Verbreitung der Mikrosymbionten im Wirt zu beachten haben. Grundsätzlich ist vor allem eine örtlich begrenzte Symbiose von der Verbreitung der Symbionten durch den ganzen Wirtsorganismus zu unterscheiden, d. h. also die *Lokal- und die Allgemeininfektion*.

Der Ausdruck Allgemeininfektion wird leider immer noch in sehr verschiedenem Sinne gebraucht. So setzt z. B. JÜRGENS Infektionskrankheit und Allgemeininfektion fast gleich, wenn er sagt, daß jede Infektionskrankheit eine Allgemeininfektion sei. Noch zweideutiger ist der besonders von chirurgischer Seite verteidigte Begriff einer „toxischen Allgemeininfektion“. Er ist völlig unabgrenzbar: schon die leichteste Angina kann Fieber, ein kleines Panaritium Senkungsbeschleunigung u. a. machen; sind das Zeichen einer toxischen Allgemeininfektion? Wenn nein, wo beginnt sie, wenn ja, gibt es dann überhaupt noch eine Lokalinfektion? Die Unklarheit dieses Begriffs zeigt sich besonders, wenn man ihn auf die eigentlichen Infektionskrankheiten anwendet: bei einem Typhus z. B. läßt sich eine toxische und bakterielle Allgemeininfektion nicht voneinander abgrenzen, da beide vorhanden sind, teils zugleich, teils nacheinander.

Ein klarer Unterschied von Lokal- und Allgemeininfektion kann nur gemacht werden, wenn man sich an die räumliche Verteilung der Symbiose im Wirt hält, und diese Unterscheidung ist auch in klinischer Hinsicht allein brauchbar, weil nur sie für die Therapie richtungweisend sein kann.

Übersicht über die Möglichkeiten der Infektion. Wie ausgeführt, ist die normale Symbiose gekennzeichnet durch bestimmte Arten, bestimmte Standorte und bestimmte Zustandsformen der Symbionten, Wirt und Keim, deren gegenseitige „Resistenz“ in diesem Gleichgewicht als ideal gelten kann. *Eine lokale Infektion* kann demnach daraus entstehen:

1. durch Eindringen fremder Arten
 - a) in schon normal bakteriell besiedelte Standorte (z. B. bei der Ruhr),
 - b) in normal unbesiedelte Standorte (z. B. beim Tetanus);
2. durch Standortänderung normaler Symbionten (z. B. bei Coliinfektionen der Harn- oder Gallenwege);
3. durch Zustandsänderung
 - a) des Wirts, d. h. Empfänglichkeitsänderung (z. B. bei Schleimhautkatarrhen der oberen Luftwege oder des Enddarms), verbunden mit sekundärer Zustandsänderung des Keims,
 - b) des Keims (plötzliche Aggressivität bisher harmloser Symbionten, so vielleicht manchmal bei Diphtherieerkrankung eines Bacillenträgers), gewöhnlich verbunden mit Empfänglichkeitsänderung des Wirts.

Zum Übergang der lokalen in *die Allgemeininfektion* sind dann bestimmte Voraussetzungen nötig, und zwar entweder:

1. ein solches Symbioseverhältnis von Wirts- und Keimart, das mit Regelmäßigkeit zu einer Durchdringung der Oberflächenbezüge des Wirts durch den Keim und damit zum Eindringen desselben ins tiefere Gewebe und die Blutbahn führt, d. h. diejenige Eigenschaft, die die Infektionsstoffe der mit cyclischer Allgemeininfektion einhergehenden Infektionskrankheiten kennzeichnet, oder
2. eine am Ort der Lokalinfektion stattfindende Kommunikation von lokalem Infektionsprozeß und Blut- oder Lymphbahn, wodurch dem Keim, überwiegend rein mechanisch, der Weg zur allgemeinen Verbreitung im Wirt eröffnet wird, d. h. der die Sepsis kennzeichnende Vorgang.

Im Fortschreiten des Infektionsprozesses, d. h. im Verlauf der Infektionskrankheit, können sich alle diese Gleichgewichtsverhältnisse wieder ändern und so zu Heilung oder Tod führen.

Kehren wir aber wieder zurück zu dem eingangs besprochenen phylogenetischen Gesichtspunkt! Jede *Gleichgewichtsstörung* am einzelnen Wirtsindividuum stellt *im Rahmen der Phylogenese* einen winzigen Schritt auf dem Wege zur voll ausgeglichenen Symbiose zwischen den in Frage stehenden Arten von Symbionten dar, indem beide sich im Verlauf langer Zeiträume einander anzupassen suchen. Ohne hier auf die erbbiologische Seite des Problems einzugehen, kann man daraus schließen: beim Wirt auf eine ganz allmählich in die Erbmasse übergehende Empfänglichkeitsänderung seiner Spezies gegenüber dem betreffenden Symbiont („Phylogenese der Disposition“, DOERR [1]), beim Keim auf Modifikation seiner Artzustände. Und darin dürfen wir Ursachen für die Änderung des Charakters einzelner Seuchen sehen, wie wir ihn aus der Geschichte kennen, und schließlich auch für das Werden und Vergehen von Seuchen. Derartige Betrachtungen stellen den Versuch eines unmittelbaren Einblicks in die Art und Weise dar, wie das Genus Mensch sich seine physische Umwelt schafft und gleichzeitig von ihr geschaffen wird.

Die moderne experimentelle Biologie hat gewisse Einblicke in die Wege der Symbioseentwicklung eröffnet, in denen die Entstehung neuer Symbiosen und Parasitismen verläuft (experimentelle Symbioseversuche besonders an Paramäcien u. a.); doch kann darauf hier nur verwiesen werden. — Weiter erlaubt auch, wie GOTTSTEIN ausführt, die epidemiologische Betrachtung den Schluß einer fortgesetzten Änderung des Gleichgewichtsverhältnisses bzw. einer Anpassung von Wirt und Keim in großen Zeiträumen (Jahrhunderte bis Jahrtausende). Der Erfahrung nach verläuft nämlich die primäre oder „säkulare“ Seuchenkurve, d. h. die kurvenmäßig dargestellte sich über sehr lange Zeiträume erstreckende Zahl der Erkrankungen an einer bestimmten Seuche, in den meisten Fällen so, daß sie sich einer Endgrenze 0 nähert. „Man darf daraus auf Anpassungsverhältnisse von Wirt und Parasit schließen.“ Dazu „weisen die Beobachtungen auch auf das Vorkommen neuer Symbiosen hin, und Mutationen könnten ebenfalls die Gleichgewichtslage ändern“. GOTTSTEIN fährt fort: „Immerhin gebietet die Vorsicht angesichts der Kleinheit der für uns übersehbaren Zeitabschnitte große Zurückhaltung in der Prognostik.“

Die Stellung des Infektionsstoffe im System. So hat also jede Symbiose und damit auch jede Infektionskrankheit gewissermaßen ihre eigene Phylogenese. Aber die Möglichkeiten einer symbiontischen Anpassung von Wirt und Infektionsstoff aneinander sind durch die Stellung der Infektionsstoffe bzw. Symbionten im biologischen System begrenzt: je kleiner und niedriger organisiert der Mikrosymbiont, um so anpassungsfähiger und geeigneter ist er gewissermaßen für die Symbiose (Vira), je höher organisiert, um so weniger (Bakterien und Protozoen). Die sog. Invasionskrankheiten, das sind besonders die Wurmkrankheiten, sind schließlich die letzten Ausläufer in der Möglichkeit einer symbiontischen Anpassung höherorganisierter Organismen an den menschlichen Wirt.

1. Wenden wir uns zunächst den *bakteriellen Symbionten* zu, so wurde bereits oben ausgeführt, daß bei ihnen die höchste Entwicklungsstufe der Symbiose die normale, nicht zu Krankheit führende Symbiose ist. *Den normalen bakteriellen Symbionten des Menschen stehen nun im biologischen (botanischen) System alle diejenigen bakteriellen Infektionsstoffe nahe, die im allgemeinen nur von Mensch zu Mensch übergehende Infektionskrankheiten übertragen*, deren Daseinsbedingungen also streng an den Menschen gebunden sind und die nicht von der unbelebten Umwelt oder vom Tier auf den Menschen übergehen. Diese Tatsache muß um so mehr auffallen, als die kulturelle Trennung der pathogenen und apathogenen Arten ja oft auf große Schwierigkeiten stößt. Diese nahen verwandtschaftlichen Beziehungen zeigt folgende Aufstellung (bezüglich Tuberkelbacillus und Luesspirochäte sei auf S. 109 bzw. 115 verwiesen):

<i>Infektionsstoff</i>	<i>Normaler Symbiont.</i>
Staphylokokken	Haut- usw. Staphylokokken
Streptokokken	} Schleimhaut- usw. Streptokokken
Pneumokokken	
Gonokokken	} Mikrokokken der oberen Luftwege
Meningokokken	
Influenzabacillen	} Influenzabacillen als verbreitete Schleimhautsaprophyten
Keuchhustenbacillus	
Diphtheriebacillus	
Typhusbacillus	} Colibacillen
Paratyphus- und Enteritisbacillen	
Ruhrbacillen	
Cholera-bacillus	
	Vibrio Metschnikoff u. a. Vibrionen.

Mensch und Keim sind in dieser Gruppe von Keimen bzw. Krankheiten sehr weitgehend aufeinander eingespielt, die Symbiose ist also phylogenetisch sehr alt. Die Gleichgewichtsstörungen (Infektionskrankheiten), die trotzdem bei dieser Gruppe von Bakterien vorkommen, sind gewissermaßen Rückfälle in frühere Entwicklungsstufen des Wirts und der betreffenden Keimgruppe.

2. Diesen Bakterien bzw. Infektionskrankheiten stehen eine große Reihe solcher gegenüber, die im allgemeinen nur von der belebten oder unbelebten Umwelt auf den Menschen übertragen werden. Es sind das die *Schmutzinfektionen* und die sog. *Zoonosen*, wenn wir dabei zunächst noch von den Infektionskrankheiten mit obligatem Wirtswechsel absehen. Bei ihnen gehören Übertragungen von Mensch zu Mensch zum Außergewöhnlichen. Bei den *Zoonosen*, die vom Warmblüter auf den Menschen übergehen, stellen die menschlichen Erkrankungen gewissermaßen nur Ausläufer der tierischen Epidemien dar. Die Infektketten enden bei der Verirrung auf den Menschen rasch, und der Keim würde damit ebenfalls erlöschen, wenn er nicht seine eigentliche Lebensgemeinschaft in der ihm angestammten Umwelt, d. h. dem betreffenden warmblütigen Tier, weiterführen würde. *Alle diese Infektionsstoffe stehen zu den normalen Symbionten des Menschen in keinem engeren verwandtschaftlichen Verhältnis.* (Ob das für die normalen Symbionten des betreffenden Tieres gilt, wäre im einzelnen noch zu untersuchen.)

<i>Infektionskrankheit*</i>	<i>Infektionsstoff</i>	<i>Normale Umwelt des Infektionsstoffs</i>
Wundinfektionen	Anaerobier einschl. Tetanus	Erde (Kot)
Aktinomykose	Actinomyces-Pilz	Pflanzen
Milzbrand	Milzbrandbacillus	Erde, Schlachttiere
Pest	Pestbacillus	Ratten (bzw. Flöhe als Überträger)
Malta- und Bang-Krankheit	Brucellen	Ziege und Rind
Tularämie	B. tularensis	Eichhörnchen, Ratten
Weiße Krankheit	} Spirillen	Wasser (Ratten)
Rattenbissfieber		Ratten
(Rückfallfieber)		Schweine, Ratten?,
		Läuse als Überträger)

In dieser Gruppe können also phylogenetisch vorbereitete Anpassungsmaßnahmen nicht dieselbe Rolle spielen wie in der vorigen. Diese Krankheiten haben gewissermaßen beim Menschen keine längere Phylogenese.

3. Bei der 3. Gruppe von Infektionskrankheiten ist der Mensch ein obligater Zwischenwirt im Entwicklungszyklus des betreffenden Virus. Dies gilt für die Rickettsiosen (Fleckfiebergruppe) und die Protozoen- sowie die Wurmkrankheiten. Es handelt sich bei den Infektionsstoffen dieser Gruppe nicht mehr um Bakterien, sondern um die *Rickettsien*, über deren biologische Eigenschaften wir nur ungenügend orientiert sind, und um *höher organisierte Infektionsstoffe*, Protozoen und Würmer. Hier hat sich eine fest geschlossene Lebensgemeinschaft von Wirt, Zwischenwirt und Mikroorganismus entwickelt, die mehr oder weniger starr festgelegt und hoch differenziert ist. Für diese Art von Lebensgemeinschaften wendet E. MARTINI [2] den Ausdruck *Biozoenose* an, der aus der Ökologie, einem Hauptzweig der Biologie, entnommen ist. Die Infektionsstoffe dieser Gruppe haben, wie diejenigen der letztgenannten, keine verwandtschaftlichen Beziehungen zu den normalen Symbionten des Menschen. Die Phylogenese dieser Krankheiten liegt gewissermaßen außerhalb des Menschen, oder wenigstens nur zum Teil in ihm.

Über die biologischen Eigenschaften der *ultravisiblen Vira* sind wir zwar noch ungenügend unterrichtet. So viel steht jedoch fest, daß sie entsprechend ihrer Undifferenziertheit sehr anpassungsfähig sind, so daß es unter ihnen dieselben 3 Gruppen gibt, die bei den Bakterien und den höher organisierten Infektionsstoffen verwirklicht sind:

1. Vira, die im allgemeinen nur im Menschen Aufenthalt nehmen und daher meist nur von Mensch zu Mensch übertragen werden, so bei Masern, Röteln, Pocken, Windpocken, Zoster, Herpes simplex, Encephalitis, Poliomyelitis;

2. Vira, die vorwiegend andere Warmblüter als Wirt benutzen, so bei der Psittacose, Maul- und Klauenseuche und der Tollwut (vielleicht gehören hierher aber auch Pocken, Encephalitis und Poliomyelitis);

* Der Vollständigkeit halber seien auch noch folgende hier sonst unbehandelte Krankheiten erwähnt: Rotz, Schweinerotlauf, Favus, ferner die Perlsucht.

3. Vira, die einen obligaten Wirtswechsel durchmachen, so bei Dengue, Gelb- und Pappatacifieber.

Jeder Infektionskrankheit liegt also eine phylogenetische Entwicklung der betreffenden Symbiose zugrunde, die eine bestimmte Stufe erreicht hat und, unter dem Gesichtspunkt der Arterhaltung betrachtet, die gegenseitige Anpassung der Symbionten bezweckt, die sich in langen Zeiträumen abspielt. Für die klinische Infektionslehre ist aber allein das einmalige Ereignis am Individuum, d. h. die Selbsterhaltung in der Ontogenese, von Belang. Welche Wege hier zur Wiederherstellung der gestörten Gleichgewichtslage beschritten werden, ist ihr eigentlicher Gegenstand, und damit haben sich daher die nächsten Abschnitte zu befassen.

Wenn hier der entwicklungsgeschichtliche Gesichtspunkt zum Verständnis der Erscheinungen immer wieder herangezogen wird, so geschieht dies naturgemäß unter denselben Vorbehalten, die die moderne Biologie bei der entwicklungsgeschichtlichen Betrachtung immer macht, d. h. die Wege und die Stufen der Entwicklung im einzelnen sind nur Denkforderungen, jedoch nicht unbedingt tatsächlich und nacheinander durchlaufene Zustände. Sehen wir doch auch heute den Affen nicht als unseren direkten Ahnherrn an und sprechen trotzdem von seinem entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhang mit dem Menschen! — Ein ähnlicher Vorbehalt muß auch für die Anwendung des Erklärungsprinzips der „Anpassung“ gemacht werden. Ob Anpassung, Auslese oder zweckgerichtete Mutation die Triebfeder der Entwicklung ist, diese Frage steht hier nicht zur Entscheidung. Für die Umweltslehre ist die Anpassung jedenfalls das am meisten einleuchtende Erklärungsprinzip.

A. Der Wirtsorganismus.

Jedem Lebewesen, und so auch dem Menschen, wohnt das Bestreben inne, sein Wohlbefinden zu erhalten. Zu diesem gehört als unerläßliche Voraussetzung das dauernde Wechselspiel von Reiz und Reizantwort zwischen dem Individuum und seiner Umwelt. Daraus entsteht ein Gleichgewicht, das die Grundlage des Wohlbefindens darstellt. In dieses Gleichgewicht greifen nun über die tägliche Norm hinausgehende Reize und Störungen ein. Je nach der Art und je nach der Stärke derselben wird die Wiedererlangung des Gleichgewichts leichter oder schwerer sein. Bei dem Streben nach Wiederherstellung der Gleichgewichtslage laufen außerdem die verschiedensten Teilfunktionen des Menschen nebeneinander her. So ist jede Gleichgewichtsstörung prognostisch ein sehr vielseitiges Problem, jeder von den genannten Faktoren beeinflußt den Ausgang der Störung, keiner aber ist allein ausschlaggebend, weder die Art der „Ursache“ der Gleichgewichtsstörung (also im Falle der Infektionskrankheit der „Erreger“) noch eine der Teilfunktionen des Befallenen (des Wirts).

Über eine große Zahl der Teilfunktionen des Menschen, die für die Erhaltung seines gesundheitlichen Gleichgewichts verantwortlich sind, sind wir auf Grund sorgfältiger Forschung gut unterrichtet (während unsere Kenntnisse über die einzelnen Lebensäußerungen der Mikrosymbionten begrifflicherwise wesentlich geringer sind). Aus der Vielheit der bisherigen Erkenntnisse am Menschen kann man sich un-

gefähr einen Begriff machen von der Vielheit, mit der unter natürlichen Umständen die Wiederherstellung eines verlorenen Gleichgewichts erreicht wird.

Im Rahmen sämtlicher Gleichgewichtsstörungen der menschlichen Gesundheit stellen diejenigen, die zu Infektionskrankheiten führen, eine besondere Gruppe dar. Im Prinzip wird jedoch auch bei ihnen die Wiederherstellung des Gleichgewichts durch genau dieselben Teilfunktionen erreicht, wie wir sie einzeln auch bei nichtinfektiösen Krankheiten finden (vgl. den Abschnitt „Spezifität“ S. 33). Nur ihr Auftreten in einer bestimmten Koppelung ist charakteristisch für die Infektionskrankheiten.

Wir wenden uns in diesem Abschnitt diesen Teilfunktionen und ihrer Koppelung zu und haben dabei vor allem auf ihre Bedeutung für das Verständnis der klinischen Symptomatologie und damit der Grundlagen des ärztlichen Handelns am Krankenbett zu achten.

Die Infektionskrankheiten, besonders die akuten, bieten mit großer Regelmäßigkeit bestimmte *Allgemeinsymptome der Infektionskrankheiten*. Die praktisch-diagnostisch wichtigsten sind folgende:

- die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (Prostration),
- Fieber manchmal mit Schüttelfrost,
- Zungenbelag,
- Milztumor,
- Beeinträchtigung des Kreislaufs,
- oft Albuminurie,
- Veränderungen des Blutbildes.

Das gleichzeitige Auftreten der Mehrzahl dieser Symptome muß immer den Verdacht auf eine Infektionskrankheit erwecken. Das eine oder andere kann undeutlich sein oder fehlen, insbesondere bei subchronischen und chronischen Infektionskrankheiten; im allgemeinen aber sind einige dieser Symptome nachweisbar und gibt die Kombination von mehreren den Hinweis auf das Vorliegen einer Infektionskrankheit. Dennoch können sie nicht, wie oben gesagt, als „spezifisch“ für die Infektionskrankheiten bezeichnet werden, ja auch in ihrer charakteristischen Koppelung kommen sie bei nichtinfektiösen Krankheiten vor, z. B. bei der Leukämie. — Die *Allgemeinsymptome der Infektionskrankheiten* lassen auch nicht auf das Vorliegen einer Allgemeininfektion (S. 9) schließen, sondern sind an sich davon unabhängig, da der Gesamtorganismus auch ohne Generalisierung der Infektion in Reaktion treten kann.

Klinisch stehen ihnen *die führenden Symptome* gegenüber, die jeweils einzelne Gruppen der Infektionskrankheiten kennzeichnen. Die wichtigsten sind folgende:

- Durchfall bei den sog. Durchfallskrankheiten (Enteritis, Dysenterie, Cholera, auch Typhus und Paratyphus).
- Katarrhe der oberen Luftwege und Lungenerscheinungen (Pneumonie, Grippe, Pest, Psittakose, Keuchhusten).
- Exantheme bei den Exanthemkrankheiten (Scharlach, Masern, Pocken, Fleckfieber u. a.).

Zentralnervöse Symptome (Meningitis epidemica, Poliomyelitis, Encephalitis).

Als weitere diagnostisch wichtige Symptome, die als führend bezeichnet werden können, sind zu nennen:

Eiterungen und membranöse Beläge auf Wunden oder Schleimhäuten (Wundinfektionen, Diphtherie, Gonorrhöe u. a.).

Lymphdrüsenanschwellungen (Schlafkrankheit, Drüsenfieber).

Ein sehr wichtiges, oft wegweisendes Symptom bei Infektionskrankheit ist ferner der

Schüttelfrost (croupöse Pneumonie, Malaria, Sepsis, Pyelitis u. a., unregelmäßig auch bei vielen anderen Infektionskrankheiten).

Die Hervorhebung dieser führenden Symptome dient klinisch-diagnostischen Zwecken und gibt gewissermaßen ein Schema an die Hand, um sich im einzelnen Fall zurechtzufinden.

Alle führenden Symptome sind in schwächerer Ausbildung auch unter den Allgemeinsymptomen der Infektionskrankheiten zu finden, d. h. sie gehören eigentlich zu diesen und werden erst dadurch führend, daß sie bei den betreffenden Infektionskrankheiten besonders stark entwickelt sind. Sie sind also nur quantitativ, nicht qualitativ von den Allgemeinsymptomen unterschieden. So finden wir z. B. bei den meisten Infektionskrankheiten gelegentlich Exantheme, während das Symptom Exanthem nur für eine bestimmte Gruppe von Infektionskrankheiten zum führenden wird. Die Erscheinung, daß das eine Mal dieses, dann wieder jenes Symptom als führend hervortritt, ist dadurch entstanden, daß der Wirt im Verlauf der Phylogenese die erbliche Fähigkeit erworben hat, diesen Symbionten hier, jenen dort zu fixieren; und dies hängt teils von der Eintrittspforte ab, d. h. von der Stelle, wo der Mensch mit dem Symbionten zuerst in Berührung kam, teils von der oben erwähnten Verwandtschaft des betreffenden Keims mit normalen Symbionten: die Keime der Coligruppe werden vorwiegend im Darm, diejenigen der Streptokokkengruppe in den Luftwegen fixiert usw. Die vom Tier auf den Menschen übergehenden Keime lassen naturgemäß solche Beziehungen vermissen, wie ja auch oft umgekehrt experimentell auf Tiere übertragene menschliche Infektionsstoffe bei diesen ganz andere Krankheitsbilder auslösen als beim Menschen. Bei manchen Zoonosen ist jedoch das klinische Bild auch deutlich abhängig von der Eintrittspforte, so etwa bei der Beulen- bzw. Lungenpest, ähnlich bei der Tularämie. — Der Einfluß der phylogenetischen Anpassung von Wirt und Keim auf die Gestaltung des Krankheitsbildes geht noch weiter: Nach dem biogenetischen Grundgesetz wiederholt das Individuum in seiner Ontogenese die Phylogenese; dementsprechend beantwortet der Säugling, auch noch das ältere Kind, manche Infektionen mit einem ganz anderen Krankheitsbild als der Erwachsene; als Beispiel sei nur erwähnt, daß es beim Säugling noch keine croupöse Pneumonie gibt, weiterhin, daß viele Infektionskrankheiten regelmäßig beim Kinde schwerer oder leichter verlaufen als beim Erwachsenen.

Die führenden Symptome sind stets unmittelbarer Ausdruck der Lokalisierung des betreffenden Infektionsstoffes: beim Durchfall findet

man den Keim im Stuhl, bei den Lungenerscheinungen im Auswurf, bei den Exanthenen in aus ihnen gewonnenem flüssigem oder Gewebematerial, bei zentralnervösen Symptomen im Zentralnervensystem, bei Eiterungen und Drüenschwellungen in diesen, beim Schüttelfrost im Blut. Daraus ergibt sich, daß das führende Symptom die Folge der Organfixation des betreffenden Infekts ist. Demgegenüber können die Allgemeinsymptome der Infektionskrankheiten, wie schon erwähnt, nicht auf die Lokalisation der Symbiose zurückgeführt werden. Vielmehr können sie auch ohne unmittelbare örtliche Beteiligung der Symbionten entstehen. Die Anwesenheit des lebenden Infektionsstoffs ist für sie nicht Bedingung. Kommen sie doch auch bei nichtinfektiösen Krankheiten, z. B. der Serumkrankheit, vor, auch in der für Infektionskrankheiten typischen Koppelung.

Die Darstellung der bei der Infektionskrankheit in Tätigkeit tretenden Teilfunktionen des Menschen bzw. der durch sie bedingten klinischen Symptome muß sich an die Aufteilung unseres Wissens in die einzelnen beteiligten Fachdisziplinen, pathologische Anatomie, pathologische Physiologie und Immunitätslehre, halten; man muß sich aber dabei davor hüten, durch diese Aufteilung den Blick für das Ganze der organischen Vorgänge zu verlieren, zu dem die klinische Beobachtung stets wieder zurückführt. Die Ergebnisse der verschiedenen Fachdisziplinen sind nicht voneinander zu trennen, ohne ihnen Zwang anzutun; so kann man z. B. die Entzündungslehre heute nicht mehr rein morphologisch betrachten, ohne die funktionellen, chemisch-physikalischen und serologischen Kenntnisse über die bei ihr ablaufenden Vorgänge zu berücksichtigen. Handelt es sich doch nur um die Erfassung ein und desselben Vorganges mit verschiedenen Untersuchungsmethoden!

a) Morphologische Grundlagen der Symptomatologie der Infektionskrankheiten.

(Die geweblichen Teilfunktionen des Wirts bei der Gleichgewichtsstörung).

Das Eindringen eines Mikrosymbionten, das nach den auf S. 9 dargestellten Arten vor sich geht, löst im Gewebe Reaktionen aus, die wir im einzelnen erst nach Abtötung desselben, weniger rein klinisch feststellen können. Wir sind daher, um ihren Ablauf zu erkennen, darauf angewiesen, diesen aus Material verschiedener Herkunft, das in einzelnen Stadien des Infektionsprozesses untersucht wurde, zu rekonstruieren. Auf diesem Wege gewinnt man dann ein gutes Bild von der geweblichen Funktion, die nur eine von den vielen ist, die die Symbiose von Wirt und Keim regeln.

Es ist unmöglich, zwischen Folgen einer Schädigung des Gewebes und Wiederherstellungsmaßnahmen in ihm streng zu unterscheiden. Beide gehen von Anfang an Hand in Hand. Diese Unterscheidung, die in der Entzündungslehre eine große Rolle gespielt hat, entspringt mechanistischen Vorstellungen, da, wie in der Einleitung ausgeführt, die Infektionskrankheit ja eine fortgesetzte Anpassung an die Umwelt, also eine Entwicklungsphase ist, bei der eine Wertung als Schaden oder

Nutzen verfehlt wäre. Müßten wir doch, wenn wir so fragen, jede Infektionskrankheit von Anfang an als nützlich betrachten, wenigstens dann, wenn sie zu Immunität führt und damit vor erneuter Erkrankung schützt. Wo dies aber nicht der Fall ist, d. h. im wesentlichen bei der lokalen Infektion, wie sie meist nur durch Wunden oder dergleichen zustande kommt, liegt die eigentliche Schädigung in der Verwundung, nicht in der Infektion, die nur eine selbstverständliche Folge davon ist, daß der Mensch nicht in steriler Umwelt lebt.

Die geweblichen Veränderungen sind stets dort besonders stark, wo die eigentliche infektiöse Symbiose stattfindet, da sich hier der lebende Keim mit der lebenden menschlichen Zelle unmittelbar auseinandersetzt. Außerdem ist aber ein über den ganzen Körper verbreitetes Gewebssystem für die Auseinandersetzung mit Fremdstoffen, belebten und unbelebten, besonders eingerichtet, das Mesenchym mit allen seinen Teilen. Dieses reagiert auch entfernt vom Ort der Symbiose. So kommt es, daß die gewebliche Funktion des Wirts in der klinischen Symptomatologie in zweierlei Richtung in Erscheinung tritt: einmal in den Veränderungen am Ort der Symbiose (Katarrhe, Eiterung, Anschoppung, Exantheme, Ausfallserscheinungen nervöser Zentren und Bahnen usw.), welche das sog. führende Symptom (S. 14) herbeiführen, dann aber auch in manchen Allgemeinsymptomen der Infektion (S. 14), die sich in mesenchymalen Geweben abspielen (Milztumor, Drüsen-schwellungen, Blutbildveränderungen).

Alle Oberflächen des Wirtskörpers, einschließlich Verdauungskanal, sind mit Epithelien ekto- oder endodermalen Ursprungs überzogen, denen hochgradige Unempfindlichkeit gegenüber Infektionsstoffen eignet. Auch die drüsigen Organe ekto- und endodermaler Abstammung sind relativ unempfindlich und reagieren bei Infektionsprozessen zunächst nur durch ihren mesenchymalen interstitiellen Anteil, erst sekundär durch degenerative Beteiligung des Drüsengewebes. Eine Reaktion auf Infektionsstoffe erfolgt daher im allgemeinen erst, wenn die oberflächlichen Bezüge von ihnen durchdrungen sind und Berührung mit mesenchymalem Gewebe erfolgt. Man kann daher sagen: Träger der gesamten geweblichen Funktion bei Infektionen ist das Mesenchym, das unter normalen Verhältnissen nirgends mit der Umwelt in Berührung steht.

Die Grundform seiner Reaktion ist die Entzündung. Sie kann normergisch oder allergisch (allgemeiner: pathergisch) verlaufen, sie kann eine gewöhnliche unspezifische oder eine spezifische Entzündung sein. Alle diese Formen sind nicht prinzipiell, sondern nur quantitativ verschieden, wobei sich die allergische Entzündung durch die Schnelligkeit und Heftigkeit ihres Ablaufs auszeichnet, wenigstens in ihrer wichtigsten hyperergischen Abart, zu der auch die „seröse Entzündung“ (RÖSSLE) nahe Beziehungen hat. Aber auch die sog. spezifische Entzündung („spezifische Granulationsgeschwülste“ der älteren Nomenklatur) unterscheidet sich nicht prinzipiell, sondern nur durch die Ausmaße des regenerativen Zellwachstums von der unspezifischen.

In dieser Auffassung der Entzündungsarten folgen wir RÖSSLE, da sie sich für die Infektionslehre als überaus fruchtbar erweist. RÖSSLE [1] sagt: „Die allergische Natur von Krankheiten wird in erster Linie von zweierlei Erscheinungen gekennzeichnet: 1. durch die Erzeugung von Antikörpern gegen das Allergen (humorale Allergie) und 2. durch das Auftreten besonders gearteter Entzündungsformen, wobei der Heftigkeit der Anfangsstadien (hyperergische Entzündung) der auffällig chronische weitere Verlauf und die Neigung zu besonderen histologischen Entzündungsbildern (spezifische Entzündung und Granulome) gegenübersteht.“ — „Wo nun auch diese Art der hyperergischen Entzündung . . . ausgelöst wird, immer entsteht . . . eine qualitativ gewöhnliche und nur quantitativ ungewöhnliche Entzündung.“ „Die Reaktionsmöglichkeiten des gereiften Gewebes sind beschränkt, Spezifität der Reaktion gibt es überhaupt nicht, und das systematische experimentelle Studium der allergischen Entzündungen hat immer nur quantitative und zeitliche, aber keine qualitativen Eigentümlichkeiten ergeben. Spezifität gibt es nur hinsichtlich des auslösenden Agens. Spezifisch ist also an der Tuberkulose nicht das Granulom, sondern nur der Tuberkelbacillus.“

Der für die Infektionsprozesse wichtigste Teil des Mesenchyms ist das reticuloendotheliale System. Es reagiert bei allen stärker den Organismus beeinträchtigenden Infektionen und wird dabei zum Anlaß wichtigster klinischer Allgemeinsymptome der Infektion. Leber, Milz und Knochenmark einerseits, Lymphdrüsen mit Tonsillen andererseits sind die Hauptsitze des reticuloendothelialen Systems. Seine Aufgabe ist das Abfangen der Keime und Keimstoffe aus dem Blut und der Lymphe, wobei seine Zellen oft dem Untergang geweiht sind; weiterhin aber auch die Absonderung spezifischer Antikörper und unspezifischer Fermente. So halten sich also auch im reticuloendothelialen System von Anfang an Schaden und Nutzen die Waage.

Die mit der vermehrten Tätigkeit einhergehende Organvergrößerung zeigt sich am reticuloendothelialen System als wichtiges klinisches Symptom: bei lokalen Infektionen in der regionalen Lymphdrüenschwellung, bei der Allgemeininfektion in allen als Blutfilter dienenden Organen; neben Lymphdrüsen und Leber ist das besonders die Milz, und dadurch kommt es zu dem für die Allgemeininfektion so wichtigen *Symptom des Milztumors*, der von *infektiöser Leberschwellung* begleitet sein kann. Die *Anschwellung der Lymphdrüsen*, der Milz oder Leber kann zum führenden Symptom werden, wenn sich der Symbiont in ihnen ansiedelt, z. B. in den Lymphdrüsen bei der Drüsentuberkulose, der chronischen Lues, der Bubonenpest u. a., in der Milz besonders bei der Malaria, in der Leber bei der WEILSchen Krankheit oder dem Gelbfieber.

Eine besondere Stellung haben sowohl histologisch als auch funktionell und klinisch die Tonsillarorgane im Rachenring und in der Appendix. Ihre Funktion ist nicht vollständig geklärt, doch bezieht sich ihre Filterleistung wahrscheinlich sowohl auf Lymphe und Blut, als auch auf den Inhalt der Hohlräume, in denen sie stehen, Rachen bzw. Darm. Entsprechend tritt ihre klinische Veränderung sowohl als lokaler, vorwiegend durch exogene Infektion entstandener Prozeß im Sinne eines führenden Symptoms auf (*Tonsillitis*, *Angina bzw. Appendicitis*), wie auch als Ausdruck und Symptom der Allgemeininfektion (symptomatische oder Ausscheidungsangina z. B. bei Lues und vielen anderen Infektionskrankheiten, Appendixreizung bei vielen Infektions-

krankheiten, besonders bei der kindlichen Pneumonie). Die Tonsillarorgane verlieren mit zunehmendem Lebensalter als Ansiedlungsort von Infektionen an Bedeutung, was nach dem biogenetischen Grundgesetz einen weiteren Hinweis darauf gibt, daß es sich um in phylogenetischer Rückbildung befindliche Organe handelt.

Während Leber, Milz und Lymphknoten durch weite Capillaren mit geringer Strömungsgeschwindigkeit für ihre Aufgabe besonders gut ausgerüstet sind, beteiligt sich an ihr das Capillarsystem der Unterhaut, ein weiterer Träger reichlichen, zum reticuloendothelialen System gehörenden Gewebes, erst unter bestimmten Umständen, die klinisch kenntlich sind an einer Hyperämie bzw. Rötung; und diese führt unter Beteiligung entzündlicher Vorgänge zu den verschiedenen *Exanthenen*. Ein solches kann prinzipiell bei jeder Infektionskrankheit vorkommen. Auch ohne Ansiedlung von Keimen kann es bei lokalen Infektionen wie auch bei Serumkrankheit und Arzneimittelschädigung zu Exanthenen kommen. Als führendes Symptom enthält es bei den eigentlichen Exanthemkrankheiten den lebenden Erreger selbst. In den meisten Exanthenen ist der Infektionsstoff heute nachgewiesen, sowohl Bakterien (z. B. in den Typhusroseolen) als auch Vira. Manche tuberkulösen (Lupus) und spätluischen Exantheme enthalten die Keime nur in kleinsten Mengen; bei ihnen ist das Hautorgan überwiegend durch die Aufgabe der Bildung von Antikörpern und Fermenten alteriert (Eisophylaxie, HOFFMANN). Sie stehen also gewissermaßen zwischen dem Serumexanthem als Typus einer Hautreaktion ohne Ansiedlung eines Infektionsstoffes und den Typhusroseolen als Typus eines durch multiple Bakterienembolie entstandenen Exanthems. — Nach allem ist auch das Exanthem teils Ausdruck einer Schädigung, teils einer Heilmaßnahme, und seine Entstehung kann nicht nur stofflich-toxisch erklärt werden. Über das Zustandekommen der einzelnen charakteristischen Exanthemformen können wir heute noch nichts aussagen.

Das Knochenmark ist beim Erwachsenen die Bildungsstätte der weißen Blutzellen. Seine Funktionsänderung tritt daher klinisch-symptomatologisch als die besonders bei Allgemeininfektionen diagnostisch so wichtige Veränderung der *Leukocytenzahl* und des *Differentialblutbildes* in Erscheinung, bei lokaler Infektion als führendes Symptom in Form der *Eiterung*, einer lokalen Anhäufung der im Knochenmark gebildeten weißen Blutzellen. Zweifellos haben die Leukocyten der myeloischen Reihe in erster Linie die Aufgabe der Phagocytose, durch die sie geschädigt werden und zugrunde gehen; gleichzeitig machen sie aber auch für die Wiederherstellung wichtige Fermente frei, zeigen also auch gleichzeitig stofflich-toxisch faßbare Schädigung und regulatorische Heilbestrebung. Warum es bei den verschiedenen Infektionskrankheiten zu den charakteristischen Veränderungen des Blutbildes kommt, ist noch ziemlich unbekannt; allerdings soll die für den Typhus bezeichnende Leukopenie auch durch Einspritzung abgetöteter Typhusbacillen auslösbar sein, und die Eosinophilie beim Scharlach wird von manchen als Zeichen einer allergischen Komponente in seiner

Pathogenese gedeutet. Über Ansätze zur Erklärung ist man experimentell bisher jedoch nicht hinausgekommen, und auch die speziellen Funktionen der einzelnen Leukocytenformen sind noch zumeist ungeklärt.

Reticuloendotheliales System einschließlich Capillaren und das strömende Blut können als die vom Wirt am besten für die Wiederherstellung einer infektiösen Gleichgewichtsstörung spezialisierten Organe angesehen werden. Das ihnen entwicklungsgeschichtlich nahe verwandte Bindegewebe, das ebenfalls mesenchymaler Abkunft ist, reagiert aber auch meistens schon bald mit, indem es besonders an den Orten der lokalen Infektion mit der Bildung von „*Narben-gewebe*“ beginnt.

Manchmal greift die Entzündung noch über das eigentliche Mesenchym hinaus und bezieht die diesen entwicklungsgeschichtlich verwandten, auch vom Mesoderm abstammenden Gewebe mit ein, die serösen Häute in den Gelenken, Brust-, Bauchhöhle und Herzbeutel und die Nieren. Ihre Beteiligung ist allerdings bei denjenigen Infektionskrankheiten, für die die individuelle Empfänglichkeit nur wenig variiert, selten; sie ist vielmehr eine typische Erscheinung einer besonderen Disposition, einer Allergie. Man findet sie besonders beim Rheumatismus und im Überempfindlichkeitsstadium der Tuberkulose, die Nephritis außerdem auch als typische Nachkrankheit von Angina und Scharlach infolge einer dadurch entstandenen Allergie; ähnlich die Endocarditis rheumatica und die sog. infektiösen Rheumatoide der Gelenke nach Scharlach, Ruhr usw. In all diesen Fällen sind also gewissermaßen alle überhaupt zur entzündlichen Reaktion befähigten Gewebsarten in diese einbezogen, der überempfindliche Organismus reagiert mit dem gesamten ihm zur Verfügung stehenden mesenchymalen Apparat.

Das Zusammenspiel aller Mesenchymteile ergibt nun, verschieden abgestuft, die verschiedenen Formen der Entzündung: die einfache Eiterung, die hämorrhagische Entzündung oder Eiterung, die Ödem- und die Granulombildung, wobei jene besonders bei hyperergischer, diese bei den sog. spezifischen Entzündungen hervortritt.

Durch diese verschiedenen Phasen bzw. Grade der lokalen Entzündung sind auch die klinischen Bilder vieler Infektionskrankheiten gekennzeichnet, wir können sie unmittelbar für das führende Symptom verantwortlich machen. Kleinste entzündliche Herdbildungen werden klinisch als solche allerdings nur dann manifest, wenn sie hochempfindliche Gewebsteile, wie etwa das Gehirn, betreffen. So entstehen *lokalisierbare Symptome von seiten des Zentralnervensystems*, Lähmungen und andere Funktionsausfälle, wie man sie bei Encephalitis, Poliomyelitis oder auch Meningitis findet.

Die Eiterung, an der Blutbildungsapparat und Bindegewebe zugleich beteiligt sind, ist das Hauptsymptom vieler lokaler Infektionsprozesse, und zwar derjenigen mit den sog. Eitererregern, oder auch unter bestimmten Umständen mit manchen anderen Keimen: mit Typhus- und Tuberkelbacillen, und auch mit einigen höher organisierten Symbionten, z. B. Actinomycespilzen, Ruhramöben (Leberabszesse). — Die hämorrhagische Entzündung findet sich bei lokalen und

Allgemeininfektionen mit Keimen der verschiedensten Gruppen: bei Milzbrand als hämorrhagische Lymphadenitis, bei toxischer Diphtherie, bei Grippe-Pneumonie und -Encephalitis, im Pockenexanthem (sog. schwarze Blattern) und überhaupt als Ausdruck besonders heftiger Entzündung.

Die Ödembildung als eines der Frühstadien der Entzündung kann bei manchen gutartigen Infektionen das Bild beherrschen; so bei den einfachen Schleimhautkatarrhen (Schnupfen, einfacher Darmkatarrh, Pseudocroup). Sie kann sich an Schleimhäuten mit Exsudation vereinigen, und diese wird, wenn sie im Übermaß auftritt, sehr bedrohlich, so bei der Cholera, bei der das Blutserum fortgesetzt in Strömen in die Darmlichtung ergossen wird und bei der infolge dessen der Organismus einer inneren Austrocknung erliegen kann. Bei einigen Infektionskrankheiten ist das führende Symptom durch die Exsudation von Blutplasma auf Schleimhautoberflächen mit anschließender Fibrinbildung beherrscht; das ergibt das Bild der membranösen Entzündung, das bei Diphtherie und Ruhr im Vordergrund steht. — Die hyperergische Entzündung ist oft durch die Exsudatanhäufung in verschiedenen Körperhöhlen gekennzeichnet, so bei der croupösen Pneumonie in den Lungenalveolen (s. S. 88), bei tuberkulösen und rheumatischen Entzündungen der serösen Häute in den entsprechenden Körperhöhlen, Brust- und Bauchhöhle, Herzbeutel und Gelenken.

Während die bisher genannten Entzündungsformen sich durch die Geschwindigkeit ihres Ablaufs und ihre Heftigkeit klinisch meist deutlich bemerkbar machen, tun das nicht so sehr die langsamer verlaufenden spezifischen Entzündungen, die Granulome. Bei den akuten Infektionskrankheiten mit spezifischer Granulombildung wird diese meist nur der histologischen Untersuchung wahrnehmbar, so bei der rheumatischen Polyarthrit, dem Typhus, der BANGSchen Krankheit und der Tularämie. Nur bei den chronischen Infektionskrankheiten, besonders Tuberkulose und Lues, wird sie klinisch manifest, wenn sie zur Zerstörung größerer Gewebsbezirke führt.

b) Pathologisch-physiologische Grundlagen der Symptomatologie der Infektionskrankheiten (die sog. unspezifischen Funktionen des Wirts bei der Gleichgewichtsstörung).

Ein zweckmäßiges Ineinandergreifen der physiologischen Regulationen während einer Gleichgewichtsstörung ist für Verlauf und Ausgang einer Infektionskrankheit von ausschlaggebender Bedeutung, und der Arzt muß diesen Regulationen daher seine besondere Aufmerksamkeit widmen. Ähnlich wie die verschiedenen Entzündungsarten kommt jede einzelne ebenso auch bei den verschiedensten nichtinfektiösen Krankheitszuständen vor. Nur ihr gleichzeitiges Auftreten, ihre Koppelung, gibt ihnen die Bedeutung der typischen Infektionssymptome.

Man hat diese Funktionen als unspezifische Abwehrmaßnahmen gedeutet und daher in ihnen die Grundlagen der sog. unspezifischen Infektionsresistenz gesehen. Hier sei jedoch gleich erwähnt, daß die Berechtigung der Bezeichnung „unspezifisch“ umstritten ist, und daß DOERR [2] einen Hauptteil dieser „Abwehrfunktionen“, die angeborene Resistenz, für spezifisch erklärt, da sie artbeständig sei

und durch die Generationen hindurch festgehalten werde, da sie sich weiterhin innerhalb der Art auf bestimmte Organe oder Organsysteme und auf einzelne Lebensalter beschränken könne. Eine derartige Erweiterung des Spezifitätsbegriffs führt jedoch, wie GOTTSTEIN ausführt, letzten Endes dazu, daß Spezifität nichts anderes mehr bedeutet als die „Artspezifität von Großwirt und Kleingast ohne weitere Verbundenheit“ der beiden untereinander, also gewissermaßen eine Selbstverständlichkeit (vgl. S. 34). Über den Begriff des „Spezifischen“ siehe im übrigen unten!

Ähnlich wie bei der Entzündung ist auch hier viel darüber gestritten worden, ob die Veränderungen der physiologischen Funktionen im Verlauf einer Infektionskrankheit für den Menschen eine schädliche oder nützliche Bedeutung haben. Dies wurde besonders beim Fieber viel erörtert (Heilfieber!). Für die Nützlichkeit des Fiebers wurde hauptsächlich die experimentelle Feststellung geltend gemacht, daß Temperaturen über 40° auf viele Bakterien schon in vitro hemmend einwirken, und daß alle Temperaturerhöhungen die zur Abtötung der Bakterien führenden Funktionen, besonders die Antikörperbildung, anregen müßten. Wie auch GRAFE ausführt, hat diese Frage in neuerer Zeit „kein aktuelles Interesse“ mehr, denn auch ein Symptom wie das Fieber läßt sich nicht losgelöst, sondern nur im Rahmen des Ganzen betrachten.

Eng mit der Frage „Nützlich oder schädlich?“ verwandt ist eine andere, die in bezug auf die Veränderungen am Stoffwechsel, Kreislauf, Atmung, an Darm- und Drüsenfunktionen im Verlauf von Infektionskrankheiten immer wiederkehrte: Sind sie Folge einer zentralen oder auch peripheren Giftwirkung, also reine Betriebsstörungen, oder sind sie regulatorische Maßnahmen des Organismus zwecks Wiederherstellung des Gleichgewichts? Der pathologisch-physiologischen Forschung wurde meist die Vorstellung der reinen Betriebsstörung durch toxisch wirkende Substanzen zugrunde gelegt. Insbesondere hat hierbei das Histamin eine große Rolle gespielt, das als körpereigenes toxisches Eiweißspaltprodukt nachgewiesen wurde und Vergiftungserscheinungen auslöst, die an die Zustände bei manchen Infektionen, besonders aber beim anaphylaktischen Shock, stark erinnern: Kreislaufkollaps, urtikarielle Hautreaktionen, leukotaktische Wirkung, Leberschädigung. Man hat daher im Histamin den „anaphylaktischen Stoff“ sehen wollen; es kommt jedoch, auch im Shock, nur in viel zu kleinen Mengen im Organismus vor und wird dort auch zu rasch abgebaut. Neuerdings haben EPPINGER und Mitarbeiter aus Eiter, verdorbenem Fleisch und aus Bakterienkulturen durch Extraktion Stoffe gewonnen, die ähnliche Erscheinungen, aber nach einer mehrstündigen Latenzzeit, auch bei oraler Verabreichung erzeugen. Es handelt sich besonders um Allylamin und Allylformiat. Sie sahen davon im Tierversuch neben den Zeichen der Erschlaffung Bluteindickung, später Hämolyse, Temperatursturz, erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände, Albuminurie, schwere Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut und besonders des Leberparenchyms, oft mit Ikterus. Sie fanden dabei die Zeichen der serösen Entzündung, die sonst für die allergischen Reaktionen charakteristisch ist. Auch am Endokard entstanden Veränderungen, die an eine verruköse Endokarditis erinnerten. Sie bringen diese Beobachtungen

mit der Entstehung der Allgemeinsymptome der Infektionskrankheiten in Zusammenhang, und sicher liegt hierin eine Erklärung für deren Entstehung. Wie aber die gleich zu besprechenden pyrogenen Stoffe das Fieber bei Infektionskrankheiten nur zu einem gewissen Teil zu erklären vermögen, so handelt es sich, wie übrigens auch EPPINGER betont, sicher auch bei diesen Stoffen nur um einen Teilfaktor für die Entstehung der Infektionssymptome. Die Vielfalt derselben, ihre gesetzmäßige Dauer und Abheilung läßt sich nicht rein stofflich erklären, und daher werden heute auch die pathologisch-physiologischen Störungen während einer Infektionskrankheit wieder mehr unter dem Blickpunkt der endogen-regulatorischen Heilmaßnahmen betrachtet.

Die Störungen der Allgemeingefühle: Prostration, Müdigkeit, Verstimmung, Störungen des Schlafrhythmus und des Sensoriums überhaupt, wie sie für die Infektionskrankheiten in verschiedenster Intensität und Mischung dieser einzelnen psychischen Funktionen so charakteristisch sind, sind experimentell-physiologisch ebenso schwer zu erfassen wie die Regulation dieser von der Oberflächen- in die Tiefenperson, vom Bewußtsein ins Unbewußte übergreifenden Funktionen im gesunden Zustand. Der Versuch, diese Störungen als Vergiftung einzelner Hirnzentren durch bakterielle Toxine zu erklären, ist zweifellos zu primitiv, um ihrer regulatorischen Bedeutung gerecht zu werden. Kommen doch alle diese Symptome einzeln ganz unabhängig von Intoxikationen vor und fallen größtenteils in das Gebiet der endogen-rhythmischen Lebensäußerungen. Außerdem sind sie nur zum kleinen Teil Funktionen des Zentralnervensystems, mindestens ebensowohl von der Tonuslage des autonom-vegetativen Nervensystems abhängig, oder „Organgefühle“, die überhaupt nicht streng lokalisierbar sind. Oft ist auch ihre Bedeutung als zweckmäßige Schonungsmaßnahme dem Arzt unmittelbar greifbar.

Besser als die ins Psychophysische hineingreifenden Allgemeingefühle lassen sich die Stoffwechsellerscheinungen experimentell-physiologisch erfassen, so besonders die für die Infektionslehre wichtigste, das Fieber. Man versteht heute allgemein darunter eine gesteigerte Erregung und Erregbarkeit, sowie einen erhöhten Tonus der im Zwischenhirn gelegenen Wärmezentren (H. H. MEYER, KREHL). Es steht fest, daß von hier aus die wärmebildenden und -abgebenden Apparate nervös reguliert werden. Die Frage, wie es zur Erregung bzw. Lähmung des Fieberzentrums kommt, bildete den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die einfachste Vorstellung, daß etwa die im Blute kreisenden Erreger selbst das Zentrum schädigen könnten, mußte rasch anderen Vorstellungen weichen. Es konnte festgestellt werden, daß eine große Menge verschiedenster Stoffe, besonders Eiweißspaltprodukte, pyrogen wirken können. Ob sie aber bei Infektionskrankheiten für das Fieber verantwortlich gemacht werden können, oder gar, welche ganz bestimmten Stoffe das sein sollen, ist nicht geklärt. Pyrogene Substanzen lassen sich sowohl aus bakteriellem wie aus menschlichem Eiweiß darstellen; beiden mag infolge der Bakteriolyse und des Zerfalls körpereigenen Eiweißes bei den Infektionskrankheiten eine Bedeutung zukommen.

Daß diejenige der bakteriellen Zerfallsstoffe nicht groß ist, darf daraus geschlossen werden, daß das Fieber auch bei den nichtbakteriellen Viruskrankheiten sehr hoch sein kann, wo doch nur ganz geringe, kaum wägbare Mengen von Zerfallsprodukten des Infektionsstoffes frei werden. Aber auch die Annahme, daß das Fieber durch den Zerfall körpereigener Substanzen hervorgerufen sei, gibt zum mindesten keine Erklärung für die verschiedenen Fiebertypen (Continua, Re- und Intermittens) oder für eine so merkwürdige Erscheinung wie das 7 Tage anhaltende Fieber des Pneumonikers. Hierbei sind sicher endogen bedingte Empfindlichkeitschwankungen des Fieberzentrums im Spiel, die durch die Annahme einer Eiweißvergiftung nicht erklärbar sind. Man weiß zudem, daß nach Hypophysenextirpation Fieberunfähigkeit auch gegenüber pyrogenen Substanzen besteht.

Die Biologie steht heute erst im Anfang der experimentellen Erforschung der Symbioseprobleme. Nehmen wir eine Tatsache, wie diejenige, daß der Paratyphus-B-Bacillus Schottmüller ein typhöses, lange fieberhaftes, dagegen der ihm nahe verwandte Bacillus Breslau ein enteritisches Krankheitsbild mit nur kurzem Fieber macht, so haben wir hierfür keine experimentelle Erklärung und können nur vermuten, daß es sich dabei um stammesgeschichtlich bedingte Funktionen der Symbiose von Mensch und Keim handelt.

Nur für die Entstehung des Schüttelfrostes haben wir gewisse experimentelle Erklärungen. Hier reguliert das Fieberzentrum plötzlich auf eine hohe Temperatur um, es kommt zu dem subjektiven Kältegefühl, die Wärmeabgabe wird auf ein Minimum reduziert, die Wärmebildung durch die mit dem Schütteln einhergehende Muskeltätigkeit hochgradig gesteigert. Infektiöse Schüttelfröste kommen dann vor, wenn Bakterien in größerer Menge plötzlich ins strömende Blut kommen; auf nichtinfektiöser Grundlage kann man sie z. B. durch intravenöse Milchinjektion hervorrufen. Bei Viruskrankheiten fehlen sie daher. Es handelt sich also wohl tatsächlich um die Folge eines plötzlichen Freiwerdens reichlicher pyrogenen Zerfallsstoffe. Warum freilich z. B. bei der croupösen Pneumonie die Keime ins Blut eindringen, ist damit nicht geklärt. Nur bei der Malaria kennen wir die Ursache des Schüttelfrostes: es ist der Zerfall der Erythrocyten infolge des Befalls durch Plasmodien, und dieser wieder ist unmittelbare Folge des Entwicklungszyclus des Mikrosymbionten; hier wird also der Zusammenhang von klinischem Symptom und biologischem Entwicklungsgesetz unmittelbar deutlich.

Auch bei der Sepsis wissen wir, wie die Keime vom Sepsisherd aus ins strömende Blut gelangen. SCHOTTMÜLLER hat festgestellt, daß zwischen dem Eindringen der Keime und dem Beginn des Schüttelfrostes gewöhnlich eine Zeit von 1—3 Stunden verstreicht. Er erklärt dies damit, daß erst im Gewebe eine Aufspaltung des artfremden Eiweißes erfolgen müsse. Demgegenüber weist GRAFE darauf hin, daß nicht der Höhepunkt der Temperatur, sondern der Beginn der Steigerung ins Auge gefaßt werden müsse, und dieser setze sofort ein. Er ist daher der Ansicht, daß die Keime unmittelbar durch physikalisch-chemische Beeinflussung des Wärmezentrums den Schüttelfrost einleiten.

GRAFES Schüler STRIECK und WILSON stellten in Parallele dazu fest, daß sich in der Inkubationszeit von Infektionskrankheiten Stoffwechselsteigerungen,

besonders des Eiweißes, schon vor Beginn des Fiebers nachweisen lassen und beziehen dies darauf, daß die Konzentration der pyrogenen Stoffe zur Auslösung des Fiebers eine höhere Schwelle erreichen müsse, die vielleicht auch von individuellen Schwankungen abhängt. GRAFE glaubt, daß sich so die individuellen Verschiedenheiten der Inkubationszeit erklären lassen könnten. Wenn für den Schüttelfrost die reine Vergiftung eine befriedigende Erklärung abgibt, so ist es wohl kaum möglich, die biologische Gesetzmäßigkeit der Inkubation (s. S. 41) so zu erklären.

Gewissermaßen die Umkehr des Schüttelfrostes ist die kritische Entfieberung, kurz die Krise. Die Tonusänderung des Wärmezentrums erfolgt dabei ebenso sprunghaft wie beim Schüttelfrost und führt klinisch zu starken Schweißausbrüchen. Eine lytische Entfieberung könnte auf die langsame Ausschwemmung pyrogenen Substanzen bezogen werden, die kritische muß einer endogenen Regulation entspringen. BÜRGER vermutet dabei eine plötzliche Desensibilisierung des Wärmezentrums.

Am Stoffwechsel treten bei Infektionskrankheiten, teils gemeinsam mit Fieber, teils ohne solches, vielfältige Veränderungen auf. Für alle gilt, daß sie einzeln auch bei nichtinfektiösen Prozessen bekannt sind und daher nicht notwendigerweise bakteriotoxisch entstehen müssen.

Der Grundumsatz ist gewöhnlich gesteigert, und darin liegt ein Grund für die oft rasche *Gewichtsabnahme*. Bei Fiebernden geht diese Grundumsatzsteigerung großenteils auf Rechnung der vermehrten Wärmebildung, die um 20—60% gegenüber der Norm gesteigert sein kann.

Der Eiweißstoffwechsel ist teils durch zentrale Reizung, teils peripher durch vermehrten Eiweißzerfall gesteigert. Für die Inkubationszeit ist im allgemeinen eine *Hypoproteinämie* bezeichnend, welche zur Zeit der Acme von einer ausgesprochenen *Hyperproteinämie* abgelöst wird. Als Ausdruck des vermehrten Umsatzes sehen wir klinisch die Anreicherung von Endprodukten in Blut und Harn: *Reststickstoff-erhöhung*, vermehrte Harnstoff- und Harnsäureausscheidung im Harn, leicht kenntlich am reichlichen *Ziegelmehlsediment* des Fiebernden. Ein ebenfalls dem Eiweißzerfall entstammendes Endprodukt gibt im Harn die diagnostisch wertvolle *Diazoreaktion*. Warum sie nur bei manchen Infektionskrankheiten, besonders Typhus, Fleckfieber, Masern und Phthise, positiv ist, bei anderen jedoch trotz gesteigerten Eiweißzerfalls negativ, ist ungeklärt.

Neben dem Zerfall kommt im Eiweißstoffwechsel des Infektionskranken der Verschiebung der einzelnen Serumeiweißfraktionen gegeneinander erhöhte Bedeutung zu. Sie ist ein feiner Gradmesser für die klinischen Erscheinungen: meist findet eine Vermehrung der Globulinfraktion statt, d. h. eine Erhöhung des Globulin-Albuminquotienten. Da sich die spezifischen Antikörper fast ausschließlich in der Globulinfraktion finden, wird diese Erscheinung mit der Produktion derselben in Beziehung gebracht. BENNHOLD sowie KYLIN sehen das Bluteiweiß gewissermaßen als ein eigenes Organ an, mit der Aufgabe, Toxine und Abfallstoffe zu adsorbieren, wegzuführen und dadurch ihren Eintritt ins Gewebe zu verhindern.

Auch mit den zahlreichen unspezifischen Serumreaktionen, die für die Diagnostik der Infektionskrankheiten angegeben wurden, vor allem mit der *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit*, steht die Eiweißverschiebung in engem Zusammenhang.

Der vermehrte Fettabbau aus den vorhandenen Fettdepots, zusammen mit der Inanition und der Anreicherung saurer Substanzen, wie sie entzündliche Prozesse immer mit sich bringen, führt nicht selten bei Infektionskrankheiten zu einer Acidose, als deren Ausdruck *Aceton im Harn* auftreten kann.

Eine häufige Folge des Fiebers ist eine Kochsalzretention im Körper, deren Entstehung nicht restlos geklärt ist. Sie wird als oft fast völliger *Chlormangel im Harn* nachweisbar und tritt besonders bei Pneumonie, exsudativer Pleuritis u. a. auf, wo die Anschoppung im Brustkorb sicherlich reichlich Kochsalz aufnimmt. Sie wird jedoch auch bei Typhus, Recurrens, Masern und Scharlach beobachtet. Sie geht mit einer Wasserretention einher.

Die durch diese Retention und die vermehrte Schweißabsonderung bedingte Harneindickung und der gleichzeitig gesteigerte Blutzerfall führen zur Anreicherung von Gallenfarbstoffen in Blut und Harn, kenntlich an der bei Fieber häufig positiven *Urobilin- und Urobilinogenprobe*. Dabei kann eine Leberschädigung beteiligt sein.

Leichte Schädigung des Nierenparenchyms, die man auch pathologisch-anatomisch an einer trüben Schwellung der Nieren (toxische Nephrose) nachweisen kann, führt zu der meist leichten sog. *febrilen Albuminurie*.

Mit der Verminderung und Ansäuerung des Speichels bei Infektionskrankheiten, außerdem mit Veränderungen der Mundatmung und der Mundflora hängt das wichtige Symptom des *Zungenbelags* zusammen. Warum es freilich zu typischen Formen desselben kommt (Typhus-, Scharlach- usw. Zunge), ist damit nicht erklärt.

Die Salzsäureproduktion des Magens geht bei Infektionskrankheiten teilweise oder ganz zurück. Auch die resorptive Kraft des Magens läßt nach. Speichel- und Magensaftmangel sind eine wichtige Ursache der *Inappetenz* und damit Teilbedingung des *Kräfteverfalls*. Die Calorienaufnahme des Fiebernden kann auf ein Drittel des Tagesbedarfs und weniger heruntergehen.

Die motorischen Funktionen des Magen-Darmkanals werden weniger stark gestört. Jedoch ist ihre Verminderung, klinisch *Obstipation*, ein ebenso häufiges Symptom, z. B. bei Pneumonie, wie die Vermehrung, klinisch *Durchfälle*, auch wenn die pathologische Symbiose nicht, wie bei den spezifischen Darminfektionen, im Darm selbst lokalisiert ist. Besonders bei der Sepsis treten oft symptomatische Durchfälle auf.

Die wichtigsten Erscheinungen am Kreislauf bei Infektionskrankheiten mit und ohne Fieber sind *Tachykardie und Blutdrucksenkung*. Im Mittel ist der Puls je ein Grad Temperatursteigerung um 8 Schläge in der Minute beschleunigt. Worauf die von dieser Regel abweichende Bradykardie bei Typhus, Grippe u. a. beruht, ist unbekannt. Da die

gewöhnlich erfolgende Beschleunigung auf Kosten der Dauer der Diastole geht, ist meist eine Herabsetzung der Herzleistung und damit auch eine schlechtere Ernährung des Herzmuskels selbst unvermeidlich, auch ohne daß es in ihm zu Entzündungen zu kommen braucht. So wird auch die Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit und das Absinken des Blutdrucks verständlich. Für dieses ist außerdem das Nachlassen des Tonus der peripheren Gefäße verantwortlich. Ein klinischer Ausdruck davon ist die bei Infektionskrankheiten oft beobachtete *Dikrotie des Pulses*. Im Malariaanfall kann auch ein Blutdruckanstieg erfolgen (BÜRGER), diesem kann sogar eine im Plethysmogramm nachweisbare Gefäßkontraktion schon um 1—2 Stunden vorangehen (MARAGLIANI). Am Tonusabfall der Gefäße ist auch eine Störung der Nebennierenfunktion beteiligt. Dieser führt schließlich zum *Kollaps*, einer bei Infektionskrankheiten stets zu fürchtenden Komplikation.

Die Steigerung des Umsatzes ruft eine Beschleunigung der Atmung hervor, an der auch Acidose und direkte Reizung des Atemzentrums ursächlich beteiligt sein mögen. Die Atemfrequenz steigt bei den mit Lungenerscheinungen einhergehenden Infektionskrankheiten infolge mechanischer Behinderung besonders stark an. In Endzuständen kann es zu Ateminsuffizienz infolge Lähmung des Atemzentrums kommen.

Alle bis hierher besprochenen Funktionen des Wirtsorganismus stehen in unmittelbarer Beziehung zu der Symptomatologie der Infektionskrankheiten. Nun verläuft aber ein und dieselbe Infektionskrankheit, auch unter der Voraussetzung gleicher Infektionsart und -dosis, von Fall zu Fall verschieden schwer, d. h. die einzelnen Symptome bzw. Wirtsfunktionen sind verschieden stark ausgeprägt. Mit der Erklärung dieser Tatsache kommt man auf das Gebiet der individuellen Konstitution und Disposition bzw. von deren Einfluß auf den Verlauf der Infektionskrankheit. Das Wissen um die konstitutionellen Faktoren ist in den letzten Jahren in dauerndem Wachstum begriffen. Hier können nur einige Hauptgesichtspunkte erwähnt werden.

Vom Ausbau der Lehre von der inneren Sekretion hat auch die Konstitutionslehre großen Nutzen gezogen. Da die im vorausgehenden genannten Teilfunktionen, Stoffwechsel, Kreislauf, Blutbild usw., der innersekretorischen Regulation unterliegen, so ist ein starker Einfluß derselben auf die Infektionsresistenz selbstverständlich. Zur Erforschung desselben gibt es zwei Wege, einmal das Studium der Wirkung der einzelnen Hormone auf den Ablauf von Infektionsprozessen, zweitens die Beobachtung des Verlaufs von Infektionskrankheiten bei den verschiedenen endokrinen Krankheiten, die als Extreme von Konstitutionstypen aufgefaßt werden können. Für die Klinik ist nicht so sehr die unmittelbare Einwirkung eines Hormonüberschusses oder -mangels auf die Infektionsresistenz, als diejenige der durch das Hormon veranlaßten konstitutionellen Störung, z. B. Fettsucht, innersekretorische Kreislaufstörungen usw., von Bedeutung. In der folgenden Tabelle nach HÖRING [2] sei hier eine Zusammenfassung gegeben.

Übersicht über die Infektionsresistenz bei endokrinen Krankheiten.

Sexualdrüsen:	Pubertät, Menses, Gravidität	vermindert
	Kastration, Greisenalter	vermehrt
Schilddrüse:	BASEDOWsche Krankheit	vermehrt
	Myxödem und verwandte Zustände . . .	vermindert
Epithelkörperchen:	Tetanie	vermindert
	Ostitis fibrosa	unbekannt
(Thymus:	Status thymicolymphaticus	vermehrt)
Pankreas:	Diabetes mellitus	vermindert
	(Hyperinsulinismus	vermehrt?)
Nebennierenrinde:	ADDISONsche Krankheit	vermindert
	Interrenalismus	z. T. vermehrt*
Hypophyse:	Gesamtdrüse: SIMMONDSSche Krankheit . . .	vermehrt
	Vorderlappen: Dystrophia adiposogenitalis . .	vermehrt?
	Akromegalie ohne Diab. mell.	unbekannt
	mit Diab. mell.	vermindert
	Morb. Cushing ohne Diab. mell. . z. T.	vermehrt*
	mit Diab. mell. . z. T.	vermehrt*
	Hinterlappen: Diabetes insipidus	vermindert?

* Anfälligkeit der Haut zwar vermehrt, Resistenz im Krankheitsverlauf jedoch gut.

Im einzelnen kann auf die Umwege, über die ein Hormon auf die Infektionsresistenz von Einfluß wird, hier nicht eingegangen werden. Es sei nur erwähnt, daß bei manchen hypophysären Störungen (M. CUSHING) Fieberunfähigkeit, also ein ganz oder fast fieberfreier Verlauf auch schwerer Infektionszustände vorkommt, was sich durch die engen Beziehungen von Hypophyse und Zwischenhirn erklärt. Derartige Mängel der normalen Regulation können sich manchmal für den Träger günstig auswirken, indem sie eine zu starke und damit lebensgefährliche Reaktion des Organismus verhindern. Auf diese Weise kann es durch konstitutionelle Anomalien im Endergebnis zu einer Hebung der Infektionsresistenz kommen, und kombinierte Funktionsausfälle können einander aufheben oder sogar überkompensieren.

Außer den unspezifischen Funktionen werden höchstwahrscheinlich durch manche Hormone auch die spezifisch-serologischen Vorgänge beeinflusst.

Zu den konstitutionellen Unterschieden gehört auch die Verschiedenheit der Erkrankungsbereitschaft für manche Infektionskrankheiten in den einzelnen Lebensaltern. Soweit sie sich nicht durch erworbene Immunität oder durch die endokrine Umstellung erklärt, ist sie entwicklungsgeschichtlich bedingt: die Wiederholung der Phylogenese in der Ontogenese nach dem biogenetischen Grundgesetz dauert in manchen Einzelheiten über die Embryonalzeit hinaus, und so erklärt sich, daß das Kind, besonders der Säugling, auf manche Infektionen gewissermaßen atavistisch reagiert, indem bei ihm oft die sonst für den Menschen typischen entzündlichen Reaktionen ganz oder teilweise fehlen.

Dispositionelle Umwelteinflüsse gibt es in großer Menge. Erst ein kleiner Teil ist uns heute näher bekannt. Einer der wichtigsten ist die Ernährung, und hier besonders der Vitamingehalt der Nahrung. Von größter Wichtigkeit für die Infektionsresistenz ist vor allem das Vitamin C, nach dem bei allen Infektionsprozessen ein gesteigerter

Bedarf entsteht. Der Vitamin C-Stoffwechsel hat enge Beziehungen zur hormonalen Funktion der Nebennierenrinde, wo Vitamin C gespeichert wird. Es wirkt stabilisierend auf das Adrenalin. Die hohe Infektionsempfänglichkeit bei C-Avitaminosen (Skorbut) ist von jeher gefürchtet. Umgekehrt führen viele Infektionskrankheiten, besonders aber Diphtherie und Sepsis, zu schweren Veränderungen in den Nebennieren, und dadurch wird dann sekundär der Vitamin C-Stoffwechsel beeinträchtigt. — Wahrscheinlich kommt auch allen anderen Vitaminen, vor allem A und B₁, ein Einfluß auf die Infektionsresistenz zu, und die meisten Avitaminosen gehen mit einer Senkung der Infektionsresistenz einher.

Die bakteriologische Forschung hatte die zuvor besonders auch von PETTENKOFER eingeschlagene Forschungsrichtung, die sich den dispositionellen Faktoren zuwandte, in den Hintergrund gedrängt. Erst in neuester Zeit wird den Einflüssen von Klima, Boden und Wetter u. a. wieder mehr Aufmerksamkeit zugewandt. Hier kann nur auf das große einschlägige neuere Schrifttum, insbesondere DE RUDDER [1] u. a., hingewiesen werden, das hoffnungsvolle Ansätze zu neuen Erkenntnissen bietet.

c) Serologische Grundlagen der Symptomatologie der Infektionskrankheiten (die sog. spezifischen Funktionen des Wirts bei der Gleichgewichtsstörung).

Wie beschrieben, hatte man ursprünglich die geweblichen und die pathologisch-physiologischen Funktionen bei Infektionskrankheiten vorwiegend unter dem Gesichtspunkt der Betriebsstörung im Wirtsorganismus betrachtet und sieht erst in neuerer Zeit in ihnen mehr Heilmaßnahmen. Im Gegensatz dazu schrieb man den spezifisch-serologischen Funktionen, d. h. den experimentell nachweisbaren Antikörpern, von Anfang an die Hauptrolle in der Infektionsabwehr zu, unter der Annahme, daß die Infektionskrankheit einer Vergiftung mit Bakteriengiften gleichzusetzen sei. Dabei sollten die Antikörper die Entgiftung bewirken. Damit wurde ihre Bedeutung, wie sich heute mehr und mehr zeigt, weit überschätzt, denn die serologischen Antikörper sind nicht dazu imstande, die Heilungsvorgänge bei Infektionskrankheiten zu erklären.

Nur zwei zu den Infektionskrankheiten gezählte Krankheiten können einer Vergiftung gleichgesetzt werden, Botulismus und allenfalls der Tetanus (S. 56 u. 67); bei einigen anderen sind echte Bakteriengifte, Ektotoxine, am Krankheitsvorgang mehr oder weniger stark beteiligt, so bei den anaeroben Wundinfektionen, Diphtherie, Scharlach, in geringem Maße auch bei der croupösen Pneumonie und bei Ruhr (s. dort). Nur bei diesen Infektionskrankheiten kommt den antitoxischen Antikörpern, den echten Antitoxinen, eine Bedeutung für die Heilung zu, jedoch genügen sie allein bei den zuletztgenannten Infektionskrankheiten nicht zu einem Verständnis des Heilungsvorgangs. Bei allen anderen, also der überwiegenden Mehrzahl der Infektionskrankheiten, sind Giftwirkungen der Infektionsstoffe nicht in nennenswertem Maße im Spiele; hier handelt es sich vielmehr um lebendige Gleichgewichte

der Symbiose. Wohl wirken auch bei ihnen die Leibessubstanzen der Infektionsstoffe wie jedes artfremde Eiweiß antigen, und antibakterielle sog. antiinfektiöse Antikörper werden auch bei ihnen oft nachweisbar. Eine Bedeutung von solchen für die Heilung hat sich jedoch nie überzeugend nachweisen lassen. Sie sind vielmehr nur Ausdruck einer Schädigung des Wirts. In vitro verursachen sie wohl eine Hemmung des Bakterienwachstums, jedoch meist nur in so hohen Konzentrationen, wie sie unter natürlichen Umständen im Wirt nie erreicht werden. Dieser hat vielmehr das deutliche Bestreben, sich ihrer baldmöglichst zu entledigen, und so verschwinden sie bei der Ausheilung sehr bald aus dem Blut. Die oft auf sie bezogene Immunität überdauert jedoch ihre Anwesenheit um lange Zeit und ist auch meist schon vor ihrem Auftreten erreicht. Ihre Anwesenheit ist also keinesfalls Vorbedingung für die Immunität. Ihre Bedeutung ist vielmehr ebensowenig bekannt wie diejenige vieler anderer serologischer Phänomene, der Art- und Organspezifitäten, der Blutgruppen u. a. Auch alle diese dienen nicht irgendeiner „Abwehr“.

Ebenso wie experimentelle Antikörperbildung in stärkerem Maße nur durch parenterale, nicht oder nur schwer durch percutane oder perorale Verabreichung des Antigens zu erreichen ist, erscheinen antibakterielle Antikörper im Serum in höherer Konzentration nur, wenn eine Allgemeininfektion vorliegt, z. B. beim Typhus, und nur gering bei lokalen Infektionen, z. B. bei Ruhr.

Um die Immunität des Menschen gegenüber einem Infektionsstoff einem Verständnis näherzubringen, ist es notwendig, nicht nur die spezifischen, sondern alle die besprochenen Teilfunktionen des Wirts zusammen zu berücksichtigen. Die Besprechung der Immunität erfolgt daher in einem besonderen späteren Abschnitt (S. 36).

Das Verständnis für die Pathogenese und die klinische Symptomatologie der Infektionskrankheiten wird durch die Kenntnis der serologischen Veränderungen nicht wesentlich gefördert. Einen Einfluß auf die Krankheit sehen wir am Kranken nur, wo die künstliche Zufuhr von gegen echte Ektotoxine gerichteten Antikörpern rasche Entfieberung, Besserung des Kreislaufs usw. bewirkt, was manchmal bei der Serumbehandlung, besonders bei Diphtherie und Scharlach, beobachtet wird.

Mit Hilfe der bakteriologisch-serologischen Laboratoriumsmethoden freilich werden die Antikörper im Blut des Patienten zu einem der wichtigsten diagnostischen Hilfsmittel, dessen Besitz wir den großen Entdeckungen der bakteriologischen Epoche verdanken. Nicht auf dem Gebiet der Pathogenese, sondern der praktischen Diagnostik liegt daher ihre überragende Bedeutung. Für die Diagnostik sind gerade die pathogenetisch völlig belanglosen antibakteriellen Antikörper von größter Wichtigkeit. Sie werden in den meisten Fällen durch *Agglutination* oder *Komplementablenkung* nachgewiesen. Bei der Bewertung all dieser diagnostischen Reaktionen muß jedoch immer bedacht werden, daß ihr positiver Ausfall nur ein Symptom ist und daß ein Symptom unter vielen das Vorliegen einer bestimmten Infektionskrankheit nicht beweisen kann, d. h. die serologischen Reaktionen dürfen nur im Rahmen

der ganzen Symptomatologie für die Diagnose bewertet werden. Im einzelnen werden wir auf sie bei den einzelnen Krankheiten zu sprechen kommen.

Die Einengung des Begriffs der Spezifität (S. 21) mahnt auch beim Gebrauch des Ausdrucks „spezifische Reaktionen“ zur Vorsicht. Handelt es sich doch bei ihnen nur um chemische oder physikalisch-chemische Bindungen, wie sie auch sonst im Organismus vorkommen und wie sie dieser im Laufe seines Individualdaseins auch sonst erlernen kann, z. B. in Form der Gewöhnung an bestimmte Arzneimittel. Aus diesem Grunde greifen die spezifischen Antikörper auch vielfach auf chemisch (und biologisch) verwandte Antigene über, z. B. Typhus auf Paratyphus, Tuberkulose auf Lepra, während die Krankheitsimmunität nie übergreift (ausgenommen bei den Viruskrankheiten, vgl. S. 122ff.).

Es sei hier nochmals betont, daß die serologischen Reaktionen nicht für Infektionskrankheiten charakteristische Symptome sind. Wie alle Symptome der Infektionskrankheiten einzeln auch bei nichtinfektiösen Erkrankungen bekannt sind, so auch diese: die der Agglutination ähnliche Präzipitation von Giften, z. B. Schlangengift, und von artfremdem Eiweiß überhaupt, die Komplementbindung gegenüber Antigenen und Allergenen der verschiedensten nichtinfektiösen Herkunft. So sind also die „spezifischen“ Reaktionen keineswegs typisch für Infektionskrankheiten; typisch ist vielmehr nur die Koppelung dieses Symptoms mit den anderen Symptomen der Infektionskrankheiten, wie sie im folgenden Abschnitt besprochen wird.

d) Die Koppelung der Teilfunktionen des Wirts.

Die in den vorausgehenden Abschnitten behandelten Teilfunktionen des Wirtsorganismus bei seinem Bestreben zur Wiedererreichung einer ausgeglichenen Symbiose sind im einzelnen, wie bereits betont, nicht charakteristisch für Infektionskrankheiten. Da nun aber im Verlauf einer solchen alle diese Teilfunktionen in für die betreffende Krankheit jeweils charakteristischer Art neben- und nacheinander in Tätigkeit gesetzt werden, so äußert sich diese ihre Koppelung bei der durch die Klinik aufgezwungenen ganzheitlichen Betrachtung des Menschen in charakteristischen Gesamterscheinungen am Kranken, die den Ärzten schon lange vor der Erforschung der Infektionsstoffe und vor der genauen Kenntnis der Teilfunktionen des Menschen auffielen und daher schon früh feste klinische Begriffe wurden. Es sind das:

1. die Konstanz der Infektionskrankheiten,
2. die Spezifität der Infektionsstoffe,
3. die Krankheitsimmunität und
4. die Stadienbildung im Verlauf der Infektionskrankheiten.

Die bakteriologische Epoche hat diese klinischen Begriffe in ihrem Sinne umgedeutet, und dadurch sind viele Mißverständnisse entstanden, von denen wir uns heute erst langsam wieder frei machen.

α) Die Konstanz der Infektionskrankheiten.

Dieser klinische Begriff ist älter als die Hypothese von der Konstanz der Erreger. Seine Anfänge reichen bis über SYDENHAMS Zeit (1661) hinaus (RICHTER). Zu Beginn des 19. Jahrhunderts, besonders bei HENLE, steht er schon fest. Er wollte zunächst nur die klinische Beob-

achtung kennzeichnen, daß der Verlauf einer Infektionskrankheit sich von Mensch zu Mensch ähnelt, eine Tatsache, die erst die Wiedererkennung der betreffenden Infektionskrankheit ermöglicht. — Später war man geneigt, die Ursache für diese Konstanz der Symptomatologie in der Konstanz der Erreger zu suchen, oder aber man sah umgekehrt in der Konstanz der Infektionskrankheiten einen Beweis für die Konstanz der Erreger. Dabei handelt es sich jedoch um Trugschlüsse, die einer Überwertung des Kausalzusammenhangs entspringen.

Dem Menschen stehen als Wirt nur eine beschränkte Anzahl von Reaktionsmöglichkeiten zur Verfügung, die von ihm im Laufe der Stammesgeschichte entwickelt worden sind und die nun jedesmal in Tätigkeit gesetzt werden, wenn Anlaß dazu besteht. Sein Körperbau führt zunächst dazu, daß die Störung der ausgeglichenen Symbiose durch bestimmte Infektionsstoffe immer wieder von bestimmten Stellen ausgeht, d. h. daß die Eintrittspforte für die verschiedenen Infektionen ziemlich konstant ist: dazu sind besonders die schon normalerweise besiedelten Körperhöhlen vorbestimmt, und Keime, die den hier lebenden normalen Symbionten verwandt sind, finden hier ihre Eintrittspforten, die Strepto- und Pneumokokken in Mundhöhle und Luftwegen, die Keime der Typhus-Ruhrgruppe im Darm, wo das ihnen nahe verwandte *Bacterium coli* haust. Hier liegen also vor allem die Eintrittspforten für die nur von Mensch zu Mensch übertragbaren Infektionskrankheiten. In den meisten anderen Fällen kommt es zur Ansiedlung von Keimen erst auf Grund vorausgegangener Gewebsverletzungen, seien sie nun grob mechanischer Natur (Wundinfektionen), oder Stich- oder Bißverletzung (Malaria, Lyssa usw.), oder es dienen die tieferen Luftwege als Eintrittspforte, die begreiflicherweise einen *Locus minoris resistentiae* darstellen (Tröpfcheninfektion). Jedenfalls entspricht jeder Symbiosestörung auf Grund der gegebenen räumlich-anatomischen Verhältnisse ein bestimmt lokalisierter und typischer Beginn.

Ist es nun zur Störung gekommen, so mobilisiert der Wirt von den ihm zur Verfügung stehenden, in der Phylogenese entwickelten Möglichkeiten die dem jeweiligen Zweck am besten angepaßten mit der ihm als biologischem System zur Verfügung stehenden sicheren Zielstrebigkeit. Und wie von ihm, so werden auch vom Keim die von diesem im Laufe seiner Phylogenese entwickelten Fähigkeiten zur Anpassung mobilisiert. Erst aus dem Zusammenwirken dieser beiden aber entsteht der typische Verlauf und damit die Konstanz der Infektionskrankheiten.

Das Ineinandergreifen der verschiedenen Teilfunktionen in jeweils bestimmter Reihenfolge und in von Krankheit zu Krankheit verschiedener, aber konstanter Intensität ergibt den typischen Verlauf. Während also die Infektionskrankheit konstant ist, ändert sich der Wirt morphologisch, pathologisch-physiologisch und serologisch, also in allen seinen symbiontischen Funktionen, gegenüber dem betreffenden Infektionsstoff. Vieles spricht dafür, daß auch der Keim eine solche Veränderung durchmacht, also ebensowenig konstant ist wie der Wirt, während die Konstanz der Infektionskrankheit davon unberührt bleibt.

Daß diese keineswegs nur vom Keim abhängt, sondern ausschließlich von der mit Beginn der Symbiose einsetzenden Wechselwirkung von Wirt und Gast, zeigt auch die Tatsache, daß der gleiche Keim bei artverschiedenen Wirten ganz verschiedene Krankheitsbilder auszulösen pflegt; so macht z. B. der Breslau-Bacillus beim Menschen eine einfache Enteritis, bei der Maus jedoch eine rasch tödliche Allgemeininfektion.

Innerhalb der Konstanz der Infektionskrankheiten sind zweierlei Schwankungen zu beobachten: einmal eine solche von Wirt zu Wirt in der Schwere des Krankheitsbildes, d. h. in der Intensität der einzelnen Symptome und der auftretenden Komplikationen — dabei handelt es sich um eine rein quantitative Schwankung, die im Prinzip an der Konstanz nichts ändert —, dann aber auch eine Schwankung in der Zeit, das ist der Wechsel des sog. Genius epidemicus, d. h. der klinischen Erscheinungsform einer Infektionskrankheit bei verschiedenen Epidemien. Dieser ist zum Teil durch eine fortschreitende phylogenetische Anpassung von Wirts- und Keimart (s. S. 10) erklärlich, zum anderen Teil dürften hier noch manche unbekanntere Faktoren beteiligt sein.

β) Die Spezifität der Infektionsstoffe.

Auch die Spezifität wurde bereits vor der Erforschung der Infektionsstoffe schon bald nach den ersten großen mikroskopischen Entdeckungen aus klinischen und epidemiologischen Erfahrungen gefolgert, wenn auch erst R. KOCH den experimentellen Beweis für sie erbringen konnte. Sie besagte ursprünglich nur, daß jeder Infektionskrankheit stets ein und derselbe Infektionsstoff zugehört (s. S. 4). Allerdings war die Klinik vor den bakteriologischen Entdeckungen noch nicht in der Lage, die Infektionskrankheiten so voneinander zu unterscheiden wie heute. Gibt es doch innerhalb der einzelnen Gruppen von Infektionskrankheiten mit gemeinsamem führendem Symptom große Ähnlichkeiten des klinischen Verlaufs, die die Differentialdiagnose erschweren, ja bei manchen Krankheiten, z. B. beim Typhus und Paratyphus abdominalis, überhaupt oft mit Sicherheit nur bakteriologisch-serologisch möglich sein lassen. So wurden manche vorher noch irrtümlich zusammengeworfene Infektionskrankheiten erst durch die Kenntnis von den Infektionsstoffen als ätiologische Einheiten voneinander abgegrenzt.

Auf dem Gebiet der Viruskrankheiten befinden wir uns heute noch gewissermaßen in den Schwierigkeiten der vorbakteriologischen Zeit, indem hier die Krankheitseinheiten und die Spezifität der Infektionsstoffe teilweise nicht übereinstimmen und mehrfache Überschneidungen stattfinden, z. B. beim Varicellen-Zoster-Problem.

So weit also hat die Spezifitätshypothese die Klinik der Infektionskrankheiten sehr gefördert. Während aber ursprünglich der Spezifität der Infektionsstoffe Bedeutung nur für die Übertragung der Infektionskrankheiten, nicht aber für ihren cyclischen Verlauf beigelegt wurde, hat sich unter dem Einfluß der Suche nach äußeren „Ursachen“ der Spezifitätsbegriff mit der Zeit immer mehr verschoben und ist ganz in den Vordergrund der Infektionslehre getreten, in der er allein nun auch die Pathogenese erklären können sollte. Durch die Spezifität der Reaktion des Makro- auf den Mikroorganismus wurden nicht nur die

pathologisch-anatomischen Erscheinungen bei Infektionskrankheiten, sondern auch die Immunität zu erklären versucht, wobei die Vorstellung des spezifischen Toxins im Keim und des Antitoxins als seines Widerparts im Menschen, also eine serologische Erscheinung, den Blick der Forscher fesselte. Die spezifischen Reaktionen sollten der Hauptfaktor der „Abwehr“, d. h. der Heilung sein. Man nahm dabei an, in der Spezifität der Reaktionen mit dem Keim eine prinzipiell neue Form unter den biologischen Funktionen des Menschen gefunden zu haben, die sich nur auf Infektionsprozesse beziehe.

Diese Annahme wurde zuerst durch die Entdeckung der Blutgruppen in Zweifel gezogen, die das Phänomen der Spezifität ganz unabhängig von Infektionsvorgängen, also nicht als „Abwehrwaffe“, zeigte. Viele andere ähnliche Beobachtungen gesellten sich hinzu. In neuerer Zeit wurde von verschiedenen Seiten betont, daß die serologische Spezifität keineswegs etwas biologisch Einzigartiges sei, sondern sich anderen wohlbekannten Naturerscheinungen unterordne. Zwei Entdeckungen führten hauptsächlich zu dieser Erkenntnis: einerseits ist es inzwischen gelungen, zu beweisen, daß die Spezifität mancher Bakteriengifte auf bestimmten chemischen Eigenschaften beruht, z. B. bei den Pneumokokken auf gewissen Polysacchariden (AVERY, LANDSTEINER u. a.); andererseits gelang die Erzeugung serologischer Antikörper gegen wohlbekannte synthetische Chemikalien, die nicht frei in der Natur vorkommen (Azofarbstoffe, teils in Verbindung mit Eiweiß, teils mit anderen kolloidalen Substanzen ohne Eiweiß, LANDSTEINER und JAKOBS u. a.). Es war damit bewiesen, daß es sich bei den spezifischen Antikörperreaktionen nicht um prinzipiell von chemischen oder chemisch-physikalischen Bindungen verschiedene Reaktionen des lebenden Organismus handelt, sondern nur um besonders komplizierte Vorgänge derselben Art, wie sie auch sonst, etwa aus der Stoffwechsellhre, bekannt sind. Es bleibt an ihnen nur noch die Tatsache „spezifisch“, daß der Mensch sich daran gewöhnt bzw. in seinem Leben erst lernt, die reagierenden Antikörper neu zu bilden. Diese Eigenschaft entspricht jedoch ebenfalls einer allgemeineren biologischen Fähigkeit, die den spezifischen Reaktionen keine Sonderstellung einräumt. So findet man diesen Vorgang z. B. auch bei der Gewöhnung an manche Arzneimittel. Mit diesen Entdeckungen wurde also die Annahme, daß alle spezifischen Antikörper dem Zweck der „Abwehr“ dienen sollten, hinfällig.

Viele Forscher, voran DÖRR als Bakteriologe und GOTTSTEIN als Epidemiologe, haben sich in jüngster Zeit mit dem Spezifitätsbegriff auseinandergesetzt (s. a. S. 34) und auf seine Problematik hingewiesen. Während ihn aber DOERR [3] als „den ruhenden Pol in der Erscheinungen Flucht“ bezeichnet, um den sich unser ganzes Wissen gruppiere, und dabei seine Gültigkeit auch auf die angeborene, bisher als unspezifisch bezeichnete Infektionsresistenz ausdehnt (S. 33), schränkt ihn GOTTSTEIN dahin ein, daß sich „nicht die Spezifität von Parasit und Krankheit, sondern nur diejenige von Wirt und Gast zur Deckung bringen lasse“, daß sie also nichts mit der Klinik der Infektionskrankheiten zu tun habe, sondern nur die Eigenschaft der Artbeständigkeit der

Lebewesen in der Generationenfolge zum Ausdruck bringe, also gewissermaßen eine Selbstverständlichkeit. Er weist besonders darauf hin, daß spezifische Reaktionen auch ohne vorangegangene Immunisierung vorkommen (Blutgruppen!), daß also Spezifität nicht notwendig einen Kausalzusammenhang von Antigenen und Antikörper beweist und sich also auch dadurch nicht von gewöhnlichen chemischen Bindungen unterscheidet.

Als pathologischer Anatom hat besonders RÖSSLE [1, 2] zur Spezifitätsfrage Stellung genommen und dabei ausgeführt, daß man die als spezifisch bezeichneten Gewebsveränderungen nur für graduell, nicht für prinzipiell verschieden von der gewöhnlichen Entzündung ansehen dürfe (s. S. 18 u. 39), daß sie also nur scheinbar „spezifisch“ sind.

Von klinischer Seite wurde auf die Tatsache hingewiesen, daß das Wesen der Infektionskrankheiten nicht in der Spezifität gesehen werden kann, da es mannigfache unspezifische Infektionskrankheiten gibt (HÖRING [3]). Das sind teils einmalige Ereignisse einer Symbiosestörung zwischen einem Wirt und einem bisher noch nicht an die Symbiose angepaßten Keim, dem gegenüber also auch keine spezifischen Krankheitsreaktionen entwickelt sind; als Erreger können dabei die verschiedensten „apathogenen“ Keime auftreten, und solche Vorgänge liegen sehr vielen sporadischen, als grippöse Infekte bezeichneten Zuständen zugrunde. Zum anderen Teil gibt es auch Fälle von Symbiosestörung mit normalen Symbionten, wo nur die Senkung der Resistenz des Wirts Krankheitsbedingung ist; hierbei sind „spezifische“ Krankheitssymptome phylogenetisch längst überwunden, da die normale Symbiose ja bereits auf einer höheren Stufe der Phylogenese steht, bei der es höchstens „unspezifische“ Reaktion auf die normalen Symbionten gibt. Eine Symbiosestörung mit normalen Symbionten ist ja gewissermaßen ein Atavismus. — Weiter verlaufen viele Infektionskrankheiten beim Säugling sehr symptomarm, da die spezifischen Reaktionsformen erst im späteren Alter erworben werden, d. h. der Säugling kann sich solchen spezifischen Infekten gegenüber ebenfalls atavistisch verhalten, und trotz der bestehenden Spezifität der Infektionsstoffe keine „spezifischen“ Symptome bekommen, sondern uncharakteristische oder überhaupt keine. So gibt es also auch klinisch gar nicht selten „unspezifische Infektionskrankheiten“.

Um den Begriff der Spezifität, der sich in der Infektionslehre zu so beherrschender Stellung emporgehoben hat, heute mit einem befriedigenden Inhalt zu füllen, ist es nach allem nötig, sich an seine historische Entwicklung zu erinnern. Er entstand aus praktisch-klinisch-epidemiologischen Bedürfnissen. So lehrt ZIEMSEN (s. S. 3), daß man die Spezifität daran erkenne, daß „die Übertragung desselben Ansteckungsstoffes immer nur dieselbe Krankheit erzeugt“, er sagt aber nicht, daß es der Ansteckungsstoff selbst sei, der die Krankheit mit ihren Symptomen mache; und darin eben liegt der Unterschied. Auf seine ursprüngliche Bedeutung eingeschränkt, ist der Spezifitätsbegriff auch heute noch ein vorzügliches Hilfsmittel für die ätiologische Betrachtung in der Praxis, z. B. für die Aufklärung von Seuchen und die hygienisch-bakteriologische Untersuchung der Umwelt des Kranken. Diese Be-

trachtung ist jedoch nicht die einzig mögliche: als strenge Arbeitshypothese für die pathogenetische Forschung hat sich der Spezifitätsbegriff in seiner im Zeitalter der Bakteriologie abgewandelten Bedeutung als irrig erwiesen. Erst nach seiner notwendigen Einschränkung „kann die Forschung, befreit von selbstgeschaffenen, nunmehr entbehrlich gewordenen Schranken unbehinderter neue Gebiete in Angriff nehmen“ (GOTTSTEIN).

γ) Die Krankheitsimmunität.

Auch der Begriff der Immunität ist viel älter als die Erkenntnis von der Art der Infektionsstoffe, besonders aber als das, was man heute allgemein unter der Immunitätslehre versteht. Er ist seit Jahrhunderten, ja man kann sagen Jahrtausenden, bei Kulturvölkern bekannt. Für seine Entstehung waren besonders die Erfahrungen über die Pocken und in Europa später über die JENNERSche Kuhpockenimpfung maßgebend. Die Immunitätslehre hat sich das Wort „Immunität“ später zu eigen gemacht, in dem Glauben, mit den spezifischen serologischen Erscheinungen den Schlüssel zur Krankheitsimmunität gefunden zu haben. Dies hat sich jedoch nur zu einem kleinen Teil bewahrheitet, und so unterliegen die Vorstellungen vom Wesen der Krankheitsimmunität heute wieder einem starken Wandel.

Klinisch steht fest, daß viele Infektionskrankheiten eine mehr oder minder gute Unempfindlichkeit für Neuerkrankung hinterlassen, die sich lebenslänglich oder auch nur auf befristete Zeit erstrecken kann. Das gilt allerdings nicht für alle, sondern nur für einen Teil der Infektionskrankheiten, und zwar, wie später auszuführen sein wird, für die cyclischen, woraus geschlossen werden kann, daß der Erwerb der Unempfindlichkeit in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem *Cyclus* stehen muß.

Die klinische und die serologische Immunität sind heute zwei ganz verschiedene Begriffe. Diese Unklarheit ist, wie gesagt, durch die Identifizierung der serologischen Immunitätsreaktionen mit der klinischen Krankheitsimmunität verursacht worden. Wir wissen heute, daß eine noch so hohe Konzentration von antibakteriellen Antikörpern im Serum keinen Krankheitsschutz verleiht. Die Klinik zeigt im Gegenteil, daß die höchsten Antikörpertiter gerade bei schwerster Krankheit auftreten, daß es z. B. gerade bei stark positiver GRUBER-WIDALScher Reaktion zum Typhusrezidiv kommt, daß bei den schwersten sepsisähnlich verlaufenden Bangfällen Agglutinintiter bis 1:500000 gefunden werden, daß die Tuberkulose oft gerade bei stark positiven serologischen Reaktionen mit Tuberkelbacillen progredient ist, vor allem aber, daß mit Abheilung einer Infektionskrankheit die spezifischen Antikörper aus dem Serum rasch wieder verschwinden, während sich nun erst gerade der Zustand der Unempfindlichkeit auswirkt. Nur diejenigen Infektionskrankheiten, bei denen eine echte Ektotoxinwirkung pathogenetisch maßgebend beteiligt ist (s. S. 29), machen insofern eine Ausnahme, als bei ihnen ein hoher Gehalt des Serums an antitoxischen Antikörpern das Fortschreiten der Intoxikation verhindert und einen gewissen Schutz vor Wiedererkrankung gewährt; doch haben die wenigen derartigen Infektionskrankheiten eine Ausnahmestellung gegen-

über der Mehrzahl derselben (s. S. 161). Die serologische Immunität verdient also eigentlich nicht diesen Namen. *Krankheitsimmunität ist vielmehr ein Sammelbegriff für die Summe aller Teilfunktionen, die eine Gleichgewichtsstörung verhindern in dem Augenblick, wo sich eine Infektion ereignet.*

Nun können wir aber die Feststellung verschiedener Grade von Empfänglichkeit für die einzelnen Infektionsstoffe machen, d. h. *zwischen den Zustand der Empfänglichkeit und denjenigen der Unempfänglichkeit sind verschiedene Übergangsstufen eingeschaltet.* Insbesondere kennt man bei einer Anzahl von Infektionsstoffen Zustände, wo sich nach der erstmaligen Berührung des Wirts mit demselben noch nicht eine Unempfänglichkeit, sondern eine gesteigerte Empfindlichkeit einstellt, eine Allergie. Diese kann später in Unempfänglichkeit übergehen, wozu aber bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein müssen. Für die experimentelle Untersuchung der verschiedenen Grade der Empfänglichkeit haben uns die experimentelle Bakteriologie und Immunitätslehre die Mittel an die Hand gegeben; sie bestehen hauptsächlich in den Empfindlichkeitsprüfungen am Lebenden, während die serologische Untersuchung hierfür keine wesentlichen Aufschlüsse gibt. Auf diesem Wege sind die neueren Erkenntnisse über die große Bedeutung der Allergie, d. h. der verschiedenen Empfindlichkeitsgrade des Individuums bei wiederholter Berührung mit einem Infektionsstoff, ausgebaut worden.

Die spezifische Allergie ließ manche klinisch bekannten Immunitätserscheinungen in neuem Licht erscheinen, besonders bei der Tuberkulose, von der die Allergielehre ihren Ausgang nahm (v. PIRQUET). Und der Bereich von Krankheitszuständen, für deren pathogenetische Erklärung eine Allergie herangezogen wird, hat sich immer mehr erweitert.

Um das Wesen der verschiedenen Empfänglichkeits- bzw. Empfindlichkeitsgrade richtig zu verstehen, muß man sich vergegenwärtigen, daß sie nicht nur die spezifischen, geweblichen und serologischen Reaktionen umfassen, sondern die Gesamtheit der Teilfunktionen eines Wirts gegenüber einem Gast, seien sie spezifisch oder unspezifisch, d. h. pathologisch-anatomischer und „immunbiologischer“ oder pathologisch-physiologischer, ja auch psychischer Art. Die Empfänglichkeitsgrade, d. h. Immunität, Allergie und gewöhnliche Empfänglichkeit, sind den morphologischen und physiologischen Funktionen des Organismus gewissermaßen übergeordnet, sind eine höhere Befehlszentrale, die ebensowohl die Antikörperproduktion wie auch die Gewebs-, Stoffwechsel- usw. Veränderungen überwacht. Von der Tätigkeit aller dieser Teilfunktionen hängt es ab, ob eine Infektion mit Krankheit beantwortet wird oder nicht, d. h. ob sich ein Wirt als empfänglich, unempfänglich, empfindlich oder gar überempfindlich erweist.

So wie man den Zustand der Unempfänglichkeit, der Krankheitsimmunität, daran erkennt, daß bei Infektion nichts geschieht und nicht etwa an irgendwelchen serologischen Reaktionen, erkennt man auch den Zustand der Allergie nicht an Antikörperreaktionen, sondern an den morphologischen und physiologischen Funktionsänderungen bei Auslösung der allergischen Reaktion. Pathologisch-anatomisch ist die Allergie, besonders die Hyperergie, am histologischen Bild der Entzün-

derung zu erkennen; physiologisch wird sie erkennbar durch solche Veränderungen, wie sie vom Tierversuch her als Anaphylaxie, vom Menschen her am besten als Serumkrankheit bekannt sind: Fieber, schwere Störungen des Eiweiß- und Mineralstoffwechsels, besonders der Leber, Gefäßkollaps, Bronchialmuskelkrampf, Exantheme usw., kurz morphologische und physiologische Funktionen des mesenchymalen Apparats, besonders desjenigen Teils desselben, der nur unter besonderen Umständen mitzureagieren pflegt, der serösen Häute und Gelenke. Demgegenüber ist die Empfänglichkeit des Normergischen durch weniger heftigen und langsameren Verlauf der mesenchymalen Reaktionen charakterisiert.

Die Reaktion des Immunen, d. h. des in der Krankheitsimmunität Befindlichen, auf den spezifischen Reiz ist an sich unspezifisch (vgl. den vorigen Abschnitt); denn wenn ein Organismus auf die Infektion mit Typhusbacillen oder mit Masernvirus oder mit einem sonstigen Infektionsstoff hin gesund bleibt, so ist es, soweit es seine Reaktion angeht, das gleiche: in allen Fällen beseitigt er den Infektionsstoff ohne klinisch manifeste Erscheinungen, d. h. er bleibt eben gesund. Nur die beseitigten Infektionsstoffe sind spezifisch.

Ebenso die Reaktion des Allergischen, d. h. des in der Allergie Befindlichen: eine erworbene Allergie setzt voraus, daß der Organismus mit dem spezifischen Allergen, sei es belebt oder unbelebt, schon einmal in Berührung gekommen war; die allergische Reaktion bei erneuter Berührung mit dem Allergen ist dann unabhängig von der Art desselben, sie ist unspezifisch, durch die anaphylaktischen Symptome gekennzeichnet. Ein schönes experimentelles Beispiel für die Unabhängigkeit der allergischen Reaktion von der Art des Allergens hat BIELING [1] beschrieben: die zur Serumgewinnung mehrfach mit Bakterien injizierten Pferde bekamen völlig gleichartige Veränderungen an Endokard und Gelenken, ob sie nun mit Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken oder gar Rotlaufbacillen vorbehandelt worden waren, wenn dieses nur in gleicher Weise geschehen war.

Ebenso unspezifisch ist aber auch primär die Reaktion des in der Empfänglichkeit Befindlichen (Normergischen) gegen alle Infektionsstoffe. Empfänglichkeit bei Erstberührung setzt eine angeborene, arteigene Eigenschaft voraus. Besteht aber eine solche Empfänglichkeit gegen einen bestimmten Infektionsstoff, und ist der betreffende Wirt noch nicht im Laufe seines Individualdaseins allergisch oder immun geworden, so reagiert er auf alle Infektionen primär gleich mit einer gewöhnlichen normergischen Entzündung, ganz gleich, um welchen Infektionsstoff es sich handelt. Erst im weiteren Verlauf treten die für die einzelnen Infektionsstoffe charakteristischen Erscheinungen dazu. So ist z. B. der tuberkulöse Primäraffekt zuerst eine ganz „unspezifische“ Entzündung.

Fassen wir noch einmal *die Aufeinanderfolge der verschiedenen Empfänglichkeitsgrade* des Wirtsorganismus ins Auge! Während der durchschnittlich Empfängliche, Normergische, mit einer langsam einsetzenden Reaktion antwortet, kommt es im Immunen überhaupt

nicht zu sichtbarer Reaktion, d. h. die Beseitigung des Infektionsstoffs geht so schnell und vollständig vor sich, daß es nicht zu einer klinischen Manifestation kommt. Dazwischen steht der Allergische, besonders der Hyperergische. Er zeigt nicht mehr die gewöhnliche blande Reaktion des Normergischen und noch nicht die Fähigkeit der symptomlosen Reaktion des Immunen. Er hat zwar gelernt, rasch und gründlich zu reagieren, aber seine Reaktion verläuft nicht symptomlos, sondern im Gegenteil symptomreich; dies aber rührt daher, daß er nicht nur die mesenchymalen Gewebe an der Eintrittspforte der Infektion lokal in Funktion setzt, sondern oft schon von Anfang an den Gesamtapparat der morphologischen und physiologischen Reaktionen, die nur bei hochgradiger Mobilisierung mitreagierenden Teile des Mesenchyms, die Endothelien der serösen Häute, der Gelenke und des Endokards (vgl. S. 20).

Die Allergie ist also in der Infektionslehre ein zwischen die angeborene Empfänglichkeit (Normergie) und die Erreichung der Krankheitsimmunität („Anergie“) bei vielen Symbiosen eingeschaltetes Übergangsstadium, eine erst teilweise eingetretene Krankheitsimmunität. Sie könnte treffend auch mit Überempfindlichkeit (Hyperergie) bzw. Unterimmunität (Hypergie) bezeichnet werden. Empfänglichkeit, Allergie und Immunität sind nur graduelle Unterschiede ein und desselben unspezifischen Geschehens. Spezifisch ist an ihm nur das auslösende Agens (s. S. 18).

Der Bereich dessen, was als allergisch bezeichnet wird, hat sich durch die Arbeiten der Schule von RÖSSLE stark erweitert. Der Widerspruch gegen die neue Begriffsfassung der Allergie geht hauptsächlich von denjenigen Autoren aus, die daran festhalten, daß sie nicht nur graduell, sondern prinzipiell von anderen Reaktionsformen verschieden sei. In RÖSSLES Fassung bekommt die Allergie für die Infektionslehre immer größere Bedeutung; so hat RÖSSLE [1] viele Gewebsveränderungen nicht nur beim Rheumatismus, sondern auch bei Typhus, BANGSCHER Krankheit, Scharlach, Tuberkulose, Lues u. a. als allergisch bezeichnet. Es sei jedoch hier betont, daß die Auffassungen zur Zeit noch nicht einheitlich sind und daß insbesondere ASCHOFF die Bezeichnung Allergie nur auf ein ganz beschränktes Gebiet angewandt wissen will.

Die Untersuchung der angeborenen, arteigenen Empfänglichkeitsgrade gegen die einzelnen Infektionsstoffe zeigt nun, daß zwischen den verschiedenen Infektionsstoffen große Unterschiede bestehen. Im einzelnen wird darauf später einzugehen sein. Die *angeborene Empfänglichkeit* erlaubt bei manchen Infektionsstoffen mittels Durchlaufung einer vorübergehenden Gleichgewichtsstörung (Krankheit) den Übergang zu echter Krankheitsimmunität, bei anderen besteht schon *angeborene Immunität* in dem Sinne, daß es gar nicht zu einer typischen Infektionskrankheit kommt. Bei diesen entspricht also die angeborene Empfänglichkeit des Wirts dem Empfänglichkeitszustand, der gegenüber jenen Infektionsstoffen erst nach Durchlaufung der betreffenden Infektionskrankheit erreicht wird.

Verständlich werden diese Unterschiede durch die Phylogenese (s. S. 10): Krankheitsimmunität gegen manche Infektionsstoffe ist gewissermaßen bereits in früheren Entwicklungsperioden phylogenetisch erworben worden und ist damit jetzt angeboren. Bei diesen Infektionsstoffen handelt es sich um alte, hochentwickelte Symbiosen. Bei anderen

steht die Symbiose auf noch primitiverer Stufe, ist erblich noch nicht im Gleichgewicht, d. h. es besteht Empfänglichkeit, und die Krankheitsimmunität muß erst von jedem Individuum in seiner Ontogenese durch Krankheit erworben werden. Schließlich kommen auch *angeborene Überempfindlichkeiten* (Idiosynkrasien) vor, und gegen manche Infektionsstoffe, z. B. die Streptokokken, erwirbt das Genus Mensch besonders leicht auf Grund seiner arteigenen Beschaffenheit eine Überempfindlichkeit, die jahrelang oder sogar zeitlebens fortbestehen kann, ohne in eine Krankheitsimmunität überzugehen.

δ) Die Stadienlehre.

Die klinische Beobachtung lehrte schon frühzeitig, in dem konstanten klinischen Verlauf der Infektionskrankheiten gewisse Unterteilungen vorzunehmen und danach Stadien zu unterscheiden. Man sprach von dem cyclischen Ablauf der Infektionskrankheiten. Dabei vermutete man auch, daß in ihnen eine gesetzmäßige Beziehung zum Infektionsstoff liegen muß, in dem dieser entsprechend den Stadien ebenfalls ein Stadium der Vermehrung, der Höhe und der Abnahme zeigen müsse.

Schon früh bürgerten sich für die einzelnen Stadien feste Namen ein, die die Klinik auch heute noch gebraucht: Inkubation (Ausbrütung), Stadium invasionis seu prodromorum, incrementi, acmis, decrementi, Rekrudescenz, Relaps, Rezidiv, Rekonvaleszenz.

Vergleichen wir diese klinischen Stadien mit den besprochenen Teilfunktionen, so können wir vielfach auch bei ihnen diesen *Cyclus* wiedererkennen. Als für die Stadienlehre wichtigstes Einzelsymptom kann das Fieber mit seinen verschiedenen Verlaufstypen gelten: continua, remittens, intermittens, undulans, Schüttelfrost, kritischer und lytischer Abfall. Weiter finden wir mit den klinischen Stadien zum Teil gut übereinstimmende Unterteilungen auch in der pathologischen Anatomie: z. B. beim Typhus (markige Schwellung, Ulceration, Geschwürsreinigung, Heilung), bei der Pneumonie (Anschoppung, rote und graue Hepatisation, Lyse), ferner bei der Lehre von den Exanthenen, z. B. der Variola (Prodromalexanthen, Plaques, Blasenbildung, Verschorfung, Heilung), bei den einzelnen Phasen des Blutbildes usw. Im einzelnen bilden diese Abläufe den Gegenstand des 2. Hauptabschnitts, in dem besonders bei den cyclischen Infektionskrankheiten die Gültigkeit der Stadienlehre aufzuzeigen sein wird. Für die lokalen Infektionen (S. 51) läßt sich die Stadienlehre nur im klinisch-symptomatologischen Sinne, nicht pathogenetisch, anwenden, so z. B. bei einem Teil der lokalen Darminfektionen (Cholera u. a.). Die einzelnen Stadien sind hier viel weniger gut voneinander unterschieden, viel weniger normiert. Die Normierung eines Krankheitsbildes, d. h. eine hohe Konstanz seines cyclischen Verlaufes in festen Zeiträumen und auch in verhältnismäßig wenig schwankender Intensität, findet sich besonders bei den Viruskrankheiten, Masern, Pocken, auch beim Fleckfieber, also bei den Infektionskrankheiten mit zuverlässiger Krankheitsimmunität. Trotz der weniger guten Normierung hat sich jedoch auch bei chronischen Infektionskrankheiten, besonders der Tuberkulose und Lues, die

Stadienlehre in der Klinik durchgesetzt, ja sie ist gerade bei der Tuberkulose von RANKE erst wieder neu entdeckt worden. Nur bei einem Krankheitsbild versagt sie, bei der Sepsis; hier aber muß sie nach der ganzen Pathogenese dieser Krankheit versagen (s. dort).

Für die Klinik ist die Stadienlehre von großer praktischer Bedeutung. Von der bakteriologischen Forschung, die ihren Schwerpunkt ins Laboratorium verlegte, ist sie lange vernachlässigt worden und kommt hier erst in jüngster Zeit zu einer experimentell-theoretischen Ausgestaltung, die den Wiedereinbau der bakteriologischen Forschungsergebnisse in die Pathogenese und Klinik gestattet. Für die Pathogenese der Infektionskrankheiten ist die Stadienlehre von grundlegender Bedeutung und bedarf daher einer gründlichen Kenntnis. (Zum folgenden vgl. auch den Abschnitt „Die cyclischen Infektionskrankheiten“, S. 80 u. ff.)

Das erste Stadium, die Inkubation, ist die Zeit, in der der Wirt die „Überempfindlichkeit“ erlernt, die dann im zweiten Stadium manifest wird. RÖSSLE [1] sagt hierzu: „Der alte Begriff der Inkubation, bisher geheimnisvoll und gewissermaßen leer, füllt sich allmählich mit der Vorstellung, daß gerade in der symptomlosen Zeit einer Krankheit zwischen dem Befallenwerden und dem Ausbruch sich entscheidende Wandlungen in dem Makroorganismus, und wenn es sich um ein belebtes Agens handelt, auch im Mikroorganismus, vollziehen. Wir können nicht sagen, daß wir von diesen Wandlungen heute schon hinreichende Kenntnis besitzen, wohl aber ahnen wir, daß das, was sich dann krisenhaft in der Form der verschiedenen Krankheiten abspielt, nur eine dramatische Steigerung eines Geschehens darstellt, an dem wir unmerklich auch in gesunden Tagen arbeiten.“

Das zweite Stadium ist charakterisiert durch die starke Allgemeinreaktion, die vor allem im Mesenchym des Wirts abläuft und mit den Allgemeinsymptomen der Infektion (S. 14) einhergeht. Es ist das Stadium der gesteigerten Empfindlichkeit, und diese ist es, die zu dem typischen klinischen Bild des akut Infektionskranken führt.

Das dritte Stadium ist die Wiederherstellungsphase, in der die in manchen Organen angesiedelten Symbiosen zur Ausheilung gebracht werden, d. h. wo die im zweiten Stadium entstandenen Trümmerfelder wieder aufgeräumt werden. In ihm hat der Wirt bereits Unempfindlichkeit erworben.

Als letztes Stadium der gestörten Symbiose kann gewissermaßen die Wiedererreichung ihrer Ausgleicung, also die Heilung, gelten, die nun oft lebenslänglich anhält, die aber bei den meisten Infektionskrankheiten nicht dem Zustand vor Beginn der Erkrankung gleicht, sondern sich in einem von ihm wesentlich unterscheidet, in der Krankheitsimmunität.

Nach dem im vorigen Abschnitt Gesagten ist der Sinn der Stadien der cyclischen Infektionskrankheiten jetzt leicht zu erkennen. Es ist der Übergang von Empfänglichkeit zu Immunität (JÜRGENS). In der Tat kehrt dieser Übergang in den vielfältigsten Abwandlungen, modifiziert durch verschiedene Geschwindigkeit des Ablaufs, Betonung der einen oder anderen Teilfunktion, diese oder jene Organlokalisation des Infektionsstoffes, vor allem aber durch die verschiedenen Mittel, die

zur „Krankheitsimmunität“ in ihren vielfältigen Abstufungen führen können, in der Infektionslehre immer wieder. Dies wird im einzelnen der zweite Hauptabschnitt aufzuzeigen haben. Zuvor aber haben wir noch die Teilfunktionen der Infektionsstoffe, soweit sie die klinische Infektionslehre betreffen, zu besprechen.

B. Der Keim (Gast).

Im Rahmen der klinischen Infektionslehre ist der Keim nur insoweit von Belang, als er als Symbiont (Gast) im Wirtsorganismus lebt und hier bestimmte Lebensäußerungen zeigt. Die kulturellen Eigenschaften und damit auch die bakteriologische Diagnostik sind das Fachgebiet des Bakteriologen und werden daher hier nur gestreift.

Für das Verständnis der Infektionskrankheiten muß man die Symbiose der verschiedenen Infektionsstoffe mit dem Wirt im Rahmen der allgemeinen Biologie betrachten und dabei die stammesgeschichtliche Entwicklung von Wirt und Gast berücksichtigen. Die einzelnen Infektionskrankheiten stellen sich dann als in der Gegenwart verwirklichte Sonderfälle dar, deren Erscheinungsform weder etwas scharf Begrenztes noch etwas Endgültiges ist. Damit bekommt der Begriff der Pathogenität mancher Arten von Infektionsstoffen eine weniger scharfe Umgrenzung, als sie in der Bakteriologie üblich ist. Wenn diese eine scharfe Grenze zieht zwischen pathogenen und apathogenen Arten und dabei nur den pathogenen Arten, als den Seuchenerregern, Bedeutung beilegt, so muß die klinische Infektionslehre, um zu einem allgemeineren Verständnis der vielfältigen Infektionsprozesse zu kommen, berücksichtigen, daß Symbiosestörung auch mit apathogenen Arten möglich, ja viel häufiger, ist, und daß diese sich nicht prinzipiell von derjenigen mit pathogenen Arten unterscheidet.

Die für die Symbiose mit dem Menschen in Betracht kommenden Mikroorganismen gehören innerhalb des botanischen bzw. zoologischen Systems im wesentlichen zu nur vier verschiedenen Klassen. Es handelt sich um folgende:

1. die ultravisiblen Vira, bei denen die Frage, ob es sich um selbständige Lebewesen handelt, noch offensteht;
2. die einzelligen Bakterien und die mehrzelligen Pilze als niedere Pflanzen;
3. die Protozoen als tierische Einzeller;
4. die Würmer als höhere tierische Organismen.

Über die biologischen Eigenschaften der ersten Gruppe sind wir noch unvollständig unterrichtet. Für alle 4 Gruppen zeichnen sich jedoch Eigentümlichkeiten in ihrer Befähigung zur Symbiose mit dem Menschen ab, die sicher nicht zufällig sind, sondern mit ihrer Stellung im System zusammenhängen.

Die Folgen der Symbiose stellen sich in den 4 Klassen folgendermaßen dar:

In der ersten, den ultravisiblen Vira, finden wir vorzüglich solche Symbionten, mit denen das Wirtsindividuum im Verlauf seines

Lebens nur ein einziges Mal in eine unausgeglichene Symbiose gerät, die also eine lebenslängliche Immunität hinterlassen (Typ Masern, Pocken, Poliomyelitis, Gelbfieber); wie sich danach das Virus verhält, ob es „abgetötet“ wird oder sich in nicht ansteckendem Zustand im Wirt weiterhin in Symbiose erhält, sich verändert, darüber wissen wir nicht Bescheid. Die Ansteckungsfähigkeit bleibt meist nur ganz kurze Zeit während der unausgeglichene Symbiose erhalten. Dafür, daß es auch eine ausgeglichene Symbiose durch längere Zeit mit virusähnlichen Stoffen gibt, besitzen wir ein Beispiel im Bakteriophagen (S. 64).

Ob sich die Vorstellung einer echten Symbiose auch auf die Viruskrankheiten übertragen läßt, ist zur Zeit noch nicht endgültig zu entscheiden, da es nicht feststeht, daß die Vira belebte Stoffe sind. Bei der minimalen Teilchengröße vieler Vira (zum Teil unter $10\ \mu\mu$, entsprechend etwa 5 Eiweißmolekülen) ist es unmöglich, daß sie eine Zellstruktur besitzen, während wir andererseits sonst in der gesamten Biologie keine sicheren Lebewesen kennen, denen die Zellstruktur fehlt. Die auf den HENLE-KOCHSchen Forderungen gründende Vorstellung der modernen Bakteriologie, daß alle Infektionsstoffe belebte Wesen seien, wird aber vorläufig als Hilfshypothese auch auf die Vira übertragen (DOERR [3]); es ist jedoch durchaus möglich, daß sie schon in allernächster Zeit einer Revision unterzogen werden muß (s. S. 124). (Das Virus einer Pflanzenkrankheit, der Mosaikkrankheit der Tabakpflanzen, ist inzwischen in Krystallform dargestellt worden!) — In gleicher Richtung spricht die pathogenetische Tatsache, daß gerade die Entstehung der Viruskrankheiten in ganz besonderem Maße vom „Wirt“ abhängig ist, so daß Erscheinungen, die auf Lebensäußerungen der Infektionsstoffe bezogen werden könnten, wie sie bei höherer Organisation derselben immer mehr hervortreten, hier ganz in den Hintergrund treten (S. 122). — Inwieweit im Menschen „apathogene“ Vira vorkommen, ob also Vira auch zu den normalen „Symbionten“ gehören können, ist ebenfalls noch unbekannt; einzelne Beobachtungen weisen auf derartiges hin.

In der zweiten Klasse, den niederen Pflanzen (Spalt- und höhere Pilze), sind vorwiegend solche, die nach einmal durchgemachter unausgeglichener Symbiose eine relative Immunität hinterlassen, also dem Wirt für eine gewisse Zeit die Möglichkeit geben, sich auch bei erneuter Berührung mit ihnen im Gleichgewicht zu halten (Typ Typhus, Diphtherie, Pneumonie). Ein Teil verhält sich aber auch schon ebenso wie die tierischen Einzeller, d. h. daß eine erneut eintretende Infektion nur so lange ohne krankhafte Folgen bleibt, als die Keime der Erstinfektion noch lebend im Wirt anwesend sind (Typ Tuberkulose). Weiter finden sich in dieser Klasse die wichtigsten normalen Symbionten des Wirts, die also meist in völlig ausgeglichener Symbiose mit ihm leben (angeborene Immunität!), aber doch gelegentlich durch von ihnen oder vom Wirt ausgehende Gleichgewichtsstörungen zu lokalen oder septischen Krankheitserscheinungen führen können. — An den Bakterien treten häufig Variabilitäterscheinungen auf, die gerade im Verlauf einer unausgeglichene Symbiose zur Beobachtung kommen und daher als Anpassungserscheinungen an den Wirt gedeutet werden dürfen. Es ist sicher kein Zufall, daß in dieser Klasse „pathogene“ und „apathogene“, also normale Symbionten einander so nahe stehen (Typhusbacillen — Coli, Diphtheriebacillen — Pseudodiphtheriebacillen, hämolytische und Pneumo- — vergrünende — anhämolytische Streptokokken, Meningokokken und Gonokokken — Mikroccoccus catarrhalis, Tuberkelbacillus — Smegmabacillen u. a. apathogene säurefeste Keime, s. S. 110); hier besteht

zum mindesten phylogenetisch ein Zusammenhang, indem die apathogenen Formen bereits die Fähigkeit zu ausgeglichener Symbiose mit dem Wirt erworben haben, die pathogenen erst teilweise. Weder systematisch noch biologisch ist die Möglichkeit ganz abzulehnen, daß doch die einen in die anderen übergehen und daß dieser morphologische Übergang im Wirt der Erreichung einer ausgeglichenen Symbiose parallel geht, d. h. gleichzeitig mit der allmählichen Abheilung erfolgt.

In der dritten Klasse, den tierischen Einzellern, finden wir eine echte Krankheitsimmunität bereits nicht mehr. Neuinfektion haftet nicht, wenn eine frühere Infektion noch fortbesteht, ähnlich wie bei Tuberkulose (Typ der Protozoenkrankheiten). Wohl aber setzt sich der Wirt oft mit diesen Einzellern in eine über lange Zeit so gut wie ausgeglichene Symbiose (Latenz), bis schließlich doch Spätfolgen auftreten; dabei bleibt die Ansteckungsfähigkeit mehr oder weniger gut erhalten. Anpassungserscheinungen des Gastes kennen wir nur in ganz geringem Ausmaß, teils in Form von als Zerfallsformen gedeuteten Exemplaren, teils als sog. geschlechtliche oder Dauerformen (Gameten bei der Malaria, Cysten bei den Amöben). Manche Protozoen leben auch in relativ harmloser Symbiose mit dem Menschen und führen nur unter ähnlichen Umständen wie die normalen bakteriellen Symbionten zu Gleichgewichtsstörungen: *Amoeba coli*, Trichomonaden, Lamblien u. a.

Bei der vierten Klasse endlich, den höher organisierten Parasiten (Würmern), finden wir keine Zeichen einer Krankheitsimmunität, auch keine Zeichen einer morphologischen Anpassung. Sie machen, wie z. B. die Trichinen und Bandwürmer, im Wirt mit Regelmäßigkeit den Teil ihres Entwicklungszyclus durch, der sie zur Symbiose mit ihm überhaupt erst befähigt, und treten dann in ein Ruhestadium, das mit mehr oder weniger starken Dauerbelästigungen des Wirts (eingekapselte Trichinen, Filarien!), je nach ihrem Sitz und ihrer Zahl, einhergeht.

Rückschauend ergibt sich, daß, wenn wir von den in ihrer Biologie noch ungenügend erforschten Vira absehen, in den Klassen 2—4 die Symbiose mit höherer Differenzierung des Gastsymbionten immer starrere Formen annimmt, d. h. die höher entwickelten Infektionsstoffe haben bereits ganz bestimmte Formen für die Symbiose entwickelt, und der Wirtssymbiont hat bei ihnen weniger Möglichkeit des Ausweichens, dafür aber meist die Möglichkeit, sich mit ihnen über lange Zeit in eine für ihn erträgliche, wenn auch nicht ganz ausgeglichene Symbiose zu versetzen; bei den niedrigeren Gastsymbionten ist die Anpassung an den Wirt viel stärker fluktuierend, es kommt dafür nach vorübergehender Unausgeglichenheit der Symbiose wieder zu einer vollständigen Ausgleichung, sei es, indem der Wirt neue Eigenschaften erwirbt, die ihm ungestört das Zusammenleben mit dem Keim erlauben, sei es, daß der Gast sich der Form der normalen Symbiose annähert (in sie umwandelt?), d. h. anpaßt.

Es besteht ferner folgender, von Klasse zu Klasse zunehmender Unterschied: während bei der Gruppe der Bakterien enge verwandtschaftliche Beziehungen zwischen krankheitsspezifischen („pathogenen“) und normalen („apathogenen“) Symbionten be-

stehen, und während in dieser Gruppe auch die krankheitsspezifischen Keime häufiger ohne Störung der Symbiose beim Wirt gefunden werden (latente Infektion, Bacillenträger und -ausscheider), gibt es in der Gruppe der tierischen Symbionten nur wenige Vertreter, die allenfalls noch als normale, wenigstens häufig erscheinungslos anwesende Symbionten des Wirts bezeichnet werden können (*Amoeba coli*, *Trichomonas*, Lamblien); diese letzteren machen jedenfalls nur unter besonderen Umständen lokalisierte Infektionsprozesse. Übergangsformen oder engere Verwandtschaft zwischen diesen und den krankheitsspezifischen Formen sind nicht zu finden. — Bei den höchstorganisierten Gastsymbionten, den Würmern, ist die Artdifferenzierung so weit fortgeschritten, daß die krankheitsspezifischen Formen auch regelmäßig die bestimmte Krankheit auslösen.

Innerhalb der Klasse der Bakterien kann man eine Reihe aufstellen, die in zunehmendem Maße eine höhere Differenziertheit der betreffenden Keime und parallel damit abnehmende Beteiligung derselben an der normalen Symbioseflora zeigt. Diese Eigenschaft der Verwandtschaft mit normalen Symbionten kann man als Körperfremdheit gegenüber dem Wirt (HÖRING [1]) bezeichnen. Geordnet nach der Körperfremdheit ergibt sich folgende Übersicht:

Keimgruppe	Apathogen	Fakultativ-pathogen	Pathogen
1. Kokken	Streptokokken, gramnegative u. -positive Mikrokokken	Vergrünende Streptokokken, weiße Staphylokokken (z. B. in der Harnblase), <i>Micrococcus catarrhalis</i>	Hämolyisierende Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken, Eiterstaphylokokken
2. Coligruppe	<i>Coli commune</i> , Paracoli	Paracoli, E-Ruhrbacillen	Ruhr-, Enteritis-, Paratyphus- und Typhusbacillen
3. Hämoglobino-phile Bakter.		Influenzabacillen	Keuchhustenbacillen
4. Corynebakterien	Pseudodiphtheriebacillen		Diphtheriebacillen
5. Säurefeste Bacillen	Smegmabacillen		Tuberkelbacillen

Diese Übersicht kann sich naturgemäß nur auf solche Keime erstrecken, die die zugehörigen Krankheiten nur von Mensch zu Mensch übertragen, während die vom Tier auf den Menschen übergehenden Krankheitserreger keine Beziehungen zu normalen Symbionten des Menschen haben (S. 11).

Aus dem allen zeigt sich klar, wodurch sich die Infektionskrankheit von solchen Krankheiten prinzipiell unterscheidet, die durch leblose Gifte ausgelöst werden: während bei diesen die Wiederherstellung des Wirts nur durch Entfernung des Giftes, als der eindeutigen Ursache der Krankheit, erreicht werden kann, wobei wieder der vor der Krankheit bestehende Zustand erreicht wird (Ausnahme: die zur Gewöhnung führenden Gifte, s. S. 34), führt die Infektionskrankheit zu einer Reaktion sowohl von seiten des Wirts als auch von der des Gastes. Dieser ist ein lebendes anpassungsfähiges Wesen. Die „Krankheitsursache“ ist also veränderlich im Laufe der Krankheit. Für die Heilung kommt es nur darauf an, daß die Veränderungen richtig geleitet

werden, es muß nicht unbedingt eine Entfernung der „Ursache“ erfolgen. Das Bild vom Kampf auf Leben und Tod zwischen Mensch und Bacterium ist daher falsch gewählt. Auch zeigt sich daraus, daß der Keim niemals so eindeutige Ursache der Infektionskrankheit sein kann, wie es das Gift bei einer Vergiftung ist. Der Keim ist nur eine Bedingung für die Infektionskrankheit, und für manche Infektionskrankheiten, z. B. den Gelenkrheumatismus, nicht einmal eine *Conditio sine qua non*.

Wir haben beim Wirt die verschiedenen Teilfunktionen besprochen, die ihn dazu befähigen, aus dem gestörten Gleichgewicht im günstigen Falle wieder ein ausgeglichenes zu machen, und müssen nun ebenso beim Gast nach den morphologischen und funktionellen Eigenschaften fragen, die ihm seinerseits die Anpassung an den Aufenthalt im Wirt ohne gegenseitige Belästigung ermöglichen. Es ist leicht verständlich, daß unsere Kenntnisse hiervon unvollkommener sind als beim Menschen, und daß die Wissenschaft hier noch nicht viel über Ansätze hinausgekommen ist. Immerhin läßt sich einiges darüber aussagen, was aber hier nur kurz gestreift werden soll, da vielfach bakteriologische Fachkenntnisse zum Verständnis nötig sind, und da der Gegenstand auch über die klinische Infektionslehre hinausführt.

1. Morphologische Anpassungen zum Zweck der Symbiose sind bei den höher entwickelten Symbionten die im Menschen vorkommenden *Formen ihres Entwicklungszyclus*, so bei den Würmern Ei, Finne oder reifer Wurm, bei den Plasmodien die Schizonten und Gameten (im Gegensatz zu den in der *Anopheles* lebenden Formen) u. ä., je nachdem, welche von diesen Formen sich im Laufe der Entwicklungsgeschichte für die Symbiose mit dem Menschen spezialisiert haben. Schließlich erreichen sie die im Menschen zuletzt bleibende Dauerform (z. B. die eingekapselte Trichine), das für die ausgeglichene Dauersymbiose bestmögliche Stadium.

Bei den Bakterien sind morphologische Veränderungen (*Variabilitäterscheinungen*) in großer Zahl beschrieben worden, die ebenfalls als Anpassungen an die Symbiose aufzufassen sind. Ihre ausführliche Darstellung würde zu weit in das bakteriologische Fachgebiet hineinführen; ich habe sie an anderer Stelle gegeben [4]. Hier seien nur einige Beispiele angeführt: so geht beim *Pneumococcus* im Verlauf der Pneumonie die anfänglich deutliche Kapselbildung (Schleimbildung) und seine Fähigkeit, den Blutfarbstoff zu zersetzen (Schwärzung bzw. Vergrünung auf der Blutplatte), langsam zurück, und er gleicht sich damit immer mehr den gewöhnlichen vergrünenden Mundstreptokokken an, die zu den normalen Symbionten gehören. Die Typhusbacillen zeigen gegen Ende der Krankheit öfters Verschleimung und andere als regressiv gedeutete Erscheinungen; es kommen dann im Darm neben typischen Typhusbacillen fast regelmäßig solche gramnegativen Bacillen vor, die nach der auf der Kulturmethode aufgebauten bakteriologischen Systematik als atypische Colibacillen zu bezeichnen sind, die sich vom *Bacterium coli commune* aber doch dadurch unterscheiden, daß sie mehr oder weniger stark Eigenschaften aufweisen, die dem echten Typhusbacillus zukommen (Mangel von Gas- oder Indolbildung, Paragglutination mit Typhusserum u. a.). Dasselbe findet man auch im Verlauf der be-

treffenden Krankheiten bei den anderen Angehörigen der Typhus-Ruhr-Gruppe. Bei Diphtherie sehen wir bei Abklingen der Krankheit ebenfalls morphologische Veränderungen der Diphtheriebacillen, die sie den Pseudodiphtheriebacillen angleichen, und schließlich finden wir nur noch solche. — Diese wenigen Beispiele sollen hier genügen, um zu zeigen, daß es zahlreiche morphologische Veränderungen der Infektionsstoffe gibt, die als Anpassungsmaßnahmen an die Symbiose mit dem Wirt aufzufassen sind und die man gewissermaßen als Krankheitserscheinungen des Keims bezeichnen könnte.

2. Physiologische, d. h. funktionelle Anpassungserscheinungen des Gastsymbionten im Verlauf der Symbiose sind zunächst seine *Stoffwechselveränderungen*. Der sog. Verwendungsstoffwechsel der Bakterien ist sehr anpassungsfähig und hat zahlreiche Möglichkeiten, d. h. die Nährstoffe, die ein Keim zu seinem Aufbau braucht, kann er von den verschiedensten Ausgangsstoffen beziehen, so z. B. den Stickstoff aus dem Eiweiß des Wirts oder auch aus den verschiedensten Abbauprodukten desselben.

Bei den echten Ektotoxine produzierenden Keimen ist die *Stärke der Toxinabsonderung* sehr wechselnd. Man kennt das schon aus der Kultur (sog. gute und schlechte Toxinbildner, z. B. bei verschiedenen Diphtheriestämmen). Es ist aber auch sehr wahrscheinlich, daß die Stärke der Toxinbildung im Verlauf der Krankheit mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit erst zu-, dann abnimmt. — Die Menge der Endotoxine, d. h. der Zerfallssubstanzen der Bacillenleiber, hängt dagegen nur von der Menge der im Wirt absterbenden Keime ab. Da dieses Absterben wahrscheinlich oft krisenhaft nach Abschluß der in der Inkubation erfolgten Sensibilisierung des Wirts im Beginn der eigentlichen Krankheit erfolgt, da weiter den Leibessubstanzen der Keime, wie schon erwähnt (S. 30), im wesentlichen nur die allgemeine Wirkung artfremden Eiweißes zukommt, so lösen sie wohl zum Teil die Allgemeinsymptome der Infektion, die ja zu dieser Zeit im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen, mit aus, sie sind aber keine unerläßliche Voraussetzung für deren Entstehen, worauf ebenfalls schon hingewiesen wurde (S. 24).

Veränderliche funktionelle Eigenschaften der Infektionsstoffe sind nun aber nicht nur in deren Stoffwechsel und Ektotoxinbildung zu suchen, welche letztere ja nur bei wenigen Infektionskrankheiten die Pathogenese bestimmend beeinflusst. Vielmehr zeigen die Infektionsstoffe eine Reihe von Lebensäußerungen, die im Verlauf einer Infektionskrankheit einem dauernden Wechsel unterliegen und die gerade das Wesen der Infektionskrankheiten im Gegensatz zu einer bloßen Vergiftung biologisch so fesselnd machen.

Der Wechsel der Infektiosität und Pathogenität (der beiden Komponenten der „Virulenz“) ist eine solche Lebensäußerung der Keime, die mit der Toxinbildung höchstens mittelbar in Zusammenhang steht. Über die Bedingungen und Gesetzmäßigkeiten dieses Wechsels ist allerdings heute noch fast nichts bekannt. Auch ist es oft schwer zu entscheiden, wieweit es sich dabei wirklich um Eigenschaften des Keims, wieweit um solche des Wirts handelt, denn die genannten Eigenschaften

des Keims stellen gewissermaßen nur den reziproken Wert von Eigenschaften des Wirts dar. So ist die Infektiosität des Keims nur ein Reziprok der Empfänglichkeit des Wirts, die Pathogenität ein solches der Infektionsresistenz. Es handelt sich eben bei der Symbiose von Wirt und Keim um ein geschlossenes System, dessen Eigenheiten nur dann wahrnehmbar werden, wenn das System als geschlossenes Ganzes vorhanden ist.

Mit der Infektiosität hängt eine weitere solche Eigenschaft der Infektionsstoffe eng zusammen, ihre Fähigkeit, die Deckepithelien des Wirts zu durchbrechen und damit den Weg zum Blut hin zu finden, so daß es zu einer Allgemeininfektion kommt. Ist dies eine Eigenschaft des Keims, oder ist es der Wirt, der den Weg der Aufnahme der Keime ins Blut beschreitet, um sich zu immunisieren und dadurch wieder eine ausgeglichene Symbiose herzustellen? Die Frage ist weder im einen noch im anderen Sinne eindeutig zu entscheiden. Vielmehr ist es der Grad der gegenseitigen, phylogenetisch bedingten Angepaßtheit, der zur Allgemeininfektion führt oder sie verhindert, und an ihm sind Wirt und Keim gleich stark beteiligt.

Zu den wechselnden Funktionen der Infektionsstoffe gehört ferner die *Organotropie* mancher Keime, auch als Organaffinität bezeichnet. Man versteht darunter die Eigenschaft eines Infektionsstoffes, sich immer wieder in einem bestimmten Organ zu lokalisieren, z. B. bei den Meningokokken in der Hirnhaut, den Typhusbacillen in den Darmfollikeln usw. Diese Eigenschaft ist bei den ultravisiblen Vira konstanter und noch ausgesprochener als bei den Bakterien (Dermato- und Neurotropie). Auch hier ist es eine schwierige Frage, ob es der Wirt ist, der die Keime in das betreffende Organ abdrängt, oder der Keim, der gerade diese Gewebe bevorzugt. Es gibt aber Anhaltspunkte dafür, daß der Keim von sich aus selbsttätig zu dieser Erscheinung beiträgt. Man hat diese seine Fähigkeit auch als *elektives Lokalisationsvermögen* bezeichnet. ROSENOW fand, daß Streptokokken, von den Herden solcher Patienten gezüchtet, die irgendeine Herdinfektionskrankheit hatten, sich in besonders großem Prozentsatz im Tierversuch auch wieder in dem beim Menschen erkrankten Organ ansiedeln. Viele Nachuntersucher konnten das im Prinzip, wenn auch zumeist nicht im selben Grade wie ROSENOW bestätigen. So gelang es auch HÖRING und ARJONA zu zeigen, daß Colibacillen aus dem Harn von cystitiskranken Menschen sich im Tierversuch mit Vorliebe wieder in der Harnblase des Tieres ansiedeln, während dies Colibacillen, die nicht aus Urin stammen, nicht tun. Das elektive Lokalisationsvermögen ist also mindestens zum Teil eine Keimeigenschaft, die vom Wirt unabhängig ist.

Solche Eigenschaften der Keime, deren die Zukunft sicher noch mehr erkennen lassen wird, sind geeignet, die Pathogenese der Infektionskrankheiten weiter aufzuklären, sie werden von den Keimen erworben und wieder abgelegt, sind also keine festen konstanten Artmerkmale, sondern Ausdruck des jedem Lebewesen zukommenden Funktionswandels, einer Anpassung an die jeweils gebotene Umwelt.

II. Die Grundtypen der Störung und Wiederausgleichung der Symbiose.

Jede Schematisierung bzw. Systematisierung in der Biologie hat ihre Mängel. Dennoch, will man sich überhaupt eine Übersicht verschaffen, so bleibt nichts anderes übrig, als einen oder mehrere Gesichtspunkte herauszuarbeiten und nach ihnen einzuteilen. In der Klinik wird dabei eine solche Einteilung den Vorzug haben, die sich praktisch brauchbar erweist und Hinweise für die Diagnostik und Therapie gibt.

Eine solche Einteilung kann zunächst nur die typischen, gewissermaßen abstrahierten Krankheitsverläufe berücksichtigen. In der Wirklichkeit kann es zu Überschneidungen mehrerer, für die gestörte Symbiose typischer Verlaufsformen kommen, wenn auch die klinische Erfahrung zeigt, daß im allgemeinen die Grundtypen im Einzelfall wiederzuerkennen sind. Sind es doch nur wenige, deren sich die Natur bedient, um die Selbst- und Arterhaltung zu verwirklichen.

Der Hauptgesichtspunkt, der der nun folgenden Einteilung der Infektionskrankheiten zugrunde liegt, ist der für jede Symbiose grundlegende der *räumlichen Anordnung des Gastes im Wirt*, mit anderen Worten: das lokalisatorische Prinzip. Diese Anordnung ist nicht zufällig, sondern reguliert von den besprochenen Teilfunktionen von Wirt und Keim, wie sie aus der Phylogenese hervorgegangen sind (S. 10f.).

Aus der Phylogenese geht aber zugleich noch ein *zweites Einteilungsprinzip* hervor: *die Art der Angepaßtheit des Infektionsstoffs an den Aufenthalt im Menschen*. Wir haben zu unterscheiden diejenigen Infektionskrankheiten, die nur von Mensch zu Mensch übertragen werden und deren Keime, wie ausgeführt, zu den normalen Symbionten des Menschen in verwandtschaftlicher Beziehung stehen; zweitens die Infektionen mit Erdkeimen, die außerhalb des Menschen auch frei, also ohne Symbiose, leben können, und diejenigen, die vom Warmblüter als Ausläufer von Tierepidemien auf den Menschen übergehen können, und drittens diejenigen, bei denen der Symbiont einen obligaten Entwicklungszyklus zwischen Mensch und Insekt durchmacht (Krankheiten mit Biozoonose).

Eine Einteilung nach diesen beiden pathogenetischen Gesichtspunkten ordnet die Infektionskrankheiten gleichzeitig ziemlich übereinstimmend mit der Stellung der Infektionsstoffe im biologischen System, wie sie im vorigen Abschnitt besprochen wurde; es gibt jedoch dabei auch Überschneidungen (s. z. B. die lokalen Protozoeninfektionen und die Psittakose). Auch wissen wir von manchen Infektionskrankheiten zweifellos noch zu wenig, als daß sich nicht die pathogenetischen Ansichten

darüber noch ändern könnten, so z. B. von den Anginakrankheiten, einschließlich Scharlach und Diphtherie, und den Viruskrankheiten.

Die klinische Symptomatologie und die pathogenetische Stellung der einzelnen Infektionskrankheit stimmen bei dieser Einteilung im ganzen überraschend gut überein. So gehören die Infektionskrankheiten mit gemeinsamem führendem Symptom fast stets auch pathogenetisch in bezug auf die räumliche Anordnung der Symbiose zusammen, und der gesamte Ablauf zeigt in jeder pathogenetischen Gruppe vielerlei symptomatologische Ähnlichkeiten. Jedenfalls erleichtert eine solche Systematik, die keineswegs darauf Anspruch macht, die einzig mögliche zu sein, die Einarbeitung in das schwierige, weil sonst so unübersichtliche Gebiet der Infektionskrankheiten. Vor allem aber gibt uns eine solche Anordnung eine Ahnung vom Sinn der ganzen Infektionsprozesse, die in ihrer wunderbaren Zweckmäßigkeit und Dramatik im Kleinen ein höchst fesselndes Beispiel geben von den biologischen Regeln, die auch im Großen in der ganzen organischen Welt, in der sog. Ökologie von Pflanzen, Tieren und Menschen, verwirklicht sind, die uns die enge Verwobenheit des Individuums mit seiner Umwelt einerseits und die in der Natur stets verwirklichte Überordnung der Art- über die Selbsterhaltung andererseits symbolisieren. Durch diese wird eine phylogenetische Entwicklung ja überhaupt erst ermöglicht.

Die *Grundtypen der gestörten Symbiose* sind, wie bereits erörtert, folgende:

1. Die lokale Infektion (S. 9). Sie löst oft, je nach Sitz, Art und Ausbreitung, mehr oder weniger starke Reaktionen des Gesamtorganismus aus; der Mikrosymbiont jedoch bleibt stets auf eine oder mehrere Stellen des Wirts beschränkt. Je nach Sitz (Haut, Darm usw.) und Art (körpereigene oder -fremde Keime) der lokalen Infektion schälen sich die klinischen Krankheitsbilder aus der großen Menge der Lokalinfektionen als typische Infektionskrankheiten heraus oder nicht, so z. B. die Ruhr als seuchenhafte Infektionskrankheit gegenüber einer Cystitis als lokaler Infektion ohne Charakter einer Infektionskrankheit.

Außer den von Mensch zu Mensch übertragbaren Lokalinfektionen sind auch die Erd- bzw. Schmutzinfektionen lokaler Art.

Starke Beziehungen zur Allgemeininfektion haben die Anginakrankheiten; neuere Arbeiten stellen sie zu den echten Allgemeininfektionen. Auch die Infektionen, die durch eine hyperergische Reaktion des Wirts gekennzeichnet sind, sind pathogenetisch noch umstritten. Bei beiden findet aber jedenfalls die Symbiose ganz überwiegend nur an umschriebener Stelle statt und löst von hier aus Fernwirkungen aus, wenn auch vielleicht manchmal die lokale Begrenzung vorübergehend überschritten wird.

2. Die Allgemeininfektion (S. 9): Es gibt eine gesetzmäßige Form, bei der die Allgemeininfektion nur ein Durchgangsstadium darstellt, und eine Dauerform, die unter natürlichen Verhältnissen, d. h. ohne operativen Eingriff, eine meist irreparable Entgleisung der Symbiose darstellt.

Die erste ist die *cyclische Allgemeininfektion*, wie wir sie bei der Mehrzahl der wichtigsten Infektionskrankheiten verwirklicht finden.

Sie führt nach der Inkubation und dem Stadium der Generalisation (Allgemeininfektion) über die Organmanifestation zur Heilung mit Krankheitsimmunität, wenn wir vom tödlichen Ausgang absehen. — Die auf den Menschen übertragbaren Warmblüterkrankheiten (Zoonosen) schließen sich in ihrem pathogenetischen Verhalten den von Mensch zu Mensch übertragbaren cyclischen Infektionskrankheiten an. Eine pathogenetische Gruppe für sich innerhalb der cyclischen Infektionskrankheiten bilden die eigentlichen Blutinfektionen, das sind die Protozoenkrankheiten und einige Wurmkrankheiten, die auf Grund einer hoch entwickelten Biozoonose (S. 12) zustande kommen und mit einer echten Vermehrung der Symbionten im strömenden Blut einhergehen.

Bei der zweiten Form der Allgemeininfektion, der *Sepsis*, bekommt durch einen unglücklichen Zufall irgendeine Lokalinfektion des Wirts unmittelbare Verbindung mit der Blutbahn, und dadurch treten fortlaufend Keime ins Blut über, ohne sich dort, wie bei den eigentlichen Blutinfektionen, zu vermehren. Diese Form ist, vom Gesichtspunkt der Phylogenese aus gesehen, eine Entgleisung, die nie ihren Zweck, die Arterhaltung zu sichern, erfüllen kann (S. 137). Sie hinterläßt keinerlei Immunität und würde zu einer Austilgung von Mensch und Keim führen, wenn sie übertragbar und nicht ein seltenes, von der Natur gewissermaßen unvorhergesehenes Ereignis wäre.

A. Die lokale Infektion.

Fassen wir unter diesem Begriff alle vorkommenden Arten einer örtlich beschränkt bleibenden Symbiose mit irgendwelchen Mikrosymbionten zusammen, so handelt es sich dabei um eine riesige Summe der verschiedensten Krankheitsprozesse, die sich trotzdem pathogenetisch in nur wenige Gruppen einteilen lassen. Die meisten davon fallen aber nicht unter diejenigen Krankheiten, die man als Infektionskrankheiten zusammenzufassen pflegt, sondern sie sind teils, soweit sie internistisch sind, Organkrankheiten, die in den Lehrbüchern nicht im Abschnitt Infektionskrankheiten, sondern bei den übrigen Kapiteln besprochen werden (Bronchopneumonie, Gallen- und Harnblasenentzündung usw.), teils fallen sie in andere Fachgebiete, so die chirurgischen Wundeiterungen, die infektiösen Haut-, Augen-, Ohrenprozesse usw. Einige lokale Infektionen aber heben sich als typische, weil seuchenhaft auftretende, Infektionskrankheiten heraus; es sind Gonorrhöe, Tetanus, Erysipel und die typischen Darminfektionen. Sie sind durch die Konstanz ihrer Krankheitsbilder als typische Infektionskrankheiten klinisch umschrieben. Auf die besondere Stellung der Anginakrankheiten und derjenigen mit hyperergischer Reaktion wurde bereits hingewiesen.

Die pathogenetischen *Haupteigenschaften* der lokalen Infektionen sind folgende:

Allen lokalen Infektionen ist das Auftreten einer *örtlichen Entzündung* und die Tatsache gemeinsam, daß eine *Verbreitung im Wirt nur konti-*

nuierlich durch Weiterkriechen der Infektion in die nächste Umgebung stattfindet. Zu dieser örtlichen und in den meisten Fällen uncharakteristischen Entzündung können charakteristische Erscheinungen hinzutreten, und zwar entweder durch *Funktionsausfälle des Wirts* infolge des Sitzes der betreffenden lokalen Infektion (z. B. in der Lunge oder im Darm), oder auch durch die *Art der kontinuierlichen Verbreitung* des Prozesses (z. B. bei den Streptokokkeninfektionen Abscedierung, Phlegmone oder Erysipel), oder auch durch *Ektotoxinwirkungen* des Keims (z. B. beim Tetanus).

Geschwindigkeit und Intensität des Verlaufs wechseln von Fall zu Fall, je nach den individuellen Eigenschaften von Wirt und Keim, d. h. je nach der vorhandenen Gleichgewichtslage. Es gibt also *keine feste Normierung* des Verlaufs, keine inneren Gesetzmäßigkeiten. Vielmehr sind für ihn auch die zufälligen Mengenverhältnisse der Infektionsdosis und anderer vorausgegangener Schädigungen des Wirts maßgebend. Sie bestimmen auch die *Empfänglichkeit*. Eine echte *Krankheitsimmunität* wird nicht erworben, bestenfalls eine gewisse Hebung der Infektionsresistenz.

Eine lokale Infektion kann manchmal im Verlauf *in einen anderen Typus der Infektion übergehen*. Es kann eine hyperergische Reaktion des Wirts, in seltenen Fällen auch eine cyclische Allgemeininfektion hinzutreten, wichtig ist der *Übergang in Sepsis*.

Häufig kommt es zu *ein- oder mehrmaligem Einbruch von Keimen in die Blutbahn*, zur **Bakteriämie**, aber ohne daß, wie bei der Sepsis, eine fortgesetzte Einschwemmung von Keimen erfolgt. Dieses klinisch ziemlich belanglose Ereignis kann bei jeder Absceßincision, Abort-ausräumung u. ä. nachgewiesen werden. Die Keime werden meist in wenigen Minuten wieder aus der Blutbahn entfernt. Nur prä mortal kommt manchmal eine massive Überschwemmung des ganzen Körpers mit Keimen zustande (*terminale Bakteriämie*), wenn die die Infektion lokalisierenden Gleichgewichtsfaktoren versagen, wobei es wohl zu einer echten Vermehrung der Keime im Blut des sterbenden Wirts kommt. Nur insofern sind die gelegentlichen Bakteriämien von Bedeutung, als sie zur Ansiedlung von Keimen an einer vom Primärherd entfernten Stelle, also zur Entstehung neuer lokaler Infektionsprozesse, führen können (*Metastasen*, z. B. paranephritischer Absceß ohne gleichzeitige Sepsis). Auf diese Weise entsteht manche lokale Infektion ursprünglich hämatogen, ohne daß der dazu führenden Bakteriämie pathogenetisch eine andere Bedeutung beizulegen wäre als die einer zufälligen und einmaligen Keimverschleppung.

Die für die Klinik selbstverständliche *Einteilung* der lokalen Infektion hat sich *nach ihrem Sitz im Menschen* zu richten, da hiervon die Symptomatologie in erster Linie abhängt.

a) Die lokalen Infektionen von Haut, Schleimhäuten und Körperhöhlen.

α) Die lokalen Infektionen der Haut.

Die unversehrte Haut bietet für eine zu Krankheit führende Symbiose keinen Angriffspunkt, da sie durch das verhornte Epithel der

Epidermis mechanisch gut geschützt und durch ihren Säuremantel auch chemisch gefeit ist. Stets sind es Gelegenheitsursachen, d. h. Verletzungen jeglichen Ausmaßes, große oder kleine, oft subjektiv gar nicht wahrgenommene, die Veranlassung zu einer lokalen Infektion der Haut werden. Die Infektion gelangt dann alsbald ins Unterhautgewebe und führt in diesem mesenchymalen Organ zur Reaktion. Allen exogenen Infektionen der Haut ist also gemeinsam, daß für sie eine Eintrittspforte erst traumatisch geschaffen werden muß, ehe sie zu Krankheit führen.

Bei den **banalen Eiterinfektionen** mit Staphylokokken oder Streptokokken richtet sich das klinische Bild in erster Linie nach der Art und Tiefe der veranlassenden Verletzung sowie nach der Reaktion des Wirts, und erst in zweiter Linie nach der Keimart. Zwar neigen die Staphylokokkeninfektionen mehr zu Eiterung und Abscedierung, die Streptokokkeninfektionen mehr zu Phlegmone. Da der Unterschied jedoch nur graduell ist, seien die banalen Eiterprozesse hier zusammengefaßt.

Bei größeren Traumen kommt es zunächst zu Wundeiterung, bei kleineren scheinen die Eiterherde, wenn sich das Epithel über ihnen schon wieder geschlossen hat, oft aus der Tiefe zu kommen, so bei Abscessen oder Panaritien, bei Vereiterung von Hautdrüsen (Schweißdrüsenabsceß, Furunkel, Acne) usw.

Bei Furunkulose und Acne wird auch die hämatogene Entstehung erörtert, wobei man vorübergehende Bakteriämien als Ursache annehmen müßte; der sichere Nachweis dafür fehlt jedoch.

Der Einfluß der Reaktion des Wirts auf die lokalen Infektionen wird am besten am Beispiel des Diabetikers klar, der infolge der Zucker- verarmung seiner Gewebszellen, die den Zucker nicht ausreichend zu assimilieren vermögen, eitrigen Infektionen gegenüber erhöhte Anfälligkeit und erschwerte Heilung zeigt. Die vielfältigen derartigen Verschiedenheiten der Disposition der Haut sind jedoch in ihrer Pathogenese erst zum Teil bekannt. So ist z. B. die Pathogenese der Furunkulose und Acne noch nicht geklärt, wenn auch in der Lehre von den Hormonen (Zusammenhang der Acne juvenilis mit den Sexualdrüsen) und den Vitaminen (mangelhafte Infektionsresistenz besonders bei C-Hypovitaminose) Teilfaktoren bekanntgeworden sind (s. S. 27f.).

Das klinische Bild der eitrigen Infektion hängt weiter von der Art ab, wie sich die Ausbreitung von der Eintrittspforte aus gestaltet: In der Unterhaut entsteht bei guter Demarkierung der *Absceß*, bei schlechter die *Phlegmone*, bei Weitertransport der Keime in den Lymphgefäßen die *Lymphangitis*, manchmal mit anschließender *Lymphadenitis* und *Lymphdrüsenabsceß*; die letztgenannten Formen betreffen vor allem Streptokokkeninfektionen, z. B. beim Scharlach. Eine besondere Form von Ausbreitung der Streptokokken, und zwar in den feinsten Lymphgefäßen der Unterhaut, führt zum Erysipel.

Das Erysipel verläuft klinisch, wie alle Lokalinfektionen, sehr verschieden schwer: fieberfrei bis hoch fieberhaft, bald mit, bald ohne Schüttelfrost, bald in wenigen Tagen, bald rezidivierend oder kriechend, über Wochen ausgedehnt. Auch soweit von einer Inkubation gesprochen

werden kann, wechselt diese zwischen $\frac{1}{2}$ bis zu 3 Tagen. Entsprechend sind auch die Allgemeinsymptome der Infektion verschieden stark. Das führende Symptom ist der Hautprozeß, der sich in fast 90% der Fälle am Kopf, vor allem am Gesicht abspielt, gelegentlich auch auf Schleimhäute übergehen kann. Bakteriämie gehört nicht zum Erysipel; der gelegentliche initiale Schüttelfrost ist jedoch wohl als Ausdruck einer initialen Bakteriämie zu deuten. Sie wird sofort wieder gedrosselt, um dann höchstens terminal wieder aufzutreten. Sepsis nach Erysipel ist selten. Eine Immunität hinterläßt das Erysipel nicht, wie bei einer lokalen Infektion auch nicht anders zu erwarten ist, im Gegenteil besteht eine individuelle Disposition, die häufig zu Zweit- oder Dritterkrankungen führt. Pathogenetisch bestehen zweifellos Beziehungen zur croupösen Pneumonie (s. S. 88) und damit zu den cyclischen Allgemeininfektionen, besonders bei den hoch fieberhaft verlaufenden Fällen (vgl. S. 150).

Zu Komplikationen führen die banalen Eiterinfektionen durch vorübergehende Bakteriämien, die besonders unter mechanischer Einwirkung von außen (Palpation, Verbandwechsel, Operation) zustande kommen. Diese geben vor allem bei den Staphylokokkeninfektionen Anlaß zur Metastasierung. So entstehen fernliegende Abscesse, besonders häufig paranephritisch und osteomyelitisch, auch in den serösen Höhlen der Brust (Pleuraempyem) und der Gelenke (Gelenkempyem). Diese Metastasen verlaufen wiederum nach dem Typus der lokalen Infektion. Auch bei Streptokokkenherden kommen wohl derartige Bakteriämien vor und werden Anlaß zu Metastasen im Sinne der Herdinfektion; für diese ist jedoch noch eine besondere Reaktionsweise des Wirts Voraussetzung, worauf später einzugehen sein wird (s. S. 74ff.). Die Herstellung einer fortdauernden Kommunikation zwischen Infektionsherd und Blutbahn führt zur Allgemeininfektion vom Typus der Sepsis.

Die Staphylokokken und Streptokokken sind Angehörige der großen Familie der Coccaceae und gehören zu deren grampositiven Vertretern. Außerhalb des Menschen kommen beide in fast unzähligen Spielarten vor, und auf den oberflächlichen Schleimhäuten des gesunden Menschen finden sich Vertreter dieser Familie stets als normale Symbionten.

Die Spielarten der *Staphylokokken*, die der traubenförmigen Lagerung im mikroskopischen Bild ihren Namen verdanken, sind uns nur durch ihr Verhalten in der künstlichen Kultur unterscheidbar: ihre Kolonien zeigen eine Eigenfarbe, wobei es alle Übergänge vom Porzellanweiß über das Goldgelb bis zum Zitronengelb gibt. Auf der Blutagarplatte können sie durch Hämolysevermögen einen hellen Hof um die in 24 Stunden gewachsene Kolonie herum bilden oder nicht. Die Größe des einzelnen Coccus unterliegt ebenfalls großen Schwankungen. Von weiteren Eigenschaften, mit denen man die verschiedenen, stets durch Übergangsformen miteinander verbundenen Spielarten voneinander abtrennen kann, kann für klinische Zwecke abgesehen werden. Im akuten „heißen“ Eiterherd findet man fast stets die gelb wachsende, hämolyisierende und mikroskopisch gleichmäßig feinkörnig erscheinende Spielart, die man als *Staphylococcus pyogenes aureus haemolyticus* bezeichnet. Je weniger der Herkunftsort klinisch einem solchen Eiterherd gleicht, um so mehr pflegen sich die Eigenschaften des betreffenden *Staphylococcus* von dieser Spielart zu unterscheiden, und auf der gesunden Haut, also am Übergang zur Umwelt, findet man meist nur die weiße nichthämolyisierende Form, den *Staphylococcus albus*, der auch in der freien Natur der häufigste Vertreter ist.

Die Spielarten der *Streptokokken*, die im Gewebe (in der künstlichen Kultur oft nicht!), unter dem Mikroskop betrachtet, in Ketten hintereinander zu liegen

pflügen, unterscheiden wir ebenfalls nach ihrem Verhalten in der künstlichen Kultur, besonders auf der SCHOTTMÜLLERSchen Blutagarplatte, wo sie farblose, kleine Kolonien bilden und ein verschiedenes Vermögen besitzen, das dem Agar zugesetzte Blut zu zersetzen. Sie bewirken das teils durch Bildung eines hellen Hofes wie bei den Staphylokokken (Hämolyse), teils durch Verwandlung des Hämoglobins in bräunliches Methämoglobin, das dann infolge optischer Kontrastwirkung auf der roten Blutplatte als grüner Hof um die Kolonie herum erscheint (Vergrünung), teils lassen sie den Blutfarbstoff unverändert (anhämolytische Streptokokken). Zwischen diesen drei Stufen der Blutzersetzung gibt es alle Übergänge. Man kann zur Kennzeichnung der Spielarten weiter das Vermögen, verschiedene Zucker (Milchzucker, Äsculin) zu zersetzen, sowie die Empfindlichkeit gegen Chemikalien (Gallensäure, Optochin) heranziehen (Milchsäurestreptokokken, Enterokokken). Im akuten Entzündungsherd findet man die Streptokokken in der Form des *Streptococcus pyogenes haemolyticus*, im chronischen Herd (Zahnwurzelgranulome!) vorwiegend in der vergrünenden Form, die auch schon auf den normalen Schleimhäuten der Mundhöhle und des Enddarms (als Enterokokken) vorhanden ist. Wir finden aber auch beim Gesunden fast regelmäßig die anhmolytische Form. Auf die anaeroben Streptokokken wird noch besonders einzugehen sein (s. S. 61).

Aus den lokalen Infektionen der Haut bzw. Unterhaut schält sich noch eine Anzahl weiterer Infektionen heraus, die durch typische Reaktionsweisen des Wirtsorganismus auffallen. Es handelt sich hierbei um die **Erd- bzw. Schmutzinfektionen**.

Der **Milzbrand** zeigt klinisch meist das Bild eines schweren hämorrhagischen Karbunkels.

Der *Milzbrandbacillus* ist ein grampositives, plumpes, aerob wachsendes Stäbchen, das morphologisch und kulturell ganz gleiche, aber ungiftige Verwandte hat, die sich ubiquitär im Erdboden finden; er selbst findet sich hauptsächlich am Fell von Weidetieren. Im Tierkörper bildet er eine Kapsel; ob er echtes Ektotoxin produziert, ist noch unsicher. Er kann Sepsis machen.

Die **Aktinomykose** schreitet, oft chronisch, in die Tiefe des Unterhautgewebes, ja ins Mediastinum fort und macht die brettharte Schwellung, aus der es zur Fistelbildung nach außen kommen kann.

Der Mikrosymbiont gehört zu den höheren Pilzen, aus deren Familie wir auch eine ganze Reihe von anderen Mikrosymbionten kennen, die ebenfalls in der Haut des Menschen vorkommen und dort typische Reaktionen auslösen, die klinisch in das Fach der Dermatologie gehörenden Hautmykosen (*Favus*, Mikrosporie, Trichophytie, Epidermophytie).

Bei den **anaeroben Wundinfektionen** kommt zu der lokalen Infektionswirkung eine Allgemeinwirkung durch Resorption echter Ektotoxine hinzu, zu deren Absonderung die anaeroben Wundkeime befähigt sind. Diese führt zu schweren Vergiftungserscheinungen des Wirts, und gleichzeitig schreitet der lokale nekrotisierende Prozeß, wenn nicht rechtzeitig bekämpft, mit unheimlicher Schnelligkeit weiter, indem die Keime sich im Muskel- und Bindegewebe bzw. in den Lymphbahnen sehr rasch verbreiten. Auch der Übergang in echte Sepsis kommt vor und terminale Bakteriämie ist die Regel. Meist handelt es sich um Mischinfektionen mit mehreren anaeroben, oft dazu auch aeroben Keimen.

Von den anaeroben Bacillen, die alle sporenbildende grampositive Stäbchen sind und nur bei Abwesenheit von Sauerstoff gedeihen, ist der **FRÄNKELSche Gasbacillus** am weitesten verbreitet. Er findet sich auch oft im Darm des

Menschen. Die Sporen sind in Tierkot und Erde, Straßenstaub u. a. enthalten, wo sich auch viele nah verwandte harmlose Anaerobier finden. Gegen die Ektotoxine der Wundanaerobier besitzen wir hochkonzentrierte antitoxische Seren.

Der Tetanus wird meist, wie das Erysipel, als Infektionskrankheit für sich aus der großen Zahl der Wundinfektionen herausgenommen. Unter dem Gesichtspunkt der Symbiose ist er jedoch auch nur eine lokale Infektion, bei der es sogar fast nie zu einer wesentlichen Ausbreitung der lokalen Symbiose kommt, die sich vielmehr bei nur kleiner Anzahl von Keimen, oft lokal nur geringfügig, über lange Zeit erstreckt (Spättetanus!). In bezug auf die Giftbildung verhält sich der *Tetanusbacillus* wie die anderen anaeroben, ihm nahe verwandten Wundkeime, d. h. er bildet ein echtes Ektotoxin. Die Tetanuskrankheit jedoch ist pathogenetisch andersartig und dadurch bedingt, daß das von den Bacillen abgesonderte Gift eine strenge Organotropie besitzt, d. h. daß es durch seine Affinität zum Nervengewebe im peripheren Nerven und im Zentralnervensystem angereichert und fortgeleitet wird. Von hier aus, besonders von der motorischen Vorderhornzelle aus, entsteht die tetanische Übererregbarkeit der Muskeln. Dem *Tetanusbacillus* fehlt die Fähigkeit, sich im Gewebe stärker auszubreiten, und daher ist die lokale Reaktion des Wirts geringfügig. Man spricht von der geringen Infektiosität des *Tetanusbacillus*, den DOERR [3] (zusammen mit dem bakteriologisch ebenfalls nahe verwandten *Bacillus botulinus*) als toxischen Saprophyt bezeichnet.

Das Tetanusgift wird zum Teil von der Wunde direkt in die dort befindlichen Nerven aufgenommen und wandert nach der von H. H. MEYER aufgestellten, allerdings nicht unangefochten gebliebenen (DOERR [4]) Theorie in diesem zum Zentralnervensystem hinauf, zum Teil gelangt es ins Blut und wird aus diesem von allen muskulären Nervenendigungen des Körpers absorbiert. Das letztere hat zur Folge, daß tetanische Symptome sich manchmal, gerade bei kleineren Gewebsverletzungen, zuerst nicht wie gewöhnlich in der verletzten Extremität, sondern in der den motorischen Kernen zunächst gelegenen Kau- und Nackenmuskulatur einstellen können, da das ins Blut gelangte Gift auf deren Nervenbahnen zuerst die Nervenkerne erreicht. Der Tetanus ist eine Erkrankung des motorischen Nervensystems, weil das in die sensiblen Nerven gelangende Toxin auf seiner Wanderung in den Spinalganglien eine Sperre erreicht, über die hinaus es nicht ins Zentralnervensystem gelangen kann. Allerdings muß man die Reflexsteigerung und auch die manchmal auftretenden Schmerzen als Ausdruck eines Übergreifens der Vergiftung auf sensible Teile des Rückenmarks ansehen. Die Schwere der Krankheit geht der Menge des ausgeschütteten Toxins parallel.

Die Anwendung des Begriffs einer Inkubation auf den Tetanus ist unrichtig. Die Dauer von der Infektion bis zum Beginn der klinischen Erscheinungen ist nur eine Frage des Gifttransports und entbehrt damit einer der Symbiose von Mensch und *Tetanusbacillus* zukommenden inneren Gesetzmäßigkeit. Eine echte Krankheitsimmunität wird, wie bei allen lokalen Infektionen, nicht hinterlassen, sondern nur eine meist bald wieder abklingende Giftimmunität (vgl. auch die Verhältnisse bei der Diphtherie).

Der *Tetanusbacillus* ist ein anaerober Sporenbildner (Tennisschlägerform). Die Stärke des Giftbildungsvermögens ist bei den einzelnen Stämmen sehr verschieden, und nicht selten fehlt es ganz.

β) Die lokalen Infektionen der oberflächlichen Schleimhäute.

Den meisten oberflächlichen Schleimhäuten stehen Mittel zur Beseitigung von eingedrungenen Keimen zur Verfügung, wie wir daraus schließen können, daß sie trotz ihrer starken Exposition gegenüber der Außenwelt in gesundem Zustand praktisch steril gefunden werden. Das gilt für Conjunctiva, Nase, Bronchien und Urethra. Nur Mundhöhle und Vagina leben in Dauersymbiose mit Bakterien. Sie vermögen jedoch dabei genau zu wählen, welche Arten sie zulassen, und ortsfremde werden auch hier rasch beseitigt. — Die Mittel zur Bakterienbeseitigung sind nur zum Teil bekannt. Die Schleimhäute entbehren des schützenden Säuremantels der Haut, sind aber schon durch ihren Saftstrom befähigt, sich mechanisch zu reinigen. Im Tränen- und Nasensekret sind hoch wirksame bakteriolytische Stoffe enthalten (Lysocyme), auch im Speichel sind solche, die die Bakterien schädigen bzw. morphologisch beeinflussen; der Phagocytengehalt der Schleimhautsekrete trägt wohl außerdem zur Aufrechterhaltung der ortseigenen Flora bei.

Versagen diese Gleichgewichtsfaktoren der normalen Symbiose, so kommt es zu **Katarrhen der Schleimhäute**, die entweder durch mechanische, chemische oder thermische (Erkältung!) Schädigung des Wirts oder durch bakterielle Infektion oder durch beides zusammen veranlaßt sein können. Die Eintrittspforte für den Keim wird also hier nicht mehr, wie bei der Haut, immer durch ein Trauma geschaffen.

Für die gewöhnlichen Katarrhe der Schleimhäute spielen die Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, die Hauptrolle. Sie werden dabei in allen Abstufungen, von der starken Hämolyse bis zur schwachen Vergrünung, gefunden, und diese Eigenschaft geht der Schwere und dem Verlauf der Katarrhe parallel. Je nach der Stärke des Katarrhs ist die Beteiligung des submukösen Gewebes als des mesenchymalen Anteils der Schleimhäute verschieden.

Bei den Katarrhen der oberflächlichen Schleimhäute spielt auch die Disposition des Wirts eine große Rolle, besonders in der Form der hyperergischen Reaktion. Diese ist insbesondere an der Entstehung der Fernwirkung, d. h. der Allgemeinsymptome der Infektion (Fieber usw.), beteiligt. Hierdurch bestehen Beziehungen zum pathogenetischen Typus der Infektion mit hyperergischer Reaktion (s. S. 73). Um die Ursache der Erkältungskrankheiten, besonders der oberen Luftwege, ist viel gestritten worden; man darf für sie nicht *einen* ursächlichen Faktor beschuldigen, sie sind vielmehr im besonderen Maße Gleichgewichtsstörungen mit Beteiligung der verschiedenen genannten Faktoren.

Unter den akuten Katarrhen der oberflächlichen Schleimhäute ist einer als klinische Einheit für sich, als Infektionskrankheit, gekennzeichnet, das ist die Urethritis specifica, die **Gonorrhöe**. Sie ist besonders durch den Umstand gefährlich, daß der Prozeß oft von den

oberflächlichen auf die tiefen Schleimhäute und weiter übergreift (männliche und weibliche Genitalwege, Epididymis, Adnexe). Gelegentliche Bakteriämien können zur Ansiedlung in serösen Höhlen (Gelenke) führen, wodurch pathogenetische Beziehungen zur Infektion mit hyperergischer Reaktion und auch zur echten cyclischen Infektionskrankheit bestehen. Auch Übergang in Sepsis kommt vor. Primär ist die Gonorrhöe jedoch eine rein lokale Infektion.

Der *Gonococcus* gehört der Gruppe der gramnegativen Mikrokokken an und ist weder mikroskopisch noch kulturell von den beiden anderen Hauptvertretern dieser Familie, dem Meningococcus und dem Micrococcus catarrhalis, sicher zu unterscheiden. Die Unterscheidung gelingt meist durch Agglutination, ergibt sich aber mit großer Sicherheit aus der Kenntnis der Herkunft des untersuchten Materials: ein gramnegativer semmelförmiger Coccus aus der Harnröhre oder Conjunctiva ist ein Gonococcus, aus dem Liquor ein Meningococcus, aus Sputum ein Micrococcus catarrhalis; in der Nase und im Rachen kann die Unterscheidung der beiden letzteren schwierig werden, was besonders für die Untersuchung auf Meningokokkenträger wichtig ist. Den beiden erstgenannten ist in dem vom Menschen gewonnenen Untersuchungsmaterial die intracelluläre Lagerung gemeinsam, die der *M. catarrhalis* meist vermissen läßt; diese Lagerung entspricht aber nur einem bestimmten Stadium in der Symbiose von Wirt und Keim und wird oft späterhin nicht mehr gefunden.

Bei der lokalen Infektion der oberflächlichen Schleimhäute werden nicht selten eine Reihe von Keimen gefunden, die sonst für ganz andere Infektionskrankheiten charakteristisch sind, z. B. Typhusbacillen; sie leben dann auf den Schleimhäuten, ohne in die Tiefe vordringen zu

Übersicht über die von den normalen menschlichen Symbionten abgeleiteten Keime auf den oberflächlichen Schleimhäuten.

Standort	Keimgruppe				
	Streptokokken	Gramnegative Mikrokokken	Corynebakterien	Hämoglobino-phile Bacillen	Coli-Gruppe
Bindehaut	Pneumokokken, auch hämolyisierende Str.	Gonokokken	„Xerose“-Diphtheriebacillen	Morax-Achsenfeld-Bacillen	atypische Colibacillen
Nasenschleimhaut	hämolyisierende, vergrünende Str., Pneumokokken	<i>M. catarrhalis</i> , Meningokokken	Hofmannsche, Diphtheriebacillen	Influenzabacillen	<i>Bac. ozaenae</i> , typische u. atypische Colibacillen
Bronchialschleimhaut	desgl.	<i>M. catarrhalis</i>	Pseudo- und echte Diphtheriebac.	Influenza- u. Keuchhustenbacillen	Friedländer-Bacillen, Coli-, Paratyphus, Typhus- u. Ruhrbac.
Mundschleimhaut	alle Arten, besonders die sog. Mundstr.	<i>M. catarrhalis</i> , Meningokokken	desgl.	desgl.	desgl.
Schleimhaut der Vulva bzw. Vagina	Milchsäurestr. (selten neben den Döderlein-Bac. in der Scheide)	Gonokokken	desgl.	—	Colibacillen
Harnröhrenschleimhaut	vergrünende Str.	Gonokokken	feine Corynebakterien	Influenzabacillen	Coli u. alle Angehörige d. Gruppe <i>B. lactis aerogenes</i> , <i>faecalis</i> <i>alcaligenes</i> u. a.

können. Weiter sind im Laufe der Zeit aus den wenigen Bakterienfamilien, die die Symbionten des Menschen stellen, je nach dem Fundort neue „Arten“ abgeteilt worden, die wohl nichts anderes sind als Standortvarietäten der betreffenden Keimgruppe: z. B. Friedländer-, Morax-Achsenfeld-Bacillen u. a. Wie vorstehende Übersichtstabelle zeigt, haben all diese Keime enge verwandtschaftliche Beziehungen zu normalen Symbionten des Menschen, und meist kommen sie auch nur bei gleichzeitiger Anwesenheit des ihnen verwandten normalen Keims, also in enger Gemeinschaft mit diesem, vor.

Die sich aus solchen Schleimhautinfektionen ergebenden Krankheitsbilder haben ihre kleinen Verschiedenheiten, ohne sich im allgemeinen als wohl charakterisierte Infektionskrankheiten aus der Zahl der lokalen Infektionen wesentlich herauszuheben. Kleine klinische Unterschiede können dabei trotzdem schon die „spezifische“ Diagnose erlauben. So kann z. B. der Ophthalmologe manchmal schon am örtlichen Befund die verschiedenen Formen der Conjunctivitis unterscheiden. Im Rahmen der Pathogenese sind diese Unterschiede von geringer Bedeutung.

Eine Ausnahme bildet das **Trachom** der Conjunctiva, dessen Entstehungsart bzw. „Erreger“ jedoch noch völlig in Dunkel gehüllt ist. Es wurde erwogen, ob es eine lokale Virusinfektion ist; jedoch konnte diese Behauptung bisher nicht bewiesen werden.

Erwähnt sei noch, daß es in der Mundhöhle und den Luftwegen, ähnlich wie auf der Haut, gelegentlich auch zur lokalen Symbiose mit höheren Pilzen (**Soor** u. a.) kommt, meist aber nur dann, wenn eine Schädigung des Wirts vorausgegangen ist.

γ) Die lokalen Infektionen der fakultativ sterilen Körperhöhlen.

Auch diese sind gegen die Ansiedlung einer Symbioseflora meist gut geschützt. Sie sind aber auch nicht so häufiger Infektion ausgesetzt wie die oberflächlichen Schleimhäute. Eine solche setzt vielmehr stets irgendwelche Gelegenheitsursachen voraus.

In den Lungen entsteht unter solchen Voraussetzungen das klinische Bild der Bronchopneumonie. Es kommt nur zustande, wenn eine Schädigung des Wirts in der Form einer anderen Krankheit, oft auch einer typischen Infektionskrankheit, vorausgegangen ist, oder durch Alter, Herzschwäche u. dgl. besondere Verhältnisse gegeben sind, oder wenn eine so massive exogene Infektion stattfindet, wie etwa bei Aspiration von Speisen, unreinem Badewasser usw. (Aspirationspneumonie). Jedenfalls handelt es sich um einen ganz anderen pathogenetischen Hergang als bei der croupösen Pneumonie, die eine wohl umschriebene Infektionskrankheit ist und dementsprechend auch gern gerade gesunde kräftige Menschen befällt (s. S. 87).

Die Art der Mikrosymbionten spielt für das klinische Bild der Bronchopneumonie eine ganz nebensächliche Rolle: man findet im Sputum bakteriologisch, was auch bei der lokalen Symbiose der oberflächlichen Schleimhäute angetroffen wird: hämolysierende und vergrünende Streptokokken einschließlich Pneumokokken, gramnegative Mikrokokken, auch Staphylokokken, Influenza-, Colibacillen, oft auch den dem Colibacillus nahe verwandten Friedländer-Bacillus, der sich von

diesem nur durch seine Schleimbildung und Mäusepathogenität unterscheidet, Eigenschaften, die man häufig auch bei Colibacillen finden kann. Alle diese Keime können allein, vorwiegend allein oder gleichzeitig, d. h. in „Mischinfektion“, im Sputum zu finden sein.

Bei den Entzündungen der ableitenden Gallen- und Harnwege, bei denen es sich stets auch um lokale Infektionen handelt, kann es fraglich erscheinen, auf welchem Wege die Bakterien diese Hohlräume erreichen. Handelt es sich doch in den meisten Fällen bei beiden um Keime, die hauptsächlich dem Darm entstammen, und es mag hier dahingestellt bleiben, ob die retrograde Infektion durch den Ductus choledochus bzw. durch Urethra-Blase-Ureter-Nierenbecken überwiegt, oder ob die Keime vom Darm aus mittels einer gelegentlichen Bakteriämie ins Blut kommen, dann durch Leber bzw. Niere ausgeschieden werden und sich nun in den Ausscheidungswegen ansiedeln. Es ist bekannt, daß intravenös injizierte Keime auf beiden Wegen ausgeschieden werden können. Auch wenn die Infektion auf dem Blutwege zustande kommt, haben alle diese Krankheitsvorgänge nur die Bedeutung einer lokalen Infektion, weshalb sie auch nicht zu den eigentlichen Infektionskrankheiten gerechnet werden.

Die häufigsten Keime sind Enterokokken als Standortvarianten der Streptokokkengruppe, hämolysierende Streptokokken und Colibacillen, auch Typhus- und Paratyphusbacillen, seltener Staphylokokken und ferner Protozoen, besonders Lamblien in der Gallenblase, Trichomonaden in der Harnblase.

Auch im Magen kommt es bei Fehlen der freien Salzsäure zur Ansiedlung einer lokalen Flora, die klinisch besonders dann von Bedeutung wird, wenn es sich um Colibacillen handelt. Sie kommen ebenfalls retrograd, vor allem bei Stauungszuständen im Darm, in den Magen. Es ist öfters behauptet worden, daß diese Infektion von Magen und Dünndarm für die Entstehung der perniziösen Anämie eine Bedeutung habe, besonders weil man häufiger beobachtet, daß es sich dabei um hämolysierende Colibacillen handelt. Es ist aber keine Frage, daß die Schädigung der Magenschleimhaut der Infektion vorausgehen muß; danach könnte es dann allerdings zu einem Circulus vitiosus kommen, indem die Colibacillen nun erst recht die atrophischen Prozesse in der Magenwand unterstützen. Eine anämisierende Wirkung ist durchaus fraglich.

Bei den Infektionen des Endometriums und der Adnexe ist ebenfalls die retrograde Infektion die Regel, wie das Beispiel der Gonorrhöe zeigt.

Von all diesen lokalen Infektionen aus kommt es gelegentlich zum Übergang in Sepsis: Urogenital-, besonders als Gonokokkensepsis, cholangitische Sepsis, besonders als sog. Cholangitis lenta.

δ) Die lokalen Infektionen der obligat sterilen Körperhöhlen.

Für sie gilt dasselbe wie für die fakultativ sterilen, nur daß wir hier als Infektionsweg meist den Blutweg durch gelegentliche Bakteriämie, dann auch den Lymphweg oder direkte Durchwanderung der Keime

annehmen müssen. Klinisch entsteht in den serösen Höhlen das Bild des Pleuraempyems, der eitrigen Perikarditis und Peritonitis und des Gelenkempyems, im Lumbalkanal dasjenige der eitrigen Meningitis.

Als Keime kommen dieselben wie bei den fakultativ sterilen Körperhöhlen in Betracht: alle Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, verschiedene Staphylokokken, Colibacillen und andere Angehörige der Coli-Typhusgruppe, ferner auch in Pleura und Lumbalkanal die Influenzabacillen.

In der Pleura kommen nicht selten Mischinfektionen mit anaeroben Keimen vor, und zwar besonders mit dem *Streptococcus putrificus* Schottmüller und dem *Bacillus symbiophilus* Schottmüller. Ersterer wächst in den Primärkulturen ziemlich streng anaerob, nach Umzüchtungen gewöhnt er sich meist rasch an aerobes Wachstum. Dieses letztere Verhalten hat Anlaß dazu gegeben, ihm eine Sonderstellung bakteriologisch zu versagen. Klinisch kann an dieser Sonderstellung kein Zweifel sein, da der üble fötide Geruch eines Pleuraempyems mit *Streptococcus putrificus* und dessen ernste Prognose vom Unterschied gegenüber anderen Streptokokkenempyemen drastisch überzeugt.

Krankheitserscheinungen in den genannten Körperhöhlen sind oft auch nur Ausdruck einer hyperergischen Reaktion des Wirts (s. S. 20), ohne daß es zur lokalen Symbiose kommt. Die Abgrenzung ist nicht ganz streng durchzuführen, da es nach anfänglicher reiner Fernreaktion auf hyperergischer Grundlage nachträglich zur lokalen Symbiose kommen kann. Außerdem können Ansiedlungen in diesen Körperhöhlen auch aus dem Tertiärstadium einer cyclischen Infektionskrankheit (s. dort) hervorgehen. Auf diese Weise kommt es z. B. zum Typhusempyem oder auch zur Meningokokken-Meningitis; die im Tertiärstadium erreichte Krankheitsimmunität führt so zur Organmanifestation (s. S. 83). Auch Übergang in Sepsis kann sich von allen diesen Infektionsprozessen aus ereignen.

b) Die lokalen Infektionen des Darmkanals.

Dem Darmkanal, soweit er bei Gesunden bakteriell besiedelt ist, kommt gegenüber den anderen bisher genannten Orten lokaler Symbiose insofern eine Sonderstellung zu, als er einer direkten Infektion von der Umwelt her nicht zugänglich ist. Diese wird dadurch verhindert, daß ihm Magen und oberer Dünndarm vorgeschaltet sind, die, mit hohen keimwidrigen Kräften ausgestattet, dafür sorgen, daß die Flora des Darms von der Umwelt her nicht beeinflußt wird.

Die Mittel und Wege des Wirts zur fast völligen Sterilisierung des Magens und des oberen Dünndarms sind nicht restlos bekannt. Sicher steht an erster Stelle der Säureschutz des Magens, der dem Säuremantel der Haut vergleichbar ist. Hinzu kommen aber bactericide und dissozierende Fähigkeiten der Darmsekrete, d. h. solche, die die Bakterien in ihrer Entwicklung hemmen und ihre morphologischen Eigenschaften verändern (Schrifttum s. bei HÖRING [4]).

Auch in den bakteriell besiedelten unteren Darmabschnitten sind solche Kräfte am Werk und halten das Gleichgewicht von Wirt und Keim aufrecht. Schon kleine Abweichungen von diesem, akut oder chronisch, durch Ernährungsstörung oder durch sonstige nichtinfektiöse Verdauungsstörungen mechanischer, nervöser und anderer Art bedingt, geben sich an der Bakterienflora des Darms zu erkennen. NISSLE hat

dafür den Ausdruck der Dysbakterie des Dickdarms geprägt. Die in solchen Fällen vorhandenen Keime zeigen in der Kultur mehr oder weniger starke Abweichungen vom typischen Verhalten der Darmbakterien. Und alle diese Abweichungen nähern das kulturelle Verhalten dieser noch als Colibakterien zu bezeichnenden Arten demjenigen der verwandten pathogenen Arten an.

So ist die Symbiose im Darm gegenüber den normalen Symbiosen der oberflächlichen Schleimhäute besonders fein reguliert. Für die dauernde Regeneration der Darmflora sind Einflüsse der Umwelt nicht von Bedeutung, sondern nur der durch die regelmäßige Entleerung der überschüssigen Flora mit den Fäces erfolgende Regenerationsreiz. Dieser Sonderstellung der Darmsymbiose entspricht auch ihre große Bedeutung für das Wohlbefinden des Wirts. Die Tatsache, daß die Darmflora an der Aufschließung der Nahrungsstoffe mithilft und dabei gleichzeitig ihre eigene Ernährung findet, zeigt, auf wie hoher phylogenetischer Stufe diese beiden Teile nützliche Symbiose steht. So ist auch leicht verständlich, daß schon geringe Störungen zu Folgeerscheinungen führen, mögen sie sich auf eine Veränderung der Symbionten oder auf eine die Norm überschreitende Ausbreitung derselben in die oberen Darmabschnitte beziehen.

Der wichtigste normale Darmsymbiont ist das *Bacterium coli*. Es ist ein bezüglich seiner Lebensbedingungen sehr anpassungsfähiges gramnegatives Stäbchen von äußerst wechselnder Form und Größe, wächst leicht aerob und anaerob und bewirkt aerob Gärung (CO₂-Bildung), anaerob Fäulnis (Indolbildung). Es ist stark beweglich und kann die meisten ihm angebotenen Zuckerarten vergären. Die ihm nahe verwandten „pathogenen“ Arten, Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbacillen, unterscheiden sich von ihm dadurch, daß ihnen jeweils die eine oder andere dieser Eigenschaften abgeht, daß sie also den im Darmmilieu stark wechselnden Daseinsbedingungen nicht ebenso vielseitig angepaßt sind. Sie besitzen dafür als Ausdruck ihrer Wechselwirkung mit dem menschlichen Gewebe, d. h. ihrer antigenen Fähigkeiten, agglutinatorische Eigenschaften, die das *Bacterium coli* nur in weniger hohem und weniger spezialisiertem Maße hervorbringt. Das *Bacterium coli* ist ihnen gegenüber äußerst variabel, es wird von seinen Daseinsbedingungen leicht beeinflußt und verliert dabei oft vorübergehend die eine oder andere Eigenschaft, um sie dann häufig, besonders in der künstlichen Kultur, später wieder zu erwerben. Daraus erklärt sich auch seine wechselnde Erscheinungsform bei der Dysbakterie des Dickdarms, übrigens ebenso auch diejenige im Tierdarm und bei seinem freien Vorkommen außerhalb des Darms von Mensch und Tier.

Neben dem *Bacterium coli* kommen mehr oder weniger regelmäßig im Darm des Gesunden Streptokokken vor, die eine Standortvarietät dieser formenreichen Keime sind und als *Enterokokken* bezeichnet werden, weiterhin oft Keime aus den Gruppen der Staphylokokken, diphtheriformen Bacillen, anaeroben Wundkeimen (Gasbrand u. a.). Weder zahlenmäßig im Vergleich zu den Colibakterien, noch klinisch kommt allen diesen größere Bedeutung zu. Nur gelegentlich, z. B. bei Colitis ulcerosa gravis, mögen die hierbei meist vorhandenen hämolysierenden Streptokokken bzw. hämolysierenden Enterokokken eine engere Wechselwirkung mit dem erkrankten Gewebe haben. Zu erwähnen ist ferner, daß sich in Cholera-gegenden im Darm vieler Gesunder Vertreter der Kommabacillen, zu denen der *Vibrio cholerae* gehört, finden, und daß auch die *Amoeba coli* als Vertreter der Protozoen im Darm Gesunder vorkommt.

Unter den lokalen Infektionen des Darms heben sich eine Reihe von symptomatologisch und bakteriologisch gut umschriebenen *Krankheits-einheiten* ab, die zu den Infektionskrankheiten gerechnet werden: die

Ruhr, die Cholera und die infektiösen Enteritiden. Wie bei allen lokalen Infektionen (im Gegensatz zu den cyclischen) ist jedoch die Symptomatologie dieser Krankheiten nur in geringem Maße „spezifisch“, wir finden in der Klinik *ähnliche Symptome auch bei nicht bakteriell veranlaßten Störungen*. So kennt man das Bild der gestörten Dickdarmsymbiose, also der Ruhr, auch bei der Quecksilbervergiftung, der Urämie (auf Grund der von der Niere retinierten, im Darm entstehenden giftigen Stoffwechselendprodukte) und besonders bei der ätiologisch nicht geklärten Colitis ulcerosa gravis; die Symptomatologie der gestörten Dünndarmsymbiose ist ebenfalls klinisch von den verschiedenen Dyspepsien und unspezifischen Durchfällen, diejenige der Cholera von der sog. Cholera nostras her bekannt. Man versteht darunter schwerere „unspezifische“ Durchfallserkrankungen.

Über die *Eintrittspforte* der spezifischen Darminfektionen besteht keine volle Klarheit: während eine solche bei den bisher besprochenen lokalen Infektionen fast immer in Form irgendeiner vorausgegangenen Gewebsschädigung nachweisbar ist, ist für die spezifischen Darminfektionen Empfänglichkeit wohl auch ohne solche vorhanden, worin sie den Tonsilleninfektionen ähneln. Zweifellos kommt es aber bei Darmgeschädigten besonders leicht zum Haften der Infektion. Es wird weiterhin erörtert, ob die Typhus-, Paratyphus- und Ruhrinfektionen bei normal funktionierendem, d. h. salzsäurehaltigem Magen diesen lebend passieren können oder schon in der Mundhöhle, besonders in den Tonsillen, ihre Eintrittspforte finden.

Das *führende Symptom* aller Störungen der Darmsymbiose ist der Durchfall. Man unterscheidet zwischen dem schleimig-eitrig-blutigen Dickdarm- und dem flüssigen, hellgelben bis grünen Dünndarmstuhl. Die Diagnose der einzelnen Infektionskrankheiten ergibt sich aus der Betrachtung des Stuhls zusammen mit den allgemeinen Zeichen der Infektion, wie sie stärkere lokale Infektionen stets zu begleiten pflegen. Hinzu treten Symptome durch Giftwirkungen, die das klinische Bild beeinflussen können; diese spielt für eine Reihe von Darminfektionen, besonders die sog. Fleischvergiftungen, eine größere Rolle.

Von einer *Krankheitsimmunität* kann nicht gesprochen werden.

Bei der **Ruhr** kann das führende Symptom (Durchfall mit Tenesmen) je nach Schwere der Erkrankung stärker oder schwächer ausgeprägt sein, besonders was die Blut- und Eiterbeimengung angeht. Man spricht je nachdem von der weißen oder roten Ruhr. Die Allgemeinsymptome wechseln ebenfalls stark wie bei jeder lokalen Infektion: Höhe und Dauer des Fiebers zeigen keinen festen Typus, Milztumor und Linksverschiebung im Blutbild können vorhanden sein oder fehlen, Zungenbelag und Urinbefund (Eiweiß, Diazo) schwanken.

Entsprechend dem Charakter der Ruhr als lokaler Infektion kommt es selten, meist nur terminal, zu einer Bakteriämie, d. h. zum Eindringen von Ruhrbakterien in innere Organe. Auch wird keine Krankheitsimmunität erworben, sondern nur eine lokale Immunität des Darmgewebes (BESREDEKA) von geringer Dauer.

Der *Ruhrbacillus* ist im Unterschied vom *Colibacillus* unbeweglich und bildet aus Milchzucker kein Gas, vergärt also nicht, dagegen bilden einzelne Typen Indol als Zeichen der Fäulnis, die sich auch in dem üblen Geruch der Ruhrstühle zu erkennen gibt. — Einer von den bakteriologisch unterscheidbaren Typen des *Ruhrbacillus*, Typus Shiga-Kruse, bildet ein echtes Ektotoxin; jedoch kommt ihm für die Pathogenese offenbar keine größere Bedeutung zu. Jedenfalls unterscheidet sich der klinische Verlauf bei Shiga-Kruse-Infektion nicht prinzipiell von dem bei Infektion mit den anderen Typen, die kein Ektotoxin bilden. Das Toxin mag zur Stärke der allgemeinen Vergiftungserscheinungen beitragen; die örtliche Symbiose im Darm ist von ihm, ähnlich wie der Rachenprozeß bei der Diphtherie (s. S. 72), unabhängig. — Ein anderer Typus, die sog. E-Ruhr (Kruse-Sonne), ist deshalb wichtig, weil er in den letzten Jahren immer häufiger nachgewiesen wird, und zwar besonders bei leichten Erkrankungen, Sommerdurchfällen u. ä., die oft klinisch gar nicht das deutliche Bild der Ruhr zeigen. Dieser Typus steht in seinem kulturellen Verhalten dem *Bacterium coli* sehr nahe, so daß seine Entstehung aus diesem durch Variation erörtert wird (SARTORIUS). — Die Ruhrbacillen zeigen ein elektives Lokalisationsvermögen, indem sie sich bei intravenöser Injektion beim Tier im Dickdarm ansiedeln, wo sie zur Symbiose mit dem Wirt am besten befähigt sind.

Ein Vergleich der Ruhr mit den Anginakrankheiten liegt pathogenetisch in mancher Beziehung nahe. Schon morphologisch besteht eine Beziehung dadurch, daß Ruhr und Diphtherie die beiden wichtigsten, zu Membranbildungen führenden Infektionskrankheiten sind. Auf die Ähnlichkeit der pathogenetischen Rolle des Ruhr- und des Diphtherietoxins wurde bereits oben hingewiesen. Weiter wird nicht selten im Verlauf bzw. nach der Ruhrkrankheit vom Wirt eine Hyperergie erworben, die sich als Nachkrankheit vom hyperergischen Typ klinisch zu erkennen gibt, und zwar als **Ruhrreumatoid**. Solche Rheumatoide kommen prinzipiell nach allen Infektionskrankheiten vor, jedoch besonders häufig nach Ruhr und nach den Anginakrankheiten, hauptsächlich dem Scharlach. Die Beziehungen der gewöhnlichen Angina zum Gelenkrheumatismus sind bekannt; doch kann der Gelenkrheumatismus pathogenetisch nicht ohne weiteres den Rheumatoiden gleichgestellt werden. Klinisch kann allerdings die Ähnlichkeit sehr groß sein, wenn auch alle Rheumatoide im Prinzip salicylrefraktär sind. Eine besondere Form des Rheumatoids, die im Kriege gehäuft vorkam, wurde als Polyarthritus enterica (SCHITTENHELM und SCHLECHT) oder auch als sog. REITERSche Krankheit beschrieben; sie schließt sich ähnlich wie das Ruhrreumatoid meist an Durchfallzustände an, ohne daß dabei der Nachweis einer spezifischen Infektion gelang. Auffallenderweise kommt es dabei häufig zu einer Mitreaktion der Urethral Schleimhaut, die eitrigen Fluor ohne nachweisbare besondere Keime absondert.

In einem großen Teil der Fälle läßt sich bei abklingender Ruhr im Stuhl ein auf die Ruhrbacillen wirkender *Bakteriophage* (D'HÉRELLESches Phänomen) nachweisen, dessen pathogenetische Bedeutung noch umstritten ist. Viele Autoren, besonders D'HÉRELLE selbst, vertreten die Ansicht, daß er durch „Abtötung“ der Ruhrbakterien zur Heilung beitrage.

Bei den Bakteriophagen handelt es sich um ultrafiltrable vermehrungsfähige Stoffe, die sich den bekanntesten Vira sehr ähnlich verhalten, und die auf die betreffenden Bakterien, auf welche sie spezifisch eingestellt sind, teils auflösend und abtötend, teils aber auch nur hemmend einwirken. Sie rufen an ihnen außerdem

häufig morphologische und kulturelle Veränderungen hervor, die sowohl pathogene Arten den verwandten apathogenen, als auch umgekehrt apathogene den ihnen verwandten pathogenen annähern können. Bei Coli- und Typhusbacillen kann unter Phagenwirkung auch Hämolyisierungsvermögen auftreten. Daraus geht hervor, daß nicht von vornherein behauptet werden kann, daß die Phagen stets in heilemdem Sinne wirken, sondern daß auch damit gerechnet werden muß, daß sie die „Virulenz“ der Keime erhöhen können. Den ultravisiblen Vira gleichen sie auch dadurch, daß sie im Wirtsorganismus antigen wirken, d. h. bei parenteraler Verabreichung lösen sie die Produktion von Antikörpern, sog. Antiphaginen, aus, die die Phagenwirkung auf Bakterien im Experiment aufzuheben imstande sind. Auch diese Tatsache würde, unter dem Gesichtspunkt der Zweckmäßigkeit betrachtet, dagegen sprechen, daß sie stets ein für den Wirt nützliches Substrat darstellen. Aus diesen ihren Eigenschaften geht jedenfalls hervor, daß diese sehr eigenartigen Substanzen pathogenetisch im Krankheitsgeschehen kaum ganz gleichgültig sein werden; jedoch durchschauen wir heute ihre biologische Bedeutung noch nicht.

Ähnliche klinische Erscheinungen wie die Bacillenruhr zeigt die **Amöbenruhr**. Sie ist im allgemeinen chronischer als die Bacillenruhr und führt zu einer Art der Komplikation, die man bei dieser nicht kennt, dem Leberabsceß. Pathogenetisch verhält sie sich in jeder Beziehung wie eine rein lokale, sich nur per continuitatem ausbreitende Infektion.

Die *Entamoeba histolytica*, die wie die harmlose *Amoeba coli* gelegentlich auch in Europa im Darm mancher Menschen gefunden wird, erhält meist nur unter dem schädigenden Einfluß der Tropen die Fähigkeit, im Darm in so großen Mengen zu wuchern, daß das Gleichgewicht der normalen Symbiose gestört wird. Sie befällt dann die Darmepithelien und führt zu ausgedehnten Geschwürbildungen mit Belägen, indem sie mit der mesenchymalen Submucosa in Beziehung tritt. Sie ist durch ihre Cystenform in der Lage, sich schlechteren symbiontischen Bedingungen anzupassen, so daß es zu kürzeren oder längeren Ausheilungen der Krankheit und später unter für den Wirt ungünstigen Bedingungen wieder zu Rückfällen kommen kann.

Die **Cholera asiatica** ist, wie die Ruhr, ein rein lokaler Infektionsprozeß. Meist führt sie zu sehr heftigen Erscheinungen, doch kann die Schwere sehr wechseln, bis zu kaum merklichen Beschwerden. Die Pathogenese der Symptomatologie erklärt sich vor allem aus dem früh einsetzenden hochgradigen Wasserverlust. Die Allgemeinzeichen der Infektion, Fieber, Milztumor, Blutbildreaktion usw., haben oft gar keine Zeit, sich zu entwickeln, da der Verlauf in wenig Stunden zum Tode führen kann. Um so stärker ist dafür die Gefahr für den Kreislauf, der Zungenbelag und die Störung des auf den Wasserstoffwechsel besonders angewiesenen Organs, der Niere. Bakteriämie tritt nur terminal auf. Eine Krankheitsimmunität gibt es nicht. Auch von einer echten Inkubation kann nicht gesprochen werden.

Der *Vibrio cholerae* (*Koch*) ist ein kommaförmiger, gramnegativer Keim, der beweglich ist und beim Zerfall giftige Leibessubstanzen frei werden läßt, aber kein echtes Ektotoxin bildet. Auf die ihm nahe verwandten normalen, zu den Kommabacillen gehörenden Keime wurde bereits oben hingewiesen (S. 11).

Bei den **infektiösen Enteritiden**, den sog. Fleischvergifter-Infektionen, wird im Stuhl einer von den zahlreichen Typen der Paratyphus B- und C-Gruppe gefunden. Es handelt sich um rein lokale Infektionen, bei denen pathogenetisch sogar die lokale Symbiosestörung weniger wichtig ist als die durch die Bakterien oft schon vor dem Genuß der infizierten

Nahrungsmittel bewirkte Zersetzung derselben. Die Durchfälle werden also hauptsächlich durch die giftigen Produkte der Nahrungsmittelzersetzung, weniger durch Bakterienwirkung auf die Darmschleimhaut erzeugt. Im Dünndarm kommt es meist rasch zum Zerfall der Bakterien, der auch noch entzündungserregend wirken mag, durch den aber auch die Symbiose mit den Keimen dieser Infektionen rasch beendet wird. Sie dauern meist nur wenige Tage, nach denen die Verdrängung der pathologischen Flora durch die normale Coliflora bereits beendet zu sein pflegt. Durch die giftigen Zerfallssubstanzen, die also keine echten Toxine sind — solche sind bei den Paratyphusbacillen nicht bekannt —, kommt es zum führenden Symptom des Durchfalls und zu Allgemeinsymptomen, wie sie von jeder lokalen Entzündung stärkeren Grades hervorgerufen werden können: kurzes hohes Fieber, belegte Zunge, Linksverschiebung, manchmal Milztumor, oft Herpes. Die Keime dringen nur ganz selten ins Blut ein, und zwar offenbar nur dann, wenn der Wirtsorganismus schon zuvor durch andere Krankheiten geschädigt war. Es kommt also weder zur Bakteriämie noch zum Erwerb einer Krankheitsimmunität.

Die *Paratyphus B- und C-Bacillen* sind bewegliche gasbildende Angehörige der Coligruppe, die vom *Bacterium coli* hauptsächlich durch den Mangel von Indolbildung und ihr Verhalten gegenüber Milchzucker unterschieden sind. Da es jedoch häufig atypische Colistämme gibt, die ihnen in diesen Eigenschaften völlig gleichen, so ist ihre Erkennung mit Sicherheit nur durch Agglutinationsproben möglich, also nicht morphologisch-kulturell, sondern nur funktionell. Ausschließlich durch diese agglutinatorischen Eigenschaften werden auch die zahlreichen Typen dieser beiden Gruppen voneinander unterschieden, von denen das *Bacterium enteritidis* Breslau und der Paratyphus B Gärtner-Bacillus die wichtigsten sind. Übrigens findet man Angehörige dieser Gruppen nicht selten im Kot von Tieren als belanglose Nebenfunde.

Es ist eine sehr merkwürdige Tatsache, daß ein anderer von den genannten kaum verschiedener Keim dieser Gruppe, der echte Paratyphus B Schottmüller-Bacillus, in einem ganz anderen Symbioseverhältnis zum Menschen steht, indem er eine cyclische Infektionskrankheit, den Paratyphus B abdominalis, hervorruft (S. 99). Erwähnt sei auch, daß der Paratyphus A sich ebenso verhält; er kommt in Europa kaum vor. Der Paratyphus B abdominalis und die Enteritis paratyphosa sind im Prinzip völlig verschiedene Krankheitsbilder, wenn auch Übergänge vorkommen. Ihre bakteriologische Trennung wurde zuerst in der sog. Kieler Lehre (SCHITTENHELM und BITTER) durchgeführt. Ihre Verschiedenheit zeigt, daß es zum mindesten vom Standpunkt des Klinikers aus ganz falsch wäre, die Verwandtschaft zweier Erreger im botanischen System zur Grundlage der nosologischen Systematik zu nehmen. Die Erklärung für diese Verschiedenheit ist wohl darin zu suchen, daß die Enteritiskeime keine echten Symbionten des Menschen sind, sondern die ihnen gemäße Umwelt in den Nahrungsmitteln außerhalb des Menschen finden, während der Paratyphus B Schottmüller-Bacillus sich nur kurze Zeit in der freien Außenwelt halten kann und meist unmittelbar von Mensch zu Mensch oder wenigstens mit nur ganz kurzer Zwischenschaltung von Trinkwasser od. dgl. übertragen wird, also ein echtes Symbioseverhältnis mit dem Menschen besitzt. Ob die verschiedenen Typen wirklich völlig voneinander getrennte Arten sind, oder doch vielleicht sekundär entsprechend ihrem Symbioseverhältnis mit dem Menschen die eine oder andere serologische Eigenschaft erwerben, bleibe dahingestellt; für letzteres spricht, daß man nicht selten das gleichzeitige Auftreten von typhösen und enteritischen Paratyphuserkrankungen beobachtet.

Der Pathogenese der infektiösen Enteritiden verwandt ist diejenige des sog. **Botulismus**. Nur handelt es sich hier nicht nur vorwiegend, sondern ausschließ-

lich um eine Toxinvergiftung, zu deren Zustandekommen die Anwesenheit des *Bacillus botulinus* überhaupt nicht notwendig ist. Dieser entfaltet vielmehr seine Giftwirkung schon in den Nahrungsmitteln vor ihrem Verbrauch durch den Menschen, und sein sehr gefährliches Gift wird mit diesen vom Menschen aufgenommen. Im Gegensatz zu den infektiösen Enteritiden handelt es sich um ein echtes Ektotoxin, das eine starke Organotropie zum Zentralnervensystem besitzt und hier vor allem an die Augenmuskelkerne gebunden wird.

Der *Bacillus botulinus* (vgl. S. 56) gehört zu den anaeroben grampositiven Stäbchen und ist den anaeroben Wundkeimen nahe verwandt. Wie diese ist er ein Ektotoxinbildner. Im Menschen selbst kommt es nicht zur Vermehrung des Keims und daher auch nicht zu einem Symbioseverhältnis. Der Botulismus ist daher auch gar keine Infektionskrankheit, sondern nur eine Vergiftung mit einem von Bakterien erzeugten Gift. Er ist dadurch eher etwa dem Schlangenbiß vergleichbar, wenn er auch durch die Organotropie des Toxins Ähnlichkeit mit dem Tetanus besitzt.

c) Die Infektionen der Tonsillen.

Die Pathogenese der Infektionen der Tonsillen, Angina, Scharlach und Diphtherie, ist nicht mehr diejenige des reinen Typus der lokalen Infektion, vielmehr hat sie bereits in mehrfacher Hinsicht Beziehung zu derjenigen der cyclischen Infektionskrankheiten. Die Tonsillinfektionen stehen daher gewissermaßen zwischen der lokalen und der Allgemeininfektion. Wir sehen allerdings bisher gerade in bezug auf ihre Pathogenese noch keineswegs klar, im Gegenteil bereiten offenbar Vermutungen, die neuere Autoren ausgesprochen haben und die dahin gehen, daß die Tonsillenkrankheiten ein echtes Allgemeininfektionsstadium durchlaufen, einen Umsturz in unseren bisherigen Anschauungen vor.

Die Beziehung der Tonsillinfektionen zu den cyclischen Allgemeininfektionen wird durch das Vorkommen einer echten Krankheitsimmunität angezeigt, wenn sie sich auch in mancher Beziehung von derjenigen bei cyclischen Infektionskrankheiten unterscheidet (s. unten). Damit steht in Zusammenhang, daß für das Zustandekommen der Krankheit nicht die Infektion, sondern die Empfänglichkeit des Wirts ausschlaggebend ist. Angina und Scharlach sind sodann Krankheiten, für deren Verlauf eine hyperergische Reaktion des Wirts von größter Bedeutung ist.

Andererseits sind die Anginakrankheiten doch *vorwiegend rein lokale Infektionen* der Tonsillen. Die Pathogenese von Scharlach und Diphtherie ist ebenso wie die mancher Lokalinfektionen (anaerobe Wundinfektionen, Tetanus) zum Teil aus einer echten Ektotoxinvergiftung zu erklären. Und weiter bestehen viele *Ähnlichkeiten zwischen den Tonsillen- und den Darminfektionen*.

Um zunächst bei diesen zu beginnen, sei daran erinnert, daß die Tonsillen in enger Verbindung mit oberflächlichen Schleimhäuten (S. 57) stehen. Ähnlich wie der Darm, gehören auch sie zu den schon normalerweise bakteriiell besiedelten Organen. Wie jener sind auch sie in der Lage, die Zusammensetzung ihrer Flora trotz aller exogenen Einflüsse gleichmäßig zu erhalten. Es läßt sich im Versuch zeigen, daß es auch durch fortgesetzte Aufpinselung nicht gelingt, ortsfremde Keime, z. B. *Bacillus prodigiosus*, zu einer Dauersymbiose auf den Tonsillen zu bringen. Wie in der Pathologie des Darms, sind bei den Tonsillen

die krankheitsspezifischen Keime nahe verwandt den beim Gesunden die Flora zusammensetzenden Keimen: die hämolysierenden den vergrünenden und anhämolysierenden Streptokokken, die Diphtheriebacillen den in der normalen Tonsillenflora häufig gefundenen Pseudodiphtheriebacillen. Auch die Floraveränderung während der Entstehung der Infektionskrankheiten von Darm und Tonsillen zeigt übereinstimmende Verhältnisse: so, wie man bei unspezifischen Durchfallkrankheiten die Dysbakterie des Dickdarms (S. 62), d. h. hämolysierende und atypische Colibacillen, findet, die in ihrem Verhalten gegenüber verschiedenen Zuckerarten, besonders Milchzucker, vom *B. coli commune* abweichen, so findet man bei einer unspezifischen Angina hämolysierende Streptokokken und solche, die sich ebenfalls gegenüber den beim Gesunden vorkommenden durch ihr Verhalten gegenüber Milchzucker unterscheiden. Dieser Vergleich gilt auch für die Begleitflora bei den spezifischen Infektionen: so, wie man bei der Ruhr fast stets neben den Ruhrbacillen hämolysierende Colibacillen und Enterokokken findet, so fehlen auch bei der Diphtherie neben den Diphtheriebacillen fast nie die hämolysierenden Streptokokken.

Bei den Darminfektionen wurde darauf hingewiesen, daß das klinische Bild des lokalen Prozesses in ähnlicher Form auch ganz unabhängig von einer spezifischen Infektion vorkommt. So gleicht die Quecksilbercolitis symptomatologisch der Ruhr. Ähnliches gilt auch für die Tonsillinfektionen: anginöse Prozesse sind nicht nur als sekundäre Erscheinungen anderer Krankheiten, die mit einer lokalen Symbiosestörung nichts zu tun haben, bekannt, so bei der Leukämie, nach Pockenschutzimpfung u. a., sondern sie erscheinen auch als Folge von Quecksilber- und Wismutvergiftung, meist verbunden mit einer Störung der Blutbildung, die von diesen Schwermetallvergiftungen ausgelöst werden kann, der Agranulocytose. Die Resistenz der Schleimhäute von Darm und Tonsillen ist überhaupt von der Unversehrtheit des hämatopoetischen Apparates, als eines Bestandteils des Mesenchyms, sehr abhängig: Schleimhautnekrosen bzw. membranöse Prozesse findet man bei Leukämie, Agranulocytose u. a. außer an den Tonsillen gelegentlich auch an der Darm- (und Vaginal-) Schleimhaut. Erwähnt sei hier auch, daß bei Lues sowohl sekundäre Angina als auch Colitis bekannt ist.

In bezug auf die *Eintrittspforte* der Tonsillinfektionen besteht mit den Verhältnissen im Darm insofern Übereinstimmung, als eine nachweisbare Gewebsschädigung, wie bei den Lokalinfektionen von Haut- und Schleimhäuten, der Erkrankung nicht vorausgehen muß; maßgebend ist vielmehr nur die Empfänglichkeit des Wirts. Ein Unterschied besteht dadurch, daß die Häufigkeit der Erkrankung bei den Tonsillinfektionen mit zunehmendem Lebensalter viel stärker abnimmt als bei den Darminfektionen; dies hängt einerseits mit dem Erwerb einer Krankheitsimmunität zusammen, andererseits aber auch mit der Rückbildung der Tonsillen, worauf schon auf S. 19 hingewiesen wurde.

Wenn nun auch Scharlach und Diphtherie typischerweise ihre Eintrittspforte in erster Linie an den Tonsillen haben, so können sie doch auch, wie die Lokalinfektionen der Haut, auf Grund vorausgegangener

Gewebsverletzung entstehen: *Wundscharlach und Wunddiphtherie*. Sowohl die Scharlachstreptokokken als auch die Diphtheriebacillen sind also in der Lage, außer am typischen Ort ihrer Symbiose auch eine solche mit dem Wirt einzugehen, wie es die typischen Keime der Lokalinfektion tun. Von hier aus lösen sie dann als Fernsymptome diejenigen Erscheinungen aus, die die Scharlach- bzw. Diphtheriekrankheit kennzeichnen. Diese Fernsymptome sind Wirkungen ihrer Ektotoxine. Wundscharlach und -diphtherie pflegen aber, entsprechend der atypischen Lokalisation der Symbiose mit dem Keim, leichter zu verlaufen als der typische Scharlach bzw. die typische Diphtherie.

Inwieweit die Symptome von Scharlach und Diphtherie pathogenetisch auf echte *Ektotoxine* bezogen werden können, wird die Besprechung im einzelnen noch zu zeigen haben. Hier sei nur so viel gesagt, daß sie sich durch diese Toxine an die Pathogenese der Lokalinfektion eng anschließen, denn mit Ausnahme der croupösen Pneumonie, bei der eine schwache Ektotoxinwirkung vorhanden ist (s. S. 88), gibt es keine einzige cyclische Infektionskrankheit, für deren Pathogenese echte Ektotoxine Bedeutung haben. Vielmehr *sind die Ektotoxinbildner durchweg Symbionten der lokalen Infektion*.

So weit sind die anginösen Erkrankungen also in Parallele zu den Lokalinfektionen, besonders des Darms, bzw. denjenigen mit Ektotoxinwirkung zu stellen. Wie eingangs gesagt, verbindet sie aber das Vorkommen echter Krankheitsimmunität und der immer wieder auftauchende *Verdacht, daß es sich bei ihnen doch um Allgemeininfektionen mit nur sekundärer Lokalisation an den Mandeln handle*, mit den cyclischen Allgemeininfektionen.

Angina und Scharlach führen oft nicht sofort zu *Krankheitsimmunität*, sondern erst zu einem Stadium der Überempfindlichkeit bzw. Unterimmunität (Allergie, s. S. 39), und damit haben sie Beziehungen zu den Krankheiten mit hyperergischer Reaktion (S. 73). Bei der engen Beziehung der allergischen Reaktion zu den Allgemeinsymptomen der Infektion (s. S. 41) wird dadurch begreiflich, daß klinisch leicht der Eindruck einer echten Allgemeininfektion entstehen kann. Im übrigen wird auf die Besonderheit der Scharlachimmunität noch einzugehen sein. — Bei der Diphtherie findet der Übergang von Empfänglichkeit zu Unempfänglichkeit meist in kurzer Zeit statt. Dadurch steht diese den cyclischen Infektionskrankheiten noch näher als die anderen anginösen Krankheiten.

Das *führende Symptom der Tonsilleninfektionen*, der Belag, zeigt von der einen zur anderen Art der anginösen Krankheiten gewisse Abweichungen, und aus ihnen ergibt sich, zusammen mit den Allgemeinsymptomen der Infektion und den durch Ektotoxine ausgelösten Symptomen, die Diagnose. Für den Scharlach ist hinzuzufügen, daß zur Angina als klinisch noch wichtigeres Symptom das Exanthem hinzutritt, das als Ektotoxinwirkung aufgefaßt wird.

Die Ätiologie der *gewöhnlichen Angina* ist vielfältig: die klinische Beobachtung zeigt, daß bald mehr die exogene Infektion (Endemien,

besonders in Krankenhäusern), bald mehr unspezifische Schädigungen des Wirts (Erkältung usw.) der Erkrankung vorausgehen. Darin verhält sich die Angina also ebenso wie die Katarrhe der oberflächlichen Schleimhäute (s. S. 57). Wegen der Allgemeinsymptome der Infektion, die bei der Angina viel stärker zu sein pflegen, ist aber immer wieder vermutet worden, daß es sich bei der Angina in erster Linie um eine Allgemeinerkrankung des Organismus mit nur sekundärer Lokalisation an den Tonsillen handle: man hat dafür den Ausdruck *Anginose* geprägt (FEIN). Beweise für ein regelmäßiges Stadium der Allgemeininfektion, oder dafür, daß eine Infektion mit einem anderen (filtrablen?) Virus als den auf den Tonsillen nachweisbaren hämolyisierenden Streptokokken zur gewöhnlichen Angina führe, fehlen jedoch.

Erwähnt sei hier eine Einzelbeobachtung von v. GUTTFELD und MAYER: Bei einem Patienten mit perniziöser Anämie war eine Bluttransfusion gemacht worden. 1½ Stunden nach dieser trat Schüttelfrost auf und der Patient starb nach 6 Tagen unter septischen Erscheinungen. Daraufhin wurde bei dem Blutspender eine Blutaussaat gemacht, und sie ergab hämolyisierende Streptokokken. 2 Tage nach dieser Aussaat erkrankte der Spender mit Fieber unter den gewöhnlichen Erscheinungen einer akuten Tonsillitis.

Bezüglich der *bakteriologischen Befunde bei Angina* sei hier nur soviel gesagt, daß hämolyisierende Streptokokken fast immer nachweisbar sind, daß aber ihre Eigenschaften (Stärke des Hämolyisierungsvermögens, Größe der Kolonien, mikroskopische Form und Größe der einzelnen Kokken) nicht nur von Patient zu Patient, sondern auch beim gleichen Patient von Tag zu Tag sich sehr wechselnd verhalten. Dabei ist ein deutlicher Parallelismus zwischen diesem Wechsel der Erscheinungsform der Streptokokken und dem klinischen Bild festzustellen (HÖRING [5]).

Gegenüber der gewöhnlichen Angina mit meist hohem Fieber und den deutlichen Allgemeinsymptomen der Infektion stellt die *PLAUT-VINCENTSche Angina* meist wohl nur eine Lokalinfektion dar. Die für sie typische Flora, fusiforme Bacillen und Spirillen, kommt auch regelmäßig in Mundhöhlen mit schlechten Gebißverhältnissen, Gingivitiden usw., vor. Doch sind sichere exogene Übertragungen und epidemische Häufungen bekannt.

Beim *Scharlach* kommt zur Angina noch die Ektotoxinwirkung hinzu und verleiht ihm seine typischen Merkmale gegenüber der gewöhnlichen Streptokokkenangina. Pathogenetisch sind also bei ihm zwei verschiedene Prozesse auseinanderzuhalten: der lokale Rachenprozeß und die durch das Exanthem charakterisierte Toxinwirkung.

Eine echte, einigermaßen regelmäßig eingehaltene *Inkubation* gibt es beim Scharlach ebensowenig wie bei der gewöhnlichen Angina. Meist werden 2—8 Tage (!) angegeben.

Die *Angina* ist ebenso wie manche Nachkrankheiten des Scharlachs (Lymphadenitis, Otitis media) Folgeerscheinung der *lokalen Symbiose auf den Tonsillen* bzw. in den Drüsen und im Mittelohr. Auch haben hierbei die Streptokokken die Fähigkeit aller lokalen Symbionten, gelegentlich zur *Sepsis* zu führen. Das eigentliche Scharlachsyndrom aber, das *Exanthem*, und beim schweren Scharlach die *Intoxikation*, wird durch das *Ektotoxin* hervorgerufen. Das Scharlachexanthem unterscheidet sich von den anderen typischen Exanthemen bei Infektionskrankheiten dadurch, daß es nicht den Erreger lebend erhält, sondern ektotoxisch durch Fernwirkung hervorgerufen ist; doch kennen wir andere, ebenfalls ohne Erreger zustande kommende Exantheme (Arznei-

mittel-, Serumexanthem). Übrigens wird in Einzelbeobachtungen davon berichtet, daß bei schweren Scharlachexanthemen aus diesen hämolyzierende Streptokokken gezüchtet werden konnten (LIEBMANN). Die Intoxikation bei der *Scarlatina gravis* kann in wenigen Stunden zum Tode führen und verläuft auch klinisch wie eine schwere Vergiftung. — Die Scharlalnephritis dagegen kann nicht ektotoxisch erklärt werden, sondern gehört, wie die Nephritis, nach gewöhnlicher Angina zu den *hyperergischen Reaktionen*, ebenso das Scharlachrheumatoid.

Der Scharlach ist in seiner doppelten Pathogenese als lokale Tonsillenerkrankung und allgemeine Toxinvergiftung der Diphtherie sehr ähnlich, bei der, wie schon DICK, FRIEDEMANN u. a. betonten, ebenfalls der lokale Prozeß und die Intoxikation unabhängig nebeneinander her laufen.

Auch bezüglich der *Krankheitsimmunität* sind diese beiden Komponenten des Scharlachs auseinanderzuhalten: gegen den ektotoxischen Teil, d. h. das Exanthem, entsteht Immunität, die auch im allgemeinen lebenslänglich anhält, während, wie häufige Beobachtungen während Scharlachepidemien zeigen, Scharlachimmune sich am Scharlachkranken mit einer gewöhnlichen Angina ohne Exanthem anstecken, ja sogar den Scharlach auf diese Weise weiter verbreiten können. Der lokale Prozeß auf den Tonsillen hinterläßt also keine oder nur eine kurzdauernde Immunität.

Gegen die Auffassung des Scharlachtoxins als echtes Ektotoxin wurde von manchen Verfassern geltend gemacht, daß der Scharlach, einschließlich Exanthem, als anaphylaktische Reaktion zu erklären und daher die Annahme eines Toxins überflüssig sei. Diese Hypothese bringt aber in die Fragen der Scharlachepidemiologie, Serumtherapie usw. mehr Rätsel als Klarheit. Immerhin ist vielleicht das letzte Wort in dieser Frage noch nicht gesprochen: Eine Allergie im weiteren Sinne des Worts kommt beim Scharlach sicher in Betracht (RÖSSLE [1]). Weiterhin fällt auf, daß die Krankheitsimmunität gegen Scharlach zuverlässig und meist lebenslänglich ist, eine Eigenschaft, die anderen antitoxischen Immunitäten (Tetanus, Botulismus, auch Diphtherie) nicht zukommt. Es ist ferner kein echtes Ektotoxin bekannt, das ein Exanthem hervorruft; im Gegenteil, für die anderen Exanthemkrankheiten spielen Ektotoxine keine Rolle. Trotz dieser Einwände ist zur Zeit die Gleichsetzung der Pathogenese von Scharlach und Diphtherie die beste Erklärung. — Von zahlreichen Autoren wird beim Scharlach als eigentlicher Erreger ein ultrafiltrables Virus angenommen bzw. die Kombination eines solchen mit den Streptokokken (vgl. auch Grippe). Sollte sich diese Hypothese als richtig erweisen, so würde der Scharlach enge Beziehungen zu den übrigen Exanthemkrankheiten haben, die alle Viruskrankheiten sind.

Den Mitteln unserer bakteriologischen Diagnostik gelingt die Unterscheidung eines *Scharlachstreptococcus* von anderen hämolyzierenden Streptokokken nicht mit Sicherheit. Da man bisher meist von der Voraussetzung ausging, daß ein spezifischer Erreger in der künstlichen Reinkultur konstante Eigenschaften haben müsse, wurde der Streptococcus von vielen nicht als Scharlacherreger anerkannt. Nachdem es aber dem Ehepaar DICK gelungen war, das Scharlachtoxin aus Streptokokken zu gewinnen, zeigte sich, daß frisch gezüchtete Streptokokken vom Scharlachkranken zuerst meist gute Toxinbildner sind, diese Eigenschaft in der künstlichen Kultur aber rasch verlieren. Inzwischen hat man ähnliche Beispiele von Inkonzanz an anderen spezifischen Erregern in größerer Zahl kennengelernt: so verlieren die E-Ruhrbacillen bei längerem Aufbewahren nicht allzuselten ihre typischen Eigenschaften, die sie von Colibacillen unterscheiden, und beim Keuchhustenbacillus fehlen schon nach wenigen Umcüchtungen diejenigen typischen Eigenschaften, die ihn sonst aus der Gruppe der

hämoglobinophilen Bakterien herausheben (s. S. 93). So hat sich der Scharlachstreptococcus trotz seines eigenartigen Verhaltens heute im allgemeinen durchgesetzt. Übrigens schwankt sein Toxinbildungsvermögen wie bei allen toxinbildenden Bakterien stark, und geringe Mengen von Scharlachtoxin werden auch bei solchen hämolysierenden Streptokokken oft gefunden, die von scharlachfreien Menschen stammen.

Das in Kulturfiltraten enthaltene Toxin ruft beim Scharlachempfänglichen ein typisches Exanthem von allerdings meist nur geringer Stärke hervor. Es hat weiter die wichtigste Eigenschaft aller echten Toxine, im Tierkörper ein wirksames Antitoxin entstehen zu lassen.

Nach der vorausgegangenen Darstellung der Pathogenese des Scharlachs kann diejenige der **Diphtherie** kurz behandelt werden, da sie ihr sehr ähnlich ist.

Bezüglich der *Inkubationszeit* verhält sich die Diphtherie wie der Scharlach, d. h. sie ist sehr wechselnd, wenige Stunden bis zu fünf und mehr Tagen. Wie schon mehrfach erwähnt (s. besonders S. 56), fehlt bei allen lokalen Infektionen eine normierte Inkubation.

Allen lokalen Infektionen entsprechend, hat die Diphtherie kein Stadium der *Generalisation*. Es ist zum mindesten bisher nicht gelungen, ein solches mit einiger Regelmäßigkeit nachzuweisen. GINS hat allerdings auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen den Verdacht auf ein echtes Stadium der Allgemeininfektion ausgesprochen, und bei den engen Beziehungen der Diphtherie zu den cyclischen Infektionskrankheiten ist nicht von der Hand zu weisen, daß ein solches auch beim Menschen, vielleicht nur in schweren Fällen, vorkommt. Dafür spricht auch, daß der Diphtheriebacillus nicht die Eigenschaft der Keime der lokalen Infektion besitzt, zur Sepsis führen zu können, und sich darin also schon wie die Keime der echten cyclischen Infektionskrankheiten verhält (s. S. 79).

Die Mannigfaltigkeit des klinischen Erscheinungsbildes ist durch die verschieden starke Ausbildung der Allgemeinsymptome der Infektion, der lokalen Symbiose und der Intoxikation bedingt. Sie ist also pathogenetisch gesehen, nicht überraschend. Auf das Ektotoxin sind vor allem die Herzmuskelschäden und die postdiphtherischen Lähmungen, auf die örtliche Symbiose die Rachen-, Kehlkopf- und Trachealbeläge zu beziehen. — Die rasche Änderung des Genius epidemicus bei der Diphtherie, der in den neunziger Jahren plötzlich zu viel leichterem Verlauf, und in letzter Zeit wieder zu den schweren Formen umschlug, entzieht sich allerdings jeder befriedigenden Erklärung.

Die *Krankheitsimmunität* nach Diphtherie ist besonders im Kindesalter unzuverlässig, Wiedererkrankungen sind häufig. Damit steht die Diphtherieimmunität mit den anderen antitoxischen Immunitäten in Übereinstimmung. Es wird angenommen, daß außer den antitoxischen auch noch eine celluläre Immunität, besonders der Rachenschleimhaut, also eine lokale Resistenzsteigerung, mitspielt. — Aus beidem erklärt sich, daß gegen Ende des 2. Lebensjahrzehnts die Mehrzahl der Menschen diphtherieunempfindlich geworden ist, sei es durch Überstehen einer Erkrankung, sei es durch stille Feiung und „serologische Reifung“. Damit hat sich dann das Gleichgewicht von Wirt und Keim endgültig

hergestellt. Der Diphtheriebacillus ist vom Erwachsenen, dessen Mandeln sich in Rückbildung befinden (s. S. 19), gewissermaßen domestiziert. Der Diphtheriebacillus ist damit normaler Symbiont geworden, eine Anpassung mit Erhaltung der beiderseitigen Interessen hat stattgefunden.

Der *Diphtheriebacillus* gehört zu der Familie der Corynebakterien und ist ein grampositiver, polkörperchenbildender, oft keulenförmiger Bacillus, der aerob wächst. Angehörige dieser Familie finden sich praktisch bei jedem gesunden Menschen, besonders in Nase und Darm. Beim Diphtheriekranken sind neben den echten stets mehr oder weniger zahlreiche Pseudodiphtheriebacillen nachweisbar. Ein Zusammenhang zwischen beiden ist nicht von der Hand zu weisen. Unter gesunden Menschen finden sich zahlreiche Ausscheider von Diphtheriebacillen.

Das Vorkommen von Nasen-, anderer Schleimhaut- und Wunddiphtherie zeigt, daß der Diphtheriebacillus als Oberflächensymbiont sehr anpassungsfähig ist. Im tieferen Gewebe ist er, wohl wegen seiner hohen Sauerstoffansprüche, nur gering lebensfähig und unterliegt rasch tiefgreifenden morphologischen Veränderungen, die als regressiv gedeutet werden. Damit hängt wahrscheinlich auch zusammen, daß der Diphtheriebacillus *kein Sepsiserreger* ist.

d) Die lokale Infektion mit hyperergischer Reaktion des Wirts.

Unter den lokalen Symbiosen hebt sich eine Gruppe von Krankheiten heraus, *die bei oft ganz unbedeutender und klinisch kaum erfaßbarer Symbiose äußerst starke klinische Symptome aufweisen*. Es ist daher nicht zu verwundern, daß es lange als zweifelhaft betrachtet wurde, ob man sie zu den Infektionskrankheiten rechnen sollte oder nicht, obwohl klinisch die engen Beziehungen zu den Anginakarankheiten bereits erkannt waren. Heute wird diese Frage für die Polyarthritiden rheumatica meist bejaht. Bei anderen Krankheiten dieser Gruppe jedoch, den Rheumatosen im weiteren Sinne, wie Muskelrheumatismus, Myokarditis, Ischias u. v. a., sucht der Kliniker zwar heute nach dem „Infektionsherd“, ohne aber daran zu denken, diese Krankheiten als Infektionskrankheiten zu bezeichnen; höchstens wird für sie der Ausdruck „Herdinfektionen“ gebraucht.

Während es beim einen Menschen trotz oft geringfügiger Infektionsherde zu solchen Krankheitsbildern kommt, reagieren noch mehr andere, trotz Anwesenheit zahlreicher Herde gleicher Art und Ausdehnung, überhaupt nicht mit Krankheitserscheinungen. Daraus geht hervor, daß die *Hauptbedingung für das Zustandekommen der Krankheit nicht der Keim, sondern der Empfänglichkeitsgrad des Wirts*, seine übermäßige, „hyperergische“ Reaktion sein muß.

Vergegenwärtigen wir uns zunächst noch einmal kurz *die Grundlagen der Allergie*: Der Zustand der Allergie wird an pathologischen und pathologisch-physiologischen Merkmalen erkannt (s. S. 37).

1. *Der ARTHUSSCHE Versuch* der pathologischen Anatomen zeigt folgendes: Nach Vorbehandlung mit einem allergen wirkenden Stoff, der an sich in der Haut überhaupt keine Entzündungserscheinungen zu machen braucht, ist eine derartige Umstimmung (Sensibilisierung) eingetreten, daß erneute Einwirkung aufs Gewebe jetzt schwerste Entzündungs- und Nekroseerscheinungen macht (hyperergische Entzündung im allergischen Organismus). Dieselbe Erscheinung kann auch, abgesehen von der Haut, irgendwo im sensibilisierten Organismus ausgelöst werden, wenn die Reinjektion am betreffenden Ort erfolgt.

2. Pathologisch-physiologisch bzw. in der sog.-Immunitätslehre baut die Allergielehre auf dem *anaphylaktischen Shock* am Meerschweinchen, Hund und anderen Tieren auf. Seine Hauptsymptome sind: erst Anstieg, dann Abfall der Temperatur, Juckgefühl der Haut, Bronchialspasmen, Gefäßkollaps, Erbrechen, Durchfall, Leberschädigung, Ödembildungen, manchmal hämorrhagische Diathese, Leukocytose usw. Beim Menschen tritt er nur in vereinzelt Fällen unter vergleichbaren Symptomen auf, meist zeigen sich nur einzelne oder mehrere der von der klassischen Anaphylaxie bekannten Symptome. Dabei können sie entweder shockartig, d. h. akut und anfallsweise, oder mehr protrahiert chronisch verlaufen. Die Form der reinen allergischen Reaktion, die beim Menschen am besten bekannt ist, ist der Serumshock bzw. die Serumkrankheit. Diese verläuft unter einem Symptomenbild, das demjenigen des akuten infektiösen Gelenkrheumatismus täuschend ähnlich sehen kann. Auch im Tierversuch ist es gelungen, protrahierte allergische Symptome auszulösen. Für die Pathogenese des Gelenkrheumatismus haben dabei die rein allergischen Veränderungen das größte Interesse, die BIELING [1] bei den mit verschiedenen allergen wirkenden Mikroorganismen vorbehandelten Serumperden beschrieben hat und die die Zeichen der rheumatischen Infektion des Menschen mit Gelenkveränderungen und Endocarditis verrucosa bis ins einzelne aufweisen (s. S. 38).

Aus der unabsehbaren Menge von klinischen Krankheitsbildern, für die eine solche hyperergische Reaktion des Wirts ätiologisch in Frage gezogen wird, kommen für eine Infektionslehre hauptsächlich nur die beiden genannten, **Polyarthrits rheumatica acuta** und die **Herdinfektionen**, in Frage, und zwar deshalb, weil für sie, im Gegensatz zu den meisten anderen, als allergisch angesehenen Krankheiten (z. B. Asthma bronchiale und Urticaria als Typus der allergischen Anfallskrankheiten, KLINGE will sogar Arthrose, Schwangerschaftsintoxikationen, auch Endarteriitis nodosa u. a. als „Folgen eines schweren allergischen Gewebsschadens“ angesehen haben), die bakterielle Natur des Allergens in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als sicher gelten kann. Das haben vor allem die therapeutischen Erfolge bei der Bekämpfung der lokalen Infektionsherde tausendfach gezeigt.

Die Symptome dieser Krankheiten lassen sich stets auf die *mesenchymale Reaktion* zurückführen, die bei ihnen akut-allgemein oder mehr chronisch-lokal in Tätigkeit gesetzt wird; im ersteren Falle oft unter Einbeziehung aller mesenchymal-mesodermalen Gewebe, die zur entzündlichen Reaktion befähigt sind, der serösen Häute, Gelenke, Endokard usw. Beim akuten Gelenkrheumatismus ist das rheumatische Knötchen im Bindegewebe (ASCHOFF) die charakteristische Form der Gewebsreaktion.

Wenn hier die Herdinfektion auch zu den Infektionen mit hyperergischer Reaktion gestellt wird, so geschieht das deshalb, weil sie ebenfalls an die mesenchymalen Gewebe gebunden ist, und, mindestens in vielen Fällen, Knötchenbildung und histologische Merkmale der hyperergischen Entzündung zeigt. Vor allem aber ist sie klinisch von den typisch rheumatischen Krankheiten nicht scharf abzutrennen und hat der Infektionsherd („Fokus“) dieselbe pathogenetische Bedeutung wie für den Gelenkrheumatismus.

ASCHOFF will die akute Polyarthrits von allen anderen Rheumatosen abtrennen als eine Krankheit sui generis, deren spezifischer Gewebsausdruck die rheumatischen Knötchen seien. Klinisch ist diese morphologische Abtrennung, wie gesagt, kaum durchführbar, da der symptomatologische und zeitliche Zu-

sammenhang von akuter Polyarthrits und anderen Rheumatosen sehr häufig einwandfrei gegeben ist. Doch ist zweifellos über diese Frage noch keine volle Klarheit geschaffen.

Betrachten wir diese Infektionskrankheiten zunächst *vom Standpunkt der lokalen Infektion*:

Als Ort der lokalen Symbiose, von der aus die hyperergische Reaktion ausgelöst wird, kommen bei Gelenkrheumatismus und Herdinfektion neben vielen anders lokalisierten „Herden“ in erster Linie akut oder chronisch infizierte Tonsillen in Frage, deren Entfernung häufig zum Beginn der klinischen Heilung wird. Für die Pathogenese entsteht daraus die Frage, warum es von hier aus so häufig zu dem typischen Bild der Polyarthrits rheumatica acuta oder auch zu den vielfältigen Erscheinungen der Herdinfektion kommt. Es wurde bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß alle hyperergischen Erscheinungen an den mesenchymalen Apparat gebunden sind, und daß dieser manchmal nur einzelne, manchmal mehrere und zuweilen sogar alle zur entzündlichen Reaktion befähigten Teile in diese einbezieht, d. h. auch die ihm entwicklungs geschichtlich schon ferner gelegenen, mesodermalen epitheloiden Gewebe, die serösen Häute und das Endokard. Experimentell wurden wiederum zwei Wege zur Erklärung der Lokalisation der allergischen Reaktion an den Gelenken und den verschiedenen Sitzen der Herdinfektionskrankheiten besprochen: 1. von der Allergielehre, also vom Wirt ausgehend, die experimentelle Fixation eines Allergens an beliebige Organe durch Vorbehandlung derselben mit thermischen, pharmakologischen und funktionellen Reizen, und 2. von der Herdinfektionslehre, also vom Keim ausgehend, die experimentelle Erforschung des elektiven Lokalisationsvermögens von Infektionsstoffen.

Die erste Forschungsrichtung, vertreten hauptsächlich durch KLINGE und seine Mitarbeiter, glaubt gezeigt zu haben, daß es möglich sei, durch die genannten Reize ein beliebiges, also auch ein nicht bakterielles Allergen dazu zu veranlassen, die hyperergische Reaktion nur oder vorwiegend an einem bestimmten Organ auszulösen. Die hierfür beigebrachten experimentellen Beweise sind nicht ohne Anfechtung geblieben.

Die zweite Richtung setzt voraus, daß, vom Ort der lokalen Symbiose ausgehend, gelegentliche Bakteriämien stattfinden, wie wir sie bereits von der lokalen Infektion her als häufiges Vorkommnis kennengelernt haben, und daß es dann zu einer Neuansiedlung, Metastasierung von lebenden Keimen in dem ferngelegenen Erfolgsorgan kommt. Keimbefunde im Erfolgsorgan sind zwar immer wieder von einzelnen Untersuchern erhoben worden, trotzdem scheinen sie zu den Ausnahmen zu gehören, jedenfalls nicht die Regel zu sein. Die Lokalisation des Krankheitsprozesses ist nach dieser Ansicht also Folge der Vorliebe der Herdinfektionskeime für die betreffenden Organe, also besonders die Gelenke. Über die Keimarmut im entzündlichen Gebiet und über die Möglichkeit der elektiven Lokalisation s. S. 114 bzw. S. 48.

Für die Pathogenese von Gelenkrheumatismus und Herdinfektion müssen beide genannten, experimentell untersuchten Möglichkeiten in Betracht gezogen werden, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Die Vielfältigkeit der klinischen Symptomatologie der genannten Krankheiten kann keinesfalls allein vom Keim aus erklärt werden, sondern nur unter Heranziehung der Empfindlichkeitslage des Wirts. Wie die Klinik zeigt, ist der Locus minoris resistentiae, an dem sich die

hyperergische Reaktion lokalisiert, sicher in vielen Fällen von äußeren Einwirkungen thermischer, chemischer oder funktioneller Art abhängig.

2. Andererseits muß aber beim Gelenkrheumatismus, ähnlich wie bei den Tonsillinfektionen, immer noch als möglich angesehen werden, daß er, zumindest in manchen Fällen, doch mit einer echten Allgemeininfektion einhergeht, und daß die Gelenkerscheinungen dann als bakterielle Metastasierung, als Organfixation zu betrachten sind. Solche Verlaufsformen bieten das klinische Bild einer echten cyclischen Infektionskrankheit. Erst kürzlich hat GROTE [3] wieder darauf aufmerksam gemacht, daß heftige multiartikuläre Anfälle des akuten Gelenkrheumatismus mit hohem, ungedämpftem Fieber ablaufen wie eine Lappenneumonie. Er bemerkt dazu, daß dem klinisch arbeitenden Arzt von heute das Salicyl- oder neuerdings das Pyramidonbild dieser Krankheit so vor Augen steht, daß er kaum weiß, wie der akute Gelenkrheumatismus ohne medikamentöse Behandlung verlaufen würde. Für eine zeitweise bestehende Allgemeininfektion sprechen weiterhin neuere bakteriologische Untersuchungen, besonders diejenigen von BERGER, der zeigen konnte, daß in den Verlauf des Gelenkrheumatismus Bakteriämien von sogar oft längerer Dauer eingeschaltet sind.

Vergleichen wir daher die Pathogenese der Herdinfektionskrankheiten mit derjenigen der *cyclischen Infektionskrankheiten*:

Von einer irgendwie begrenzbaren *Inkubation* kann bei diesen Krankheiten nicht gesprochen werden, da der Zeitpunkt ihres klinischen Beginns nur vom Wechsel der Empfänglichkeit des Wirts abhängt.

Ein Stadium der *Allgemeininfektion* ist im allgemeinen nicht vorhanden, vielmehr ist die hyperergische Entzündung in den Erfolgsorganen (Gelenke usw.), wie gesagt, frei oder wenigstens sehr arm an lebenden Keimen. Diese mesenchymale Reaktion, die im Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens dieser Krankheiten steht, erzeugt das Bild der Allgemeininfektion, ohne eine solche zu sein. Sie kann dadurch differentialdiagnostisch große Schwierigkeiten bereiten, wie etwa bei der Frage, ob eine Endocarditis verrucosa-rheumatica oder ulcerosa-septica vorliegt. Daß eine Allgemeininfektion vielleicht doch in manchen Fällen stattfindet, ist, wie gesagt, möglich; als regelmäßiges Durchgangsstadium ist sie unbewiesen.

Eine echte *Organmanifestation*, bzw. ein führendes Symptom, das unmittelbar durch die Symbiose hervorgerufen wird, fehlt diesen Infektionen. Der eigentliche Infektionsherd tritt ja klinisch meist ganz zurück. Die wichtigen anamnestischen Angaben über Angina, Osteomyelitis oder dergleichen geben Hinweise auf den Ort der Symbiose, können aber nicht als führendes Symptom bezeichnet werden. Klinisch wirkt die rheumatische Organerkrankung als solches, pathogenetisch ist sie aber ein vom lokalen Infektionsprozeß unabhängiges Fernsymptom.

Alle diese Krankheiten neigen zu chronischem Verlauf bzw. zu Rückfällen: es kommt nicht zum Erwerb einer *Krankheitsimmunität*. *Ihr Wesen besteht vielmehr darin, daß sie in dem Übergangsstadium zwischen Empfänglichkeit und Immunität, d. h. in der Überempfindlichkeit bzw.*

Unterimmunität, steckenbleiben, also im Stadium der Allergie bzw. pathologisch-anatomisch ausgedrückt, der hyperergischen, als der Hauptform der allergischen Reaktion.

Das *histologische* Substrat des Gelenkrheumatismus und auch anderer rheumatischer Prozesse (Herzmuskelveränderungen), das rheumatische Knötchen, wird von ASCHOFF als „spezifisches Granulom“, d. h. als Ausdruck eines spezifischen Erregers, angesehen. Mit dieser Knötchenbildung erhält der Gelenkrheumatismus Beziehung zu den anderen Infektionskrankheiten mit spezifischen Granulomen, das sind vor allem Typhus und Tuberkulose (s. dort), also cyclische Infektionskrankheiten. Die Fähigkeit zur Granulombildung muß erst im Lauf des Individualdaseins erworben werden, da der Mensch primär unspezifisch reagiert (s. S. 38). Es ist daher als Voraussetzung für die Entstehung aller Granulome eine vorausgegangene Sensibilisierung mit dem Infektionsstoff, d. h. der Erwerb einer Allergie, anzunehmen (ROESSLE). Diese fällt beim Gelenkrheumatismus schon in die Zeit vor Beginn der Erkrankung, da der Wirt erst durch sie für die rheumatische Krankheit überhaupt empfänglich gemacht wird; bei den anderen „Knötchenkrankheiten“ wird die Allergie erst im Verlauf des ersten und zweiten Stadiums, der Inkubation und der Generalisation, die ja beim Gelenkrheumatismus fehlen oder jedenfalls nur unbewiesen sind, ausgebildet. Während die Granulome der chronisch-cyclischen Infektionskrankheiten nur mit Narbenbildung heilen, kann das rheumatische Knötchen, wie auch das Typhusknötchen, noch völlig wieder rückgebildet werden.

Was nun die zu Gelenkrheumatismus und Herdinfektion führenden *Infektionsstoffe* angeht, so stehen sich auch hier heute noch mehrere Meinungen gegenüber. Die eine, vertreten hauptsächlich durch ASCHOFF, nimmt die Existenz eines bisher noch unbekanntes, spezifisch rheumatischen Virus bakterieller oder ultrafiltrabler Art an. Die andere Richtung hält sich an bisherige Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung bei diesen Krankheiten. Danach ist der wichtigste unter den Herdinfektionskeimen zweifellos der Streptococcus, besonders in seiner vergrünenden Form, die in fast allen chronischen Tonsillen-, Zahn- und anderen Herden gefunden wird. Neben ihm ist der hämolysierende Streptococcus zu nennen, der sich bei der akuten Angina findet, die der Polyarthrits rheumatica acuta so häufig vorausgeht. Will man die Rolle dieser Keime als auslösende Infektionsstoffe gelten lassen, so muß man sich darüber klar sein, daß das Spezifitätsgesetz in seiner Formulierung durch R. KOCH bei allen lokalen Infektionen mit hyperergischer Reaktion nicht anwendbar ist. Nicht ein spezifisches Virus ist es dann, das zu dieser Krankheit führt, sondern verschiedene Infektionsstoffe können das gleiche Krankheitsbild machen. BIELING [2] hat das sogar folgendermaßen ausgedrückt: Im Prinzip ist jeder Keim in der Lage, einen Gelenkrheumatismus hervorzurufen. Es mögen daher als lokale Symbionten auch alle möglichen anderen Bakterien in Frage kommen, um die hyperergische Reaktion auszulösen. In der Tat findet man in Infektionsherden, die als Ausgangspunkt einer Herdinfektion höchst verdächtig sind, die verschiedensten Keime, in Gemeinschaft mit oder ohne Streptokokken, seien es Mikrokokken oder auch anaerobe Arten, fusiiforme Bacillen und Spirillen, auf deren häufiges Vorkommen in Infektionsherden GRNS hingewiesen hat. Die Bedeutung all dieser Keime zu klären, ist weiterer Forschung vorbehalten.

Findet man in den abgekapselten lokalen Infektionsherden der Mundhöhle am häufigsten Streptokokken, so werden gelegentlich in Infektionsherden am Darm auch Colibakterien und andere Darmbewohner vorkommen. Ein weiterer häufiger Sitz von Herden mit lebenden Keimen sind die Lungen und Hilusdrüsen. Diese beherbergen bei einem großen Teil der Menschen auch ohne manifeste Tuber-

kulose lebende Tuberkelbacillen. Auch diesen, die nächst den Streptokokken als die häufigsten Bewohner abgekapselter lokaler Infektionsherde gelten dürfen, kommt als Allergenquelle höchst wahrscheinlich größere Bedeutung zu. Man kennt bei manifester Tuberkulose rheumatismusähnliche Erscheinungen (PONCET-sches Rheumatoid), bei latenter Tuberkulose wird man Rheumatismen noch viel häufiger zu erwarten haben, da die Gelegenheit zu langsamer Sensibilisierung, d. h. zu einem Steckenbleiben in der Überempfindlichkeit bzw. Unterimmunität noch größer ist als bei Anwesenheit eines aktiven tuberkulösen Herdes. Der Zusammenhang von akutem Gelenkrheumatismus und Tuberkelbacillen in einem Teil der Fälle, den neuerdings wieder BERGER auf Grund des bakteriologischen Nachweises im Blut vertritt, ist daher nicht von der Hand zu weisen.

B. Die Allgemeininfektion.

Aus der Beachtung der räumlichen Anordnung des Mikro- im Makroorganismus, d. h. des lokalisatorischen Prinzips, ergibt sich der für die unausgeglichene Symbiose von Wirt und Keim grundlegende Unterschied von Lokal- und Allgemeininfektion. Wenn der Ausdruck Allgemeininfektion hier nur in dem auf S. 9 ausgeführten Sinne gebraucht wird, so ist das u. a. auch damit gerechtfertigt, daß es dank dem unermüdlichen Forscherfleiß von Bakteriologen und Klinikern heute bei der überwiegenden Mehrzahl der Infektionskrankheiten gelingt, eine etwa vorhandene Allgemeininfektion im Blute kulturell nachzuweisen. Damit aber erhält das lokalisatorische Prinzip eine exakte Unterlage.

Während nun bei keiner der bisher besprochenen Infektionskrankheiten ein Stadium der Verallgemeinerung des Keims im Wirt auf dem Blutwege mit einiger Regelmäßigkeit nachgewiesen werden konnte, ist das bei allen nun folgenden Krankheiten der Fall. Es sind nur noch ganz wenige Lücken im Nachweis dieser Tatsache vorhanden, und zwar eigentlich nur bei denjenigen Infektionskrankheiten, bei denen über den Erreger überhaupt noch keine Klarheit besteht, so bei Grippe, Keuchhusten, Röteln, Mumps, Encephalitis und einigen anderen.

Klinisch ist die Unterscheidung von Lokal- und Allgemeininfektion nicht möglich. Das rührt daher, daß die Allgemeinsymptome der Infektion keineswegs immer auf eine Allgemeininfektion schließen lassen (s. S. 14).

Als Beispiel ihrer Unabhängigkeit voneinander sei hier nochmals folgendes angeführt: Harmlose lokale Infektionen, wie etwa ein tiefsitzender Furunkel, können starke Allgemeinsymptome auslösen, während eine Allgemeininfektion, wie etwa eine beginnende Endocarditis lenta, oft nur ganz geringe Allgemeinsymptome macht. Ja, eine stürmisch verlaufende rheumatische Endokarditis, also eine Lokalinfektion mit hyperergischer Reaktion, löst viel schwerere Allgemeinsymptome aus, als eine Allgemeininfektion wie die Sepsis lenta.

Die Allgemeinsymptome der Infektion sind also unabhängig von der eigentlichen Allgemeininfektion. Oft treffen sie zusammen, brauchen es aber nicht. Es geht daraus hervor, daß eine Allgemeininfektion manchmal klinisch sehr symptomarm sein kann, und daß es daher falsch wäre, *die Allgemeininfektion immer als ein besonders gefährliches* und deshalb „unzweckmäßiges“ *Ereignis anzusehen*. Sie ist vielmehr nur eines von den Mitteln, die dem System Wirt-Keim dazu dienen, zu einem dauernden Gleichgewicht zu kommen. Dieses Mittel ist in der Mehrzahl

der Fälle sogar überaus zweckmäßig, da es durch eine kurze Krise herbeiführt, was sonst auch in langwierigen Auseinandersetzungen nicht zu erreichen wäre. Hier wird gewissermaßen der ganze Organismus für einen Zweck eingesetzt, der mit einem Teileinsatz nicht zu erreichen wäre.

Dem Vorgang der Allgemeininfektion liegt nämlich in den meisten Fällen eine biologische Gesetzmäßigkeit zugrunde, die es mit sich bringt, daß sie zeitlich begrenzt und nur von kurzer Dauer ist. Dieser pathogenetischen Gesetzmäßigkeit, daß die Allgemeininfektion nur an ein bestimmtes Stadium gebunden ist, entspricht klinisch der cyclische Verlauf, den so viele Infektionskrankheiten aufweisen. Wir sprechen daher von der *cyclischen Allgemeininfektion*.

Ihr gegenüber hat die *Sepsis* eine besondere pathogenetische Stellung. Diese wurde klinisch auch von jeher beachtet. Die septische Allgemeininfektion entbehrt der beschriebenen biologischen Gesetzmäßigkeit der cyclischen Allgemeininfektion und ist stets an die fortdauernde Anwesenheit irgendeines lokalen Infektionsprozesses gebunden. Cyclische und septische Allgemeininfektion schließen einander aus. *Zu Sepsiserregern werden daher auch nur Keime, die zu ihrem Wirt im Verhältnis der lokalen Symbiose stehen*, sei dies angeboren, sei es erworben. Bei den, den Typus der cyclischen Allgemeininfektion rein darstellenden Infektionskrankheiten (vor allem Virus- und Protozoenkrankheiten) gibt es eine Sepsis mit dem ihnen zugehörigen Infektionsstoff überhaupt nicht.

Wenn nun auch der Gegensatz von Lokal- und Allgemeininfektion im Prinzip ganz klar erscheint, so macht die Natur doch keine Sprünge. Zwischen die beiden reinen Typen sind Infektionskrankheiten eingeschaltet, bei denen entweder eine Allgemeininfektion nicht regelmäßig, aber — wahrscheinlich wenigstens — in manchen Fällen vorhanden ist (anginöse und hyperergische Krankheiten, s. dort), oder solche, bei denen die Allgemeininfektion zwar in der Regel nachweisbar, aber nur ein sehr kurzes Durchgangsstadium ist (Pneumonie, auch Erysipel s. S. 152). So ergibt sich unter den Infektionskrankheiten gewissermaßen eine Stufenleiter, die vom reinen Typus der lokalen zu dem der cyclischen Allgemeininfektion fortschreitet und in der die verschiedenen Möglichkeiten der Gleichgewichtslage von Wirt und Keim stufenweise verwirklicht sind. Diese einzelnen Stufen sind entwicklungsgeschichtlich bedingt, sie sind Ausdruck der phylogenetischen Anpassung des Wirts- und Keimgenus aneinander: am einen Ende der Stufenleiter stehen die arteigenen normalen Symbionten, auf die der Wirt schon von Geburt an (oder kurz danach) eingestellt ist und zu deren Anpassung er bei einer traumatischen oder sonstigen Gleichgewichtsstörung mit ihnen nur lokal beschränkte Teilfunktionen einsetzen muß (Lokalinfektion); am anderen Ende stehen diejenigen Symbionten, die noch völlig wirtsfremd sind und zu deren Anpassung sich Wirtsindividuum und Keim in ihrer Totalität auseinandersetzen müssen (cyclische Allgemeininfektion). Im ersten Fall ist die Wiederangleichung des Symbionten Ziel und Sinn des Vorgangs, im zweiten zuerst seine Lokalisierung, dann ebenfalls seine Angleichung, und wenn diese infolge völliger Körperfremdheit

unmöglich ist, seine Entfernung, jedenfalls aber die Schaffung voller Unempfänglichkeit (Immunität), um Wiederholungen vorzubeugen und verbesserte Symbiosebedingungen zu schaffen, die dem Bestand des Wirts- und der Keimart zugute kommen und beide damit onto- und schließlich auch phylogenetisch weiterbringen.

1. Die cyclischen Infektionskrankheiten.

Die Pathogenese der cyclischen Infektionskrankheiten zeigt eine *strenge biologische Gesetzmäßigkeit* in immer neuen Abarten verwirklicht. Diese innere Gesetzmäßigkeit unterscheidet sie von den von vornherein lokalisierten Infektionen, deren Verlauf in viel höherem Maße von äußeren Einwirkungen, wie der Art der vorausgehenden Gewebsverletzung, der Infektionsdosis usw., abhängig ist. Pathogenetisch stehen die Lokalinfektionen damit mechanistisch erfaßbaren, chemisch-physikalischen Reaktionen näher. Mit solchen vergleichbar ist insbesondere die Ektotoxinvergiftung bei einigen Lokalinfektionen, die bei keiner cyclischen Infektionskrankheit pathogenetisch eine Bedeutung hat, wie bereits auf S. 69 betont. Die Ektotoxinvergiftung ist ein Vorgang mit dosierbaren Reizen, wie er auch im Tierexperiment jederzeit leicht rekonstruiert werden kann. Bei der cyclischen Allgemeininfektion dagegen handelt es sich um die Auswirkung zweier belebter Größen gegeneinander, des lebenden Wirts und des lebenden Keims, ein Vorgang, der lebendige, also nicht exakt meßbare Potenzen freimacht und im Tierexperiment nur sehr schwer, wenn überhaupt reproduzierbar ist.

Der Unterschied von Allgemeinintoxikation (als Folge einer lokalen Infektion) und Allgemeininfektion wird am besten verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß jene um so schwerer verläuft, je mehr giftige Substanzen in den Körper gelangen, wodurch es auch möglich ist, alle Krankheitserscheinungen einer Lokalinfektion mit Ektotoxinwirkung, mit Ausnahme derjenigen, die am Ort der lokalen Symbiose entstehen, ohne Verwendung lebender Infektionsstoffe experimentell nachzuahmen (z. B. beim Tetanus). Bei der cyclischen Allgemeininfektion hingegen ist es im Prinzip gleichgültig, ob kleinste oder größte Mengen des Infektionsstoffes zur Infektion geführt haben, für sie gilt *das Alles-oder-nichts-Gesetz*. Die Schwere des Verlaufs wird hierbei nicht durch die Menge des Infektionsstoffes oder seiner Ektotoxine, sondern nur durch das Symbioseverhältnis von Wirt und Keim bestimmt.

Daraus wird auch verständlich, daß der Verlauf von Infektionskrankheiten mit nur lokaler Infektion von Fall zu Fall viel mehr variiert als derjenige bei cyclischen Infektionskrankheiten. Unter diesen befinden sich diejenigen Infektionskrankheiten, deren Verläufe besonders typisch sind, die man auch als *normiert* bezeichnet hat. Die Unabhängigkeit ihres Verlaufs von äußeren Einwirkungen unterscheidet sie von allen Krankheiten mit einer mechanistisch erfaßbaren Ursache und zeigt den prinzipiellen Unterschied solcher Auseinandersetzung lebender Wesenseinheiten von grobmechanischen Vorgängen, die dem Massenwirkungsgesetz unterliegen.

Bei jeder Infektionskrankheit, bei der eine Allgemeininfektion nachweisbar ist, ergibt sich, wenn sie in Heilung übergeht, von selbst eine *zeitliche Einteilung*:

1. Stadium: vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Beginn der Allgemeininfektion;
2. Stadium: vom Beginn bis zum Ende der Allgemeininfektion;
3. Stadium: vom Ende der Allgemeininfektion bis zur Heilung.

Daß die Dauer des 1. Stadiums, der *Inkubation*, gesetzmäßig ist, ergibt sich aus der klinischen Erfahrung und wurde bereits betont (S. 41).

Das Stadium der Allgemeininfektion oder der *Generalisation* hat ebenfalls, wie die Erfahrung lehrt, bei jeder Krankheit eine ziemlich genau eingehaltene Dauer. Es muß daher ebenfalls an bestimmte Gesetzmäßigkeiten gebunden sein.

Die Erfahrung lehrt weiter, daß nach Beendigung des Allgemeininfektionsstadiums der Infektionsstoff an einzelnen Stellen des Wirtsorganismus meist zunächst noch einige Zeit weiter lebt und von hier aus Erscheinungen macht. Dieser Zustand fällt in das 3. Stadium, das davon den Namen Stadium der *Organmanifestation* trägt.

Diese Gesetzmäßigkeiten sind Ausdruck des während der cyclischen Infektionskrankheiten stufenweise erfolgenden Übergangs von der Empfänglichkeit zur Unempfänglichkeit gegenüber dem betreffenden Infektionsstoff (s. S. 41).

Es fragt sich nun, ob diese *pathogenetische Stadieneinteilung der cyclischen Infektionskrankheiten* auch für die Klinik bzw. die Symptomatologie der Infektionskrankheiten einen Wert besitzt, bzw. umgekehrt, ob aus der Symptomatologie auf die pathogenetischen Vorgänge geschlossen werden kann. Es sei noch einmal daran erinnert, daß die Erkenntnis des cyclischen Verlaufs, d. h. der klinischen Stadienbildung der Infektionskrankheiten, bis ins Altertum zurückreicht, also viel älter ist als die Entdeckungen vom Wesen der Infektionsstoffe. Der Vergleich der pathogenetischen und der *klinischen Stadienbildung* wird im einzelnen zeigen, daß beide tatsächlich eng zusammenhängen, und so gibt uns die Kenntnis vom Verlauf der Symbiose, die uns die bakteriologische Forschung am Krankenbett gebracht hat, ein tieferes Verständnis für die klinisch seit langem bekannten aufeinanderfolgenden Stadien im Verlauf der Infektionskrankheiten.

Die drei Arten der Stadienbildung seien im folgenden noch einmal nebeneinandergestellt:

<i>Zeitliche Begrenzung</i>	<i>Ort der Symbiose</i>	<i>Klinische Bezeichnung</i>
von der Infektion bis zum Beginn der Allgemeininfektion	an der Eintrittspforte (z. T. = Primäraffekt)	Inkubation
vom Beginn bis zum Ende der Allgemeininfektion	im Blut und damit in allen Organen	Generalisation
vom Ende der Allgemeininfektion bis zur Heilung	in einem oder mehreren Organen	Organmanifestation

Vor dem 1. Stadium besteht Empfänglichkeit, nach dem 3. Unempfänglichkeit bzw. Immunität gegen das Eindringen des Infektions-

stoffs in die Gewebe. Im Prinzip führt jede cyclische Allgemeininfektion zu Immunität, doch braucht diese nicht lebenslänglich zu sein. Der Übergang kann naturgemäß nicht plötzlich von heute auf morgen stattfinden; zwischen der Empfänglichkeit (Normergie) und der Unempfindlichkeit (Anergie) wird ein Zustand der Überempfindlichkeit bzw. der Unterimmunität (s. S. 39) durchlaufen. Es liegt nahe, einen Zusammenhang dieser quantitativen Empfänglichkeitsunterschiede mit der Stadienbildung zu vermuten. Betrachten wird daher im einzelnen die Zusammenhänge unter diesem Gesichtspunkt:

1. Während der *Inkubation* erwirbt der Wirt eine allgemeine Überempfindlichkeit gegenüber dem Infektionsstoff (vgl. S. 41). Die Empfänglichkeitslage vor der Erstinfektion (Normergie) ist artbedingt, d. h. angeboren. Man muß annehmen, daß schon im Beginn der Inkubation irgendwelche gewebliche, pathologisch-physiologisch oder auch humorale Veränderungen im Wirt eintreten. Sie sind uns jedoch nur dort erkennbar, wo es zu einem sog. Primäraffekt kommt. Der Beginn der Inkubation fällt nicht immer mit der exogenen Infektion zusammen, wodurch viele Unklarheiten entstanden sind. Der Infektionsstoff kann nämlich in manchen Fällen irgendwo im Wirt ganz indifferent liegenbleiben, bis die eigentliche gegenseitige Reaktion beginnt. Erst mit diesem Zeitpunkt beginnt die gesetzmäßige Inkubation; dieser Beginn ist freilich im Einzelfall oft nicht genau zu bestimmen. Wie von dem Ort der ersten Auseinandersetzung mit dem Keim die Umstellung des gesamten Organismus zustande kommt, ist im einzelnen unbekannt. Teilweise dürfte eine Resorption von Bakterien- und Zellerfallsstoffen ins Blut stattfinden, zum Teil ist aber auch eine zentrale Steuerung der Funktionen des Wirts anzunehmen. Zeitweise, besonders gegen Ende der Inkubation, mag auch schon eine Verbreitung des lebenden Infektionsstoffes auf dem Blutwege stattfinden. Dies ist jedoch schon die Überleitung zum 2. Stadium. Der Nachweis der Blutinfektion während der Inkubation gelingt nur in seltenen Fällen, so daß die Annahme berechtigt ist, daß es sich dabei um Ausnahmen handelt. Am Ende der Inkubation ist also bereits eine Umstellung im Sinne des Erwerbs einer Vorstufe von Krankheitsimmunität vorhanden. Somit kann man sagen, daß schon in der Inkubation die Heilung eingeleitet wird.

2. In das Stadium der *Generalisation* fällt gewissermaßen der Hauptakt des Dramas der Infektionskrankheit. Es ist das Stadium der Ausprägung der Allgemeinsymptome der Infektion. Der Wirt mit allen seinen Geweben hat eine erhöhte Empfindlichkeit, eine Überempfindlichkeit, erlangt; diese kann so stark sein, daß sie auch klinisch als ausgesprochene Überempfindlichkeit erscheint. Der Ort der Überempfindlichkeitsreaktionen ist, wie ausgeführt, der über den ganzen Körper verbreitete mesenchymale Apparat, seine morphologische Veränderung ist die Entzündung, und wenn sie hochgradig ist, die hyperergische Entzündung. Die graduellen Unterschiede dieser Reaktion können sehr groß sein, so daß bei den einzelnen Infektionskrankheiten so verschiedene Bilder entstehen, daß es schwer ist, sie nur als Ausdruck quantitativer, nicht aber qualitativer Unterschiede anzusehen. Die

Verschiedenheiten erklären sich aber aus der großen Zahl der gestörten Teilfunktionen.

Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die Gewebsveränderungen im Generalisationsstadium der cyclischen Infektionskrankheit um so mehr dem Bild der hyperergischen Entzündung, wie man es vom Experiment her kennt, gleichen, je näher der zur Allgemeininfektion führende Keim den normalen Symbionten des Menschen steht. So liegt auch der Vergleich von Pneumonie, Scharlach und Rheumatosen mit der typischen allergischen Entzündung immer wieder nahe; im Experiment kann es gelingen, ähnliche Krankheitserscheinungen ohne lebende Erreger hervorzurufen. Umgekehrt entfernt sich das histologische Bild im Generalisationsstadium um so mehr von dem Bild der „unspezifischen Hyperergie“ und nähert sich den spezifischen Entzündungen, je ferner der Symbiont normalen Symbionten steht. So wurden von jeher als der Prototyp der spezifischen Entzündungen Tuberkulose und Lues angesehen. Was hier als Regel für die morphologische Reaktion angegeben wurde, gilt aber auch für die klinische Symptomatologie: Die erstgenannten Krankheiten zeigen in ihrem Verlauf größere Ähnlichkeit zum anaphylaktischen Syndrom, während die zuletzt genannten kaum mehr einen Zusammenhang in ihrer Erscheinungsform vermuten lassen.

Die Generalisation endet damit, daß die Überempfindlichkeit sich der Immunität nähert. Der Infektionsstoff wird damit vom Wirt immer mehr beherrscht; er wird aus dem Blute abgedrängt, je näher der Wirt der Unempfänglichkeit kommt („Unterimmunität“).

3. Im Stadium der *Organmanifestation* ist der Infektionsstoff lokalisiert. Die Beteiligung des gesamten mesenchymalen Apparats wird eingeschränkt und schließlich bleiben entzündliche Erscheinungen rein lokaler Art nur noch dort, wo Infektionsstoff von der Generalisation her liegengeblieben ist. Der Ort, an dem es dazu kommt, wird bestimmt durch die Organotropie des Keims bzw. die Organfixation durch den Wirt (vgl. S. 48). Hier, am Ort der Organmanifestation, erfolgt die Aufräumarbeit des angerichteten Trümmerfeldes, während alle übrigen Gewebe schon zu Beginn des 3. Stadiums unempfänglich geworden sind. Mit der Beendigung dieser Arbeit ist dann Heilung erzielt und damit auch das 3. Stadium beendet.

In ihm findet also nur noch eine rein lokale Symbiose statt, d. h. der Wirt hat nunmehr gelernt, den betreffenden Infektionsstoff so zu behandeln wie diejenigen der lokalen Infektion. Als solche verlaufen aber auch die Infektionsprozesse mit normalen Symbionten. Man kann also sagen, daß der Wirt die Infektionsstoffe der cyclischen Infektionskrankheiten sich mit Beginn des 3. Stadiums zu normalen Symbionten gemacht, d. h. durch die Allgemeininfektion sich assimiliert hat; er hat sie also dann im Verlauf seiner Ontogenese zu dem Zustand gebracht, der bei den Infektionsstoffen der lokalen Infektion schon angeboren infolge phylogenetischer Anpassung vorhanden ist.

Der Zustand unterscheidet sich nun am Ende des 3. Stadiums von demjenigen vor der Krankheit durch die Krankheitsimmunität.

Was ist nun aber in diesem Zustand mit dem Infektionsstoff? Für ihn ergeben sich verschiedene Möglichkeiten:

1. Er ist nicht mehr nachweisbar, d. h. also wahrscheinlich ausgeschieden oder abgetötet, die Krankheitsimmunität dauert zeitlebens an, Neuinfektion bleibt wirkungslos. Das ist gewissermaßen die ideale

Immunität. Sie besteht eigentlich nur bei den Viruskrankheiten. Es muß dabei jedoch bemerkt werden, daß man nur aus der Tatsache der erloschenen Ansteckungsfähigkeit des Kranken bzw. Isolierbarkeit des Virus auf eine „Abtötung“ des Virus schließt, ohne sie direkt nachweisen zu können.

2. Der Infektionsstoff bleibt im Wirt, ohne weitere Krankheits-symptome auszulösen, und solange er noch lebend anwesend ist, dauert die Krankheitsimmunität an. Dies gilt vor allem für Tuberkulose und Lues, auch in gewissem Sinne für die Protozoenkrankheiten, und wird als „Infektionsimmunität“ bezeichnet. Nach Abtötung des lebenden Infektionsstoffs nimmt dabei die Krankheitsimmunität langsam wieder ab. — Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Bacillenausscheidern bei Typhus u. a. Es kann hier auch noch während der Anwesenheit der Keime die Immunität wieder erlöschen, so daß es zu erneuter Krankheit infolge Autoinfektion kommen kann.

3. Zwischen der 1. Möglichkeit, dem raschen Verschwinden des Infektionsstoffs noch während der Krankheit und der 2., der die Krankheit überdauernden Anwesenheit desselben, liegt die 3. Möglichkeit, daß der Infektionsstoff mit dem Ende der Krankheit wieder aus dem Wirt verschwindet, aber nicht ein für allemal, da die Immunität nicht lebenslänglich, sondern nur beschränkte Zeit dauert. Manchmal besteht sogar nach Abklingen derselben eine erhöhte Erkrankungs-bereitschaft für dieselbe Infektionskrankheit (Pneumonie). Auch beim Typhus läßt die Immunität im Lauf der Zeit nach. Diese Art der Immunität nähert sich also den Verhältnissen bei manchen Lokalinfektionen (Erysipel, auch Diphtherie). Man findet sie bei denjenigen Infektionskrankheiten, die zwischen der Lokalinfektion ohne Immunität und den cyclischen Infektionskrankheiten mit zuverlässiger Krankheitsimmunität stehen. Die Keime dieser Infektionskrankheiten haben meist verwandtschaftliche Beziehungen zu normalen Symbionten des Menschen.

Kommt es im 2. oder 3. Stadium der Infektionskrankheit zu einer *ungünstigen Wendung des Verlaufs mit Ausgang in Tod* des Wirts, so ist damit der Ausgleich zwischen Wirt und Keim mißlungen. Dieser Ausgang führt meist dazu, daß neben dem Wirt auch der Keim in seinem Artbestand gefährdet wird, da Weitertragung von der Leiche nur selten stattfindet. Bei den meisten Infektionskrankheiten kommt es zu diesem beiden Symbionten ungünstigen Ereignis nur in einem kleinen Teil der Fälle, und bei der Mehrzahl derselben handelt es sich um irgendwelche besonders ungünstigen Umstände, Komplikationen des Verlaufs, besondere Widerstandslosigkeit des Wirts u. a., die zu diesem Ausgang führen. Vom Standpunkt der menschlichen Arterhaltung aus betrachtet, liegt aber in einem solchen Ausgang doch auch eine Auslese, indem solche Individuen der Infektionskrankheit zum Opfer fallen, die irgendwie lebensuntüchtiger waren als andere. In dieser Beziehung machen auch diejenigen Seuchen keine Ausnahme, denen größtenteils junge und kräftige Individuen zum Opfer fallen; denn eben in dem ungünstigen

Ausgang liegt meist schon der Beweis einer irgendwie geminderten Lebenstauglichkeit.

Die biologische Gesetzmäßigkeit der Infektionskrankheiten, insbesondere ihre Bedeutung für den Wirt, der von dem Zustand der Empfänglichkeit durch die Infektionskrankheit zur Unempfänglichkeit geführt wird, hat in neuerer Zeit besonders JÜRGENS wieder klar herausgearbeitet. Es soll daher hier eine *Zusammenfassung der wesentlichsten Punkte seiner Anschauungsweise* gegeben werden. JÜRGENS, der gegen die bakteriologische Forschung starke Vorwürfe erhebt, da sie für die Infektionslehre mehr Verwirrung als Klarheit gebracht habe, wird in seiner Darstellung den experimentellen Ergebnissen der Bakteriologie nicht genügend gerecht. Ohne dies im einzelnen auszuführen, stellen wir im folgenden die Hauptpunkte aus dem Kapitel I seiner Monographie „Grundlagen der Epidemiologie“ zusammen.

1. JÜRGENS trennt die „eigentlichen Infektionskrankheiten“ von lokalen infektiösen Prozessen (S. 7).

2. Die Virulenz der Keime hat keine Bedeutung für den Ablauf der Infektionskrankheit (S. 8).

3. Die Infektionskrankheiten treten ohne erkennbare Eintrittspforte, in streng gesetzmäßiger Weise mit immer gleichen Organschädigungen auf und verlaufen in vorgeschriebenen, manchmal mathematisch genau vorherbestimmbaren Zeitabschnitten (S. 8).

4. Es besteht ein Wesensunterschied von Infektionskrankheiten und septischen Prozessen (S. 9). „Alle Infektionskrankheiten können septisch auslaufen“ (S. 9).

5. Eine Infektionskrankheit ist kein Kampf zwischen Mikro- und Makroorganismus, sondern das Wesen der Infektionskrankheit liegt jenseits dieses Kampfes und offenbart den Übergang von Empfänglichkeit zu Immunität (S. 11).

6. Die Gleichsetzung von experimenteller Infektion und Infektionskrankheit war ein grundlegender Irrtum, dessen Folgen noch immer nicht ganz beseitigt sind (S. 12/13).

7. Keimübertragung und Krankheitsansteckung sind verschiedene Begriffe (S. 19). Im Tierversuch bedeutet Empfänglichkeit Reaktionsfähigkeit auf Infektion, in der Klinik Krankheitsbereitschaft (S. 21).

8. Die Inkubation ist gesetzmäßig, gehört schon zur Infektionskrankheit, ist also nicht vor dieser gelegen, braucht aber nicht immer mit dem Moment der Infektion zu beginnen. Inkubation im klinischen Sinn ist die Zeit der Krankheitsentwicklung. Sie ist unabhängig von Zahl und Beschaffenheit der infizierenden Keime. Während der Inkubation besteht keine Ansteckungsfähigkeit (Gesetz der Gebundenheit des Infekts während der Inkubation) (S. 21—34).

9. Die Bindung der Keime während der Inkubation führt zu einer veränderten Einstellung der Körperzellen zu den Keimen. Diese werden umgestimmt (S. 34/35). Vor Beginn der Allgemeininfektion ist bereits Übergang in Immunität erfolgt (S. 77).

10. Die gemeinsamen Züge aller Infektionskrankheiten sind der gesetzmäßige Ablauf der klinischen Erscheinungen, die Aufspaltung der Infektionskrankheit in eine Allgemeinstörung und folgende Herderkrankungen und die durch die Erkrankung hervorgerufene Umstimmung des Organismus (S. 36).

11. Die Allgemeinstörung ist von Infektionskrankheit zu Infektionskrankheit ziemlich gleichartig, und hauptsächlich nur das Zeitmaß ihrer Entwicklung ist verschieden (S. 38).

12. Die Herdsymptome geben der Infektionskrankheit ihre typische Erscheinung. Auch sie sind gesetzmäßig. Sie dienen der Beseitigung des Infektes (S. 43).

13. Die Infektionskrankheiten zerfallen in zwei Gruppen: 1. mit allgemeiner und gleicher Empfänglichkeit und typischem Verlauf, 2. mit viel größerer Mannigfaltigkeit und gestrecktem Verlauf. Das Zusammenspiel von Allgemein- und Herderkrankung gibt das Verständnis für die Verlaufsform (S. 46/47).

14. Die Dauer der Immunität regelt sich nach einem allgemeinen Gesetz: 1. Gruppe allgemeine Empfänglichkeit — dauerhafte Immunität, 2. Gruppe bedingte Empfänglichkeit — bedingte Immunität (S. 49—52).

15. Für die klinische Medizin hat nicht die Immunität gegen die Infektion, sondern nur die gegen die Krankheit Bedeutung (S. 50). Die Immunitätsforschung ist bisher nicht imstande gewesen, uns ein Verständnis für den in der praktischen Medizin gültigen Immunitätsbegriff zu vermitteln.

16. Umstimmung (Erwerb einer Allergie) kann mit (Pocken) und ohne (Tuberkulose) Krankheitserscheinungen erfolgen (S. 55).

17. Nach der Umstimmung ist eine Bindung der Keime an Körperzellen nicht mehr möglich, ebensowenig eine freie Betätigung im Blut (S. 67).

Wenn auch die Grundideen von JÜRGENS mit den hier vertretenen weitgehend übereinstimmen, so zeigt der Vergleich doch, daß im einzelnen erhebliche Unterschiede bestehen (s. besonders 1., 4., 9., 13. und 14.). Insbesondere ist die Pathogenese der einzelnen Infektionskrankheiten untereinander zu verschieden, wie ihre genaue Durchforschung gelehrt hat, um sie so stark zu vereinheitlichen, wie es JÜRGENS versucht.

Im folgenden soll nun im einzelnen gezeigt werden, wie die cyclische Allgemeininfektion bei den verschiedenen Infektionskrankheiten verwirklicht ist. Die wissenschaftlichen Grundlagen für eine solche Darstellung verdanken wir der unermüdlichen mühevollen Kleinarbeit der bakteriologischen Forschung. Wenn dabei auch noch einige Lücken in unserem theoretischen Wissen bestehen, so reicht dieses doch aus, um sich heute eine auf sicheren Grundlagen ruhende Übersicht zu verschaffen. Die vergleichende Betrachtung verschiedener Infektionskrankheiten hilft vorläufig über diese Lücken hinweg; sie sollen hier jedoch nicht übergangen, sondern stets deutlich hervorgehoben werden.

Durch diese vergleichende Betrachtung ergeben sich die folgenden durch eine gemeinsame Pathogenese verbundenen Krankheitsgruppen. Daß sich dabei auch noch viele neue Fragestellungen ergeben, sei hier nur nebenbei erwähnt.

a) Akute cyclische Infektionskrankheiten mit vorwiegendem Organmanifestationsstadium (Typ Lobärpneumonie).

Die folgende Gruppe von typischen cyclischen Infektionskrankheiten hat in vielem noch enge pathogenetische Beziehungen zu den Infektionen der Tonsillen und denjenigen mit hyperergischer Reaktion, bei denen ein Generalisationsstadium, obwohl am Menschen bakteriologisch nicht bewiesen, als möglich in Betracht gezogen werden muß. Die *Haupt-eigenschaften*, die diese Gruppe von Infektionskrankheiten kennzeichnen, ohne natürlich in jedem einzelnen Falle deutlich zu sein, sind folgende:

Die *Eintrittspforte* ist bei allen diesen Infektionskrankheiten in den oberen Luftwegen gelegen.

Die *Inkubation* ist, ähnlich wie bei den Lokalinfektionen, in ihrer Dauer wechselnd und nicht streng normiert.

Das Stadium der *Generalisation* ist nur ganz kurz, oft durch Schüttelfrost gekennzeichnet. Es kann klinisch nur sehr schwer nachweisbar sein, gehört jedoch zum typischen Verlauf.

Die *Organmanifestation*, bestimmt durch die Organotropie der Keime, bzw. die Organfixation durch den Wirt, steht klinisch und pathogenetisch im Vordergrund. Dieses Tertiärstadium verläuft im Sinne einer lokalen Infektion mit vorwiegend „unspezifischer“, d. h. *eitriger Entzündung*.

Die *Empfänglichkeit* ist nur gering verbreitet und findet sich, ähnlich den Tonsilleninfektionen und denjenigen mit hyperergischer Reaktion, nur bei einem Teil der Menschen, die besonders „disponiert“ sind. Für diese Disposition hat wahrscheinlich eine allergische Reaktion des Wirts auf den Keim bestimmenden Einfluß. — Die *Krankheitsimmunität* nach Überstehen der Krankheit ist wenig zuverlässig.

Die *Infektionsstoffe* dieser Gruppe stehen normalen Symbionten der oberen Luftwege nahe, werden oft auch bei Gesunden angetroffen (Keimträger); sie können zu *Sepsiserregern* werden, wenn der Wirt sich in oder nach dem Tertiärstadium befindet, d. h. sich ihnen gegenüber verhält wie den Keimen der lokalen Infektion.

Für die **Lobärpneumonie** (croupöse Pneumonie) ergibt sich unter diesen Gesichtspunkten folgendes:

Im Einzelfall ist es oft schwer, ja unmöglich, zu entscheiden, ob es sich um eine Bronchopneumonie (s. S. 51) oder eine echte croupöse Pneumonie handelt. Für Bronchopneumonie spricht, wenn irgendwelche Anlässe zu lokaler Infektion der Alveolen, wie es auf S. 59 besprochen wurde, vorausgingen; für Lappenpneumonie, wenn es sich um eine Erkrankung aus voller Gesundheit heraus handelt, besonders eine solche mit Schüttelfrost. Dies ist hier stets ein Zeichen einer echten Allgemeininfektion im Sinne einer cyclischen Infektionskrankheit.

Es ist nicht verwunderlich, daß immer wieder die Frage auftaucht, ob die Pneumonie überhaupt eine Infektionskrankheit ist. Die Beantwortung dieser Frage hängt natürlich, ebenso wie beim akuten Gelenkrheumatismus, davon ab, ob man eine vorwiegend von der Empfänglichkeit des Wirts bedingte, aber doch bakteriell ausgelöste Krankheit als Infektionskrankheit ansehen will oder nicht. Die typisch verlaufende, aus voller Gesundheit heraus mit Schüttelfrost einsetzende, kritisch oder lytisch am 5., 7. oder 9. Tag endende Lobärpneumonie ist sicher als cyclische Infektionskrankheit anzusehen. Der Verlauf kann sich aber auch mehr oder weniger von diesem Typus entfernen. Lokale bzw. klimatische Unterschiede, vielleicht auch rassische, beeinflussen den Charakter der Krankheit; so hat die Lobärpneumonie in Amerika viel stärker den Charakter einer schweren epidemischen, wohl auch ansteckenden Infektionskrankheit als in Europa (DORFMAN). Von Übertragbarkeit kann in Europa nur in seltenen Ausnahmefällen gesprochen werden. Allgemein bekannt ist die jahreszeitliche Schwankung der Erkrankungshäufigkeit (Morbidität).

Soweit von einer *Inkubation* gesprochen werden kann, wird sie mit 1—7 Tage angegeben.

Diejenigen Fälle von Lobärpneumonie, die mit Schüttelfrost einsetzen, haben durchweg, wie man heute auf Grund bakteriologischer Blutuntersuchung sowie der Kenntnis von der Pathogenese des Schüttelfrosts sagen kann, vorübergehend eine Generalisation der Keime im Blut. Diese dauert aber nur wenige Stunden, dann sind die Pneumokokken bereits aus dem Blute abgedrängt und an den erkrankten Lungenlappen fixiert. *Das 2. Stadium, die Generalisation*, ist also nur

kurz und auch klinisch oft nicht deutlich. — Die Allgemeinerscheinungen der Infektion sind mit Beginn der Erkrankung, also mit dem 2. Stadium, klassisch ausgeprägt: Fieber, Zungenbelag, oft leichte Milzvergrößerung, starke Linksverschiebung im Blutbild, Albuminurie usw.

Mit Beginn des 3. Stadiums, der *Organmanifestation*, d. h. bei der Pneumonie schon frühzeitig, am 2., 3. oder spätestens 4. Tag, wird das führende Symptom deutlich: der Lungenprozeß. Manchmal freilich kann er auch tagelang auf sich warten lassen, insbesondere sein am leichtesten faßbares charakteristisches Symptom, der rostbraune Auswurf. — Das frische Infiltrat hat histologisch starke Ähnlichkeit mit der hyperergischen Entzündung. Darauf gründet auch der Versuch, die Lobärpneumonie, ähnlich wie Scharlach u. a., als allergisch-anaphylaktische Erkrankung aufzufassen (LAUCHE). Sehr bald aber ändert sich das histologische Bild und nimmt den Charakter einer „unspezifischen“ Entzündung an, wie man ihn von allen lokalen Infektionen, besonders denjenigen mit banalen Eitererregern, kennt. Dieser Übergang fällt zeitlich zusammen mit demjenigen von der roten zur weißen Hepatisation.

In der gesetzmäßigen Dauer der typischen Lobärpneumonie, die nach 5-, 7- oder 9tägiger hoher Continua kritisch oder auch lytisch entfiebert, auch in der so oft vorausgehenden Pseudokrise, offenbart sich ein biologisches Problem, das noch ungelöst ist (S. 25).

Die *Krankheitsimmunität* bei der Lobärpneumonie ist bei vielen Individuen nur von kurzer Dauer und keineswegs lebenslänglich; ja Zweit- und Mehrerkrankungen gehören geradezu zur Regel, ähnlich einer anderen Streptokokkeninfektion, dem Erysipel. Darin steht die Lobärpneumonie also auch den Lokalinfectionen nahe. Aus der Immunität erfolgt dabei ein Rückschlag in die Unterimmunität oder sogar Überempfindlichkeit, d. h. die Allergie, die für die Pathogenese des Sekundärstadiums, wie oben gesagt, von Bedeutung ist. Der Infektionsstoff der Lobärpneumonie steht außerdem normalen Symbionten so nahe, daß übergreifende Sensibilisierung, sog. Parallergie, im Bereich der Möglichkeit liegt. Ist es doch gerade die gesamte Bakteriengruppe der Streptokokken, zu denen auch die Pneumokokken gehören, die für die Infektionen mit hyperergischer Reaktion die größte Bedeutung hat, da der Mensch phylogenetisch sie zwar beinahe, aber noch nicht endgültig, zu einer höheren, d. h. schadlosen Symbiose angepaßt hat (vgl. S. 147).

Inwieweit *echte Ektotoxine* bei der Pathogenese von Bedeutung sind, ist noch unentschieden. Für die Entstehung des typischen Vorgangs der cyclischen Infektionskrankheit spielen sie zweifellos keine Rolle (vgl. S. 69). Zu der Schwere der Allgemeinintoxikation, besonders im Tertiärstadium, können sie wohl beitragen. Ihre pathogenetische Rolle, sowie die therapeutischen Erfolge mit den antitoxischen Seren, sind den Verhältnissen beim Scharlach bzw. Scharlachserum zu vergleichen (S. 71).

Die *Pneumokokken* gehören in die Familie der Streptokokken. Sie zeigen wie viele andere Streptokokken vergrünendes Wachstum und im Mikroskop Diploplanzettform. Im Tierkörper bilden sie Kapseln, die das typenspezifische Antigen enthalten. Kulturell unterscheidet man sie von anderen Streptokokken mittels ihrer Optochin- und Galleempfindlichkeit. Doch sind auch diese Merkmale nicht ganz zuverlässig und finden sich auch bei anderen Streptokokken. Solche „Über-

gangsformen“ von vergrünenden Streptokokken, die manche Eigenschaften der Pneumokokken aufweisen, findet man häufig gerade im Auswurf entfiebrnder Pneumoniker.

Die Serologie der Pneumokokken hat durch den Ausbau der Typenlehre große Bedeutung gewonnen. Für die Epidemiologie ist sie zweifellos wertvoll; die Pathogenese wird davon nur insofern berührt, als die Frage entsteht, ob die Empfänglichkeit eines Menschen für Lobärpneumonie auf die Infektion mit bestimmten Typen beschränkt oder von einem zum anderen übergreifend ist. Ein pathogenetischer Unterschied zwischen Pneumonien mit verschiedenen Pneumokokkentypen dürfte sonst kaum bestehen.

Nach überstandener Pneumonie findet man im Patientenserum typenspezifische Antikörper. Für die Pathogenese bzw. die Immunität spielen sie wie alle antitoxischen und -bakteriellen Antikörper nur eine sekundäre Rolle (vgl. S. 30).

Die *Pneumokokkensepsis* nach Pneumonie oder auch nach anderen „tertiären“ lokalen Pneumokokkeninfektionen ist bekannt und gefürchtet. Sie endet meist durch Metastasierung im Lumbalkanal. Die Bakteriämie im Schüttelfrost zu Beginn der Pneumonie dagegen führt nie zu anderer Metastasierung als am typischen Ort der Organfixation, den Lungen (s. a. S. 145 u. 152).

Sehr ähnlich ist die Pathogenese bei der **epidemischen Meningitis**, die eine neue, erst seit der letzten Jahrhundertwende bekannt gewordene Krankheit ist.

Eine feste *Inkubationszeit* ist nicht feststellbar.

Wenn auch die Verläufe bei ihr sehr wechseln, so hebt sich doch, besonders in Epidemiezeiten, ein ziemlich typischer, normierter Verlauf heraus: „Nach vieldeutigen grippalen Erscheinungen setzt die eigentliche Krankheit plötzlich ein, häufig mit Schüttelfrost und Erbrechen“ (MORAWITZ). Die Allgemeinerscheinungen der Infektion sind anfänglich stets deutlich ausgeprägt. Daß eine *Generalisation* im Beginn als gesetzmäßig angesehen werden muß, geht schon daraus hervor, daß die Ansiedlung im Lumbalkanal kaum auf anderem Wege stattfinden kann; die lymphogene Infektion vom Nasenraum aus ist unwahrscheinlich (MORAWITZ). Bei leichten Fällen kommt es nach mehrtägiger Continua zum lytischen Fieberabfall, bei schweren macht der eitrige Hirnhautprozeß eine unregelmäßige, remittierende Fieberkurve, die zum Teil durch gelegentliche unregelmäßige Bakteriämien mit oder ohne Schüttelfröste unterbrochen ist; sie gehen von der großen Resorptionsfläche des Lumbalkanals aus.

Die *Organmanifestation* zeigt den Charakter einer lokalen Infektion mit gewöhnlicher eitriger Entzündung und erzeugt das führende Symptom der Meningitis. Bei leichten Fällen kann es angeblich auch bei seröser Entzündung bleiben (Meningitis serosa, MARGULIS u. a.).

Ob für die *Empfänglichkeit* (Disposition), die nur ein Zehntel der nachweislich Infizierten erkranken läßt, eine hyperergische Reaktionslage gegen den Infektionsstoff mitspielt, ob vielleicht auch die Meningitis serosa der leichten Fälle als hyperergische Entzündung gedeutet werden kann, ist nicht gesichert. Ähnlich wie bei den Infektionen mit hyperergischer Reaktion, verhält sich auch bei der Meningitis epidemica die Altersdisposition, die sich etwa bis zum 25. Lebensjahr erstreckt.

MORAWITZ meint, daß in Epidemiezeiten sich auch Meningitiden anderer Ätiologie in vermehrter Anzahl finden, so „daß man das Spezifische, was zur Epidemie führt, im Menschen, nicht in Virulenzänderungen des Erregers suchen muß“. — Das Überstehen der Krankheit soll eine ziemlich sichere *Immunität* verleihen (HEGLER); ihre Dauerhaftigkeit dürfte jedoch bei der ausgesprochenen Altersdisposition und der Seltenheit der Krankheit schwer zu beurteilen sein.

Echte Ektotoxine sind bisher nicht sicher nachgewiesen, wenn auch die Typeneinteilung der Meningokokken (s. unten) vielleicht für die Existenz von solchen spricht.

Der *Meningococcus*, der wie der *Pneumococcus* normalen Symbionten nahesteht, ist ein Verwandter von *Micrococcus catarrhalis* und *Gonococcus* (s. S. 45). Er ist gramnegativ, semmelförmig, seine Kultur gelingt nicht immer. Zu Beginn der Krankheit wird er meist intra-, später auch oft extracellulär angetroffen. Bei Abklingen der Krankheit sind regressive Veränderungen, Riesen- und Zwergkolonien u. a., in der Kultur feststellbar. Die Versuche, eine bestimmte Anzahl fester serologischer Typen wie bei den Pneumokokken aufzustellen, haben noch nicht zu einem praktischen Ergebnis geführt; ihre Abgrenzung wäre für den Erfolg der intralumbalen Serumbehandlung von Wichtigkeit.

Der *Meningococcus* kann Sepsis machen. Die *Meningokokkensepsis* (s. auch S. 146) tritt meist ohne Meningitis auf. Sie muß daher klinisch von der Meningitis unterschieden werden und ist ein rein tertiärer, von einem Sepsisherd ausgehender Prozeß. Nur selten führt sie zur Meningitis. Sie ist oft von starken Exanthenen begleitet, die pathogenetisch wie alle „septischen Exantheme“ (s. S. 141) aufzufassen sind.

Nach ihrem klinischen und pathogenetischen Verhalten gehört die **Grippe** zu den cyclischen Infektionskrankheiten dieser Gruppe, wenn auch in bezug auf ihre Pathogenese noch viele Unklarheiten herrschen. Ihr Verlauf, ihre Organlokalisation und ihre Immunitätsverhältnisse lehnen sich jedoch zweifellos eng an die vorausgegangenen Krankheiten an. Die Beziehungen zu Tierkrankheiten (Schweineinfluenza) sind noch nicht geklärt.

Über die *Inkubation* kann Genaueres nicht angegeben werden. Sie ist, wie bei Lobärpneumonie und Meningitis epidemica, meist nur kurz (1—2 Tage) und von der Reaktionslage des Wirts beeinflusst.

Der Nachweis des Infektionsstoffs im Blut, d. h. eines *Generalisationsstadiums*, fehlt. Doch „haben wir bei der Grippe mit einem Stadium der schnell einsetzenden Generalisierung des Erregers zu rechnen“ (GINS). Daß dieses Stadium aber nur kurz dauert, geht aus dem raschen Verlauf der unkomplizierten Fälle und vor allem daraus hervor, daß nach klinischer Beobachtung die Ansteckungsfähigkeit des Kranken schon bald, d. h. nach den ersten 3—4 Krankheitstagen, erlischt; das gilt auch für schwere Fälle (MASSINI). — Die Allgemeinerscheinungen der Infektion weichen vom gewöhnlichen Typus derselben, wie er bei den bisher genannten cyclischen Infektionskrankheiten vorhanden war, insofern etwas ab, als meist eine Leukopenie im akuten Stadium vorliegt. Im übrigen weisen sie meist alle Allgemeinsymptome auf, insbesondere sehr häufig auch den Milztumor.

Ein konstantes führendes Symptom fehlt dem Bild der Grippe; in leichten Fällen bleibt es bei den Allgemeinsymptomen der Infektion mit nur geringen katarrhalischen Erscheinungen an den Luftwegen, die auf eine schwache Organotropie des Virus zu diesen schließen lassen (pneumotropes Virus). In schwereren Fällen jedoch kommt es klinisch zu den verschiedenen *Organmanifestationen*: der pulmonalen oder auch abdominalen und nervösen Verlaufsform. Alle diese tertiären Organmanifestationen sind aber nicht mehr auf das Grippevirus, oder jedenfalls nicht auf dieses allein zurückzuführen. Kommt es nämlich zu einer solchen, so haben sich bereits, wie die bakteriologische Untersuchung zeigt, sog. Mischerreger in die Pathogenese eingeschaltet. Das gilt besonders für die Grippepneumonien, die oft bronchopneumonisch, oft aber auch typisch lobärpneumonisch sind; im letzteren Falle beginnen sie jedoch trotzdem nicht mit Schüttelfrost, d. h. mit dem Ausdruck der Generalisation des Pneumococcus, sondern sie gehen direkt aus dem Generalisationsstadium der Grippe als Organmanifestation hervor. Das Virus der Grippe übernimmt gewissermaßen die führende Rolle im 2., der Pneumococcus und oft dazu der „Influenzabacillus“ im 3. Stadium. Virus und Bacterium wirken eng zusammen.

Die *Empfänglichkeit* für die einfache Grippe ist weitverbreitet, diejenige für die schwereren, mit Organmanifestationen einhergehenden Verlaufsformen ist demgegenüber wesentlich geringer. Diese Dispositionsverhältnisse lassen sich mit denjenigen beim Scharlach vergleichen, bei dem die Empfänglichkeit für die Angina allein viel weiter verbreitet ist als diejenige für die vollständige Krankheit mit Exanthem. — Die *Krankheitsimmunität* der Grippe ist nur gering, Mehrerkrankungen sind häufig, sollen sogar gelegentlich bei demselben Individuum innerhalb einer Epidemie vorkommen. MASSINI glaubt zwar, daß sich der Verlauf der Wiedererkrankungen leichter gestaltet und Sekundärinfektionen dabei seltener vorkommen. Es kann jedoch kein Zweifel bestehen, daß die Grippe nur eine kurz dauernde und schwache Immunität hinterläßt und sich daher diesbezüglich ähnlich wie eine lokale Infektion oder wie Erysipel und Lobärpneumonie verhält. Das von JÜRGENS aufgestellte Gesetz: allgemeine Empfänglichkeit — dauerhafte Immunität, trifft also für die Grippe nicht zu. Neuerdings wird von einem 4—6wöchigen Schutz gegen Infektion mit Grippevirus bei Tieren berichtet, die mit menschlichem Rekonvaleszentenserum gespritzt waren; dies würde immerhin die Existenz einer gewissen Krankheitsimmunität wahrscheinlich machen.

In der Frage des Infektionsstoffs der Grippe ist man durch neuere Untersuchungen weitergekommen. Besonders englische und amerikanische Autoren (SHOPE, ANDREWES, FRANCIS u. a.) haben ein filtrierbares Virus teils am Tier, teils auch am Menschen als Erreger wahrscheinlich gemacht. Es wird vielfach dabei angenommen, daß das Virus mit einem Bacterium zusammenwirke. Diese Rolle übernimmt meist der von PFEIFFER beschriebene Influenzabacillus, der selbst sicher nicht der „Erreger“ der Grippe ist, also heute seinen Namen zu Unrecht führt. Auch die Pathogenese, die sich im klinischen Verlauf widerspiegelt, macht, wie beschrieben, eine derartige Kombinationswirkung wahrscheinlich.

Der „Influenzabacillus“ steht, wie auf S. 11 beschrieben, in seinem Symbioseverhältnis zum Menschen den Streptokokken, gramnegativen Mikrokokken usw.

nahe. Er ist ein feines gramnegatives Stäbchen, das hämoglobinhaltige Nährböden bevorzugt. Er kommt häufig beim Gesunden und bei den verschiedensten Krankheitszuständen vor, die mit Grippe nichts zu tun haben, wenn auch eine Ubiquität nicht anzunehmen ist (GÜNDEL). Er kann auch als Entzündungs- und Eitererreger in lokalen Infektionsprozessen auftreten und sich damit wie die Keime der lokalen Infektion verhalten. Auch als Meningitiserreger wird er nicht selten, ganz unabhängig von Grippeepidemien, gefunden. In seltenen Fällen ist er auch als *Sepsiserreger* nachgewiesen (LIEBERMEISTER). Bei Organmanifestationen der epidemischen Grippe, besonders in der Lunge, kommt er allein oder — besonders häufig — zusammen mit Pneumokokken, hämolysierenden Streptokokken, auch Staphylokokken vor. Diese letzteren Keime können jedoch auch oft ohne den Influenzabacillus allein die Rolle des lokalen Symbionten in der Organmanifestation übernehmen. Klinisch zeigt sich das am besten bei den Grippeempyemen, die bald hämolysierende Streptokokken oder Pneumokokken allein oder zusammen mit Influenzabacillen aufweisen. Die Typen der bei Grippe gefundenen Pneumokokken entsprechen den Befunden bei Broncho- bzw. Lobärpneumonie, d. h. handelt es sich um eine Grippe-Lobärpneumonie, so wird meist Typ I oder II, bei Grippe-Bronchopneumonie einer der übrigen Typen gefunden.

Für den **Keuchhusten** wird ein Keim aus der Familie der hämoglobinophilen Bakterien als Erreger angesehen, wenn auch die Mitwirkung eines ultravisiblen Virus, ähnlich wie bei der Grippe, in Betracht gezogen wird. Ob er freilich nach seiner Pathogenese zu den cyclischen Infektionskrankheiten zu zählen ist, ist noch unentschieden. In diesem Sinne spricht die Tatsache, daß die Kontagiosität nach der ersten Woche der Krankheit rasch abnimmt und dann auch der Erreger immer schwerer nachweisbar wird, während die Krankheit meist erst in der 4. bis 5. Woche ihren Höhepunkt erreicht. Dieses Verhalten des Erregers wäre nicht verständlich, wenn es sich um eine lokale Infektion handeln würde. Auch die Zuverlässigkeit der erworbenen Krankheitsimmunität spricht dafür, daß der Keuchhusten eine echte cyclische Infektionskrankheit ist.

Die *Inkubation* wird sehr verschieden angegeben: 1—28 Tage.

Eine *Generalisation* des Virus im Blut ist nicht nachgewiesen. Auch sind die Allgemeinsymptome der Infektion nur schwach oder überhaupt nicht vorhanden. Nur die Leukocytose ist im konvulsivischen Stadium meist ausgeprägt. Fieber, Milztumor usw. fehlen meist. Offenbar vollzieht sich die Generalisation sehr zögernd, unregelmäßig und klinisch gewissermaßen stumm. Die klinische Stadieneinteilung entbehrt ebenfalls einer festen, zeitlichen Normierung:

Stadium prodromale	1—4 Wochen,
„ convulsivum	4—6 Wochen,
„ decrementi	3—4 Wochen.

Die *Organmanifestation* in der Lunge zeigt meist nur eine uncharakteristische Tracheobronchitis mit Neigung zu Sekundärinfektionen, ähnlich der Grippe. Diese Erscheinungen konnten experimentell mit Injektion von Leibessubstanzen des Keuchhustenbacillus (Endotoxin) nachgeahmt werden (HAYAKAWA). Außer den Lungenerscheinungen kommt es beim Menschen zu charakteristischen Veränderungen im Rindengrau, besonders den Ammonshörnern (HUSLER und SPATZ); diese Veränderungen sind nur vom Menschen, nicht vom Tierexperiment

bekannt, sie können nicht mit Sicherheit auf eine „Toxinvergiftung“ bezogen werden.

Diese experimentellen Erfahrungen sind für den Versuch der Erklärung der Pathogenese wichtig. Die entscheidende Bedeutung soll dabei nämlich den Endotoxinen zukommen (WILDGRUBE), die durch langsam zunehmende Resorption diejenigen Veränderungen in Lunge und Gehirn hervorrufen sollen, die dann zu den klinischen Symptomen führen. Gegen diese Theorie spricht, daß der Zerfall und das Verschwinden der Keime in der Lunge gewöhnlich längst vor der Erreichung des Höhestadiums der Krankheit beendet ist. Ein solcher Vorgang würde auch im übrigen in der Pathogenese einzig dastehen und allen sonstigen Erfahrungen über die sog. Endotoxine widersprechen, die dahin gehen, daß diese wohl als Eiweißkörper, nicht aber als Organgifte wirken. — Die Klärung der Pathogenese des Keuchhustens bleibt abzuwarten. Manche Pädiater stellen für sie eine reine Neurose ohne pathologische Organveränderungen in den Vordergrund.

Die *Empfänglichkeit* ist ziemlich weitverbreitet (Kontagionsindex 0,6—0,8), die *Krankheitsimmunität* ist recht zuverlässig. Jedoch sind Zweiterkrankungen im Erwachsenenalter nicht ganz selten. Die Immunitätsverhältnisse beim Keuchhusten sind denjenigen der strenger normierten cyclischen Infektionskrankheiten näher verwandt als denen der lokalen Infektionen. So stellt auch DE RUDDER [2] in seiner Epidemiologie den Keuchhusten zu Masern und Pocken, den „Zivilisationsseuchen mit hoher Pathogenität“, und begründet dies mit seinem diesen beiden ähnlichen Verhalten bezüglich Empfänglichkeit und Immunität.

Der *Keuchhustenbacillus* von BORDET-GENGOU unterscheidet sich nach GUNDEL und SCHLÜTER nur in den ersten Kulturen mit Sicherheit vom Influenzabacillus: später wird er kulturell und serologisch diesem gleich (vgl. S. 71). Ektotoxine sind unbekannt. Die besonders durch Komplementbindung nachweisbaren antibakteriellen Antikörper im Patientenserum sind von diagnostischer, nicht von pathogenetischer Bedeutung. Als *Sepsiserreger* ist der Keuchhustenbacillus unbekannt.

An den im vorausgegangenen beschriebenen pathogenetischen Typus von nur von Mensch zu Mensch übertragbaren Infektionskrankheiten lehnen sich nun eng 2 *Zoonosen* an, deren Infektionsstoffe als „Tierkeime“ naturgemäß keine verwandtschaftlichen Beziehungen zu normalen Symbionten des Menschen haben.

Die **Lungenpest**, die wie die Grippe durch Tröpfcheninfektion entsteht, erinnert auch klinisch sehr an diese, während die durch Flohstiche übertragene **Beulenpest** eine klinisch und pathogenetisch ganz andere Krankheit darstellt und eigentlich zur folgenden Krankheitsgruppe gehört. Die Organotropie des Pestbacillus zur Lunge ist nicht groß, d. h. deren Entzündung beherrscht das klinische Bild nur dann, wenn der Infektionsstoff in ihr zur Erstansiedlung kommt, nicht aber bei ihrer Infektion vom Blute aus; die Organfixation durch den menschlichen Wirt ist also nur schwach entwickelt. Durch ihre Übertragungsweise ist die Pest epidemiologisch und auch pathogenetisch mit anderen Zoonosen vergleichbar: die Lungenpest mit der Psittakose, die Beulenpest mit der Tularämie (s. dort).

Die *Inkubation* ist nie über 10 Tage. Ein Primäraffekt ist nur selten sicher nachweisbar. Im *Generalisationsstadium* ist Bakteriämie bei

schweren Fällen sicher nachgewiesen, bei leichteren mit guter Prognose nicht. Diese dauert daher hier wohl nur kurz. Die *Organmanifestationen* sind entweder in den Lungen (Lungenpest) oder in den Lymphdrüsen (Beulenpest); sie bieten das Bild der einfachen eitrig-hämorrhagischen Entzündung. Die *Empfänglichkeit* ist offenbar sehr allgemein, die *Krankheitsimmunität* ziemlich deutlich (GINS), doch sind Zweiterkrankungen mehrfach sicher beobachtet (HEGLER).

Der *Pestbacillus*, ein kleines, gramnegatives, oft Polfärbung zeigendes Stäbchen, gehört zur Gruppe der tierpathogenen Bacillen der hämorrhagischen Septicämie, die gewisse Beziehungen zu der der hämoglobinophilen Bacillen hat. Ektotoxine sind nicht nachgewiesen.

Zur Krankheitsgruppe Pneumonie-Influenza hat klinisch enge Verwandtschaft die **Psittakose** (Papageienkrankheit). (Siehe auch S. 135).

Die *Inkubation* wird auf 8—14 Tage geschätzt (HEGLER).

Es folgt ein streng umschriebenes *Generalisationsstadium* von 3 Tagen (MEYER und EDDIE). Die Allgemeinsymptome der Infektion sind sehr ausgeprägt, der Temperaturanstieg ist dabei staffelförmig; auch sonst hat die Fieberkurve oft Ähnlichkeit mit dem Typhus (Continua von 2 Wochen, lytischer Abfall).

Die *Organmanifestation* in den Lungen ist, ähnlich der Grippe, von Mischinfektionen abhängig. Das Virus zeigt also eine „Pneumotropie“ (s. S. 123). Die wechselnden Symptome von seiten der Haut (manchmal Exantheme) und des Gehirns (fast stets mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen von Encephalitis) zeigen die Beziehungen zur Krankheitsgruppe der Vira und zum Fleckfieber. Der Unterschied gegenüber diesem ist größtenteils durch die Eintrittspforte bedingt: dort Insektenstich, hier Tröpfcheninfektion; doch kann die Psittakose auch durch Vogelbisse übertragen werden.

Mit der Übertragungsart dürfte auch zusammenhängen, daß die *Empfänglichkeit* nicht ebenso allgemein ist wie bei den durch Insektenstiche übertragenen Krankheiten. Die Empfänglichkeit ähnelt aber dem Fleckfieber darin, daß sie bei Kindern und Jugendlichen geringer ist als bei Erwachsenen, wie auch das Fleckfieber im Kindesalter leichter verläuft. Das bevorzugte Alter bei der Psittakose liegt zwischen 40 und 60 Jahren.

Krankheitsimmunität beim Menschen scheint vorhanden, wenn auch Zweiterkrankung möglich ist (WENCKEBACH); an der Maus ist sie stark (FORTNER und PFAFFENBERG).

Das *Virus*, die sog. Levinthal-Coles-Lillie-Körperchen, steht wahrscheinlich den Rickettsien näher als den eigentlichen ultravisiblen Vira und läßt sich in Bruteiern in beliebig langen Reihen züchten. Das Patientenblut ergibt mit ihm eine Komplementbindungsreaktion (BEDSON). Es kann lange im Sputum nachweisbar bleiben. Seine Fähigkeit, neue menschliche Erkrankung auszulösen, nimmt aber rasch ab. Eine weitere Übertragung durch einen vom Menschen angesteckten Psittakosekranken ist noch nie beobachtet worden. Es fehlt hier offenbar eine erneut zwischengeschaltete Tierpassage, die zur Regeneration des Virus notwendig ist. Dies Verhalten erinnert an die von den Bakterien bekannten regressiven Veränderungen nach Überstehen einer unausgeglichenen Symbiose mit dem Menschen (Krankheitserscheinungen des Keims).

b) Akute cyclische Infektionskrankheiten mit vorwiegendem Generalisationsstadium (Typ Typhus).

Während bei den Infektionskrankheiten vom pathogenetischen Typ der Pneumonie die Generalisation nur kurz dauert und sich im klinischen Bild kaum bemerkbar macht, das Stadium der Organmanifestation dagegen lange währt und die Klinik beherrscht, verhalten sich die Infektionskrankheiten dieser Gruppe darin gerade umgekehrt. Die Folge davon ist, daß ihnen die deutliche Ausbildung eines führenden Symptoms ermangelt, und weiter, daß die Länge des Generalisationsstadiums vorübergehend mancherlei symptomatische Beziehungen zu der mit dauernder Bakteriämie einhergehenden Sepsis herstellt.

Die *Haupteigenschaften* sind folgende:

Die *Eintrittspforte* der Infektion ist der Darmkanal, vielleicht auch der lymphatische Rachenring, wenn man von den unmittelbar vom Tier auf den Menschen übergehenden Krankheiten dieser Gruppe absieht.

Die *Inkubation* ist zwar nicht streng normiert, jedoch besser abgrenzbar als bei der vorhergehenden Gruppe von Infektionskrankheiten.

Das *Generalisationsstadium* ist ausgedehnt, wird aber schließlich gesetzmäßig durch eine Abdrängung der Keime aus dem Blut beendet.

Die *Organmanifestation* hat geringere Bedeutung, die Organotropie der Keime ist nicht ausgeprägt. Das Tertiärstadium tritt daher zurück und ist klinisch erscheinungsarm. (In diese Gruppe fallen daher diejenigen Infektionskrankheiten, die eines deutlichen führenden Symptoms ermangeln; ähnlich verhält sich aber, wie gesagt, oft auch die Symptomatologie bei Sepsis, einschließlich Miliartuberkulose. Es ist daher eine alte klinische Regel, daß man an die Trias: Typhus, Sepsis, Miliartuberkulose, immer dann denken soll, wenn man ein hoch fieberhaftes Krankheitsbild ohne Organsymptome vor sich hat.)

Die *Empfänglichkeit* ist allgemeiner als bei der letzten Gruppe, wenn auch nur ein Bruchteil der Infizierten wirklich erkrankt. Für die Entstehung dieser Infektionskrankheiten ist wahrscheinlich die Größe der infizierenden Keimmenge oder auch wiederholte Infektion noch von einer gewissen Bedeutung, wenn auch nicht so ausschlaggebend wie bei den lokalen Infektionen. Eine von vornherein hyperergische Reaktionslage spielt für die Erkrankung wohl keine Rolle; während in der vorigen Gruppe im Beginn seröse, später eitrig-Entzündung vorherrscht, treten in dieser Gruppe im späteren Verlauf *spezifische Granulome* von allerdings meist nur *geringer Intensität und Größe* (Typhus-, Bangknötchen u. a.) auf, deren Grundlage eine Gewebsreaktion ist, die erst im Verlauf der Erkrankung erworben wird (S. 77). — Die erworbene *Krankheitsimmunität* ist deutlich, aber nicht zuverlässig oder lebenslanglich.

Die *Infektionsstoffe* (mit Ausnahme derjenigen der Tierkrankheiten) stehen normalen Symbionten des Darmkanals nahe, werden oft auch bei Keimträgern gefunden und sind im Tertiärstadium *in der Lage*, *Sepsis* hervorzurufen, wobei dann eine Unterscheidung vom Generalisationsstadium klinisch wegen der Ähnlichkeit mit diesem auf Schwierigkeiten stoßen kann.

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist der **Typhus abdominalis**, dessen Pathogenese in erster Linie von SCHOTTMÜLLER bearbeitet wurde, der die Fragen der Eintrittspforte, der Verbreitungsart der Keime, der Entstehung der Roseolen usw. durch sorgfältige klinisch-bakteriologische Untersuchungen aufgeklärt hat. Für kaum eine zweite Infektionskrankheit liegen ebenso gründliche pathogenetische Studien vor. Wenn dabei von ihm die Bakterieneinwirkung für die Erklärung der Symptomatologie zu sehr in den Vordergrund gestellt wurde, so lag das an der rein bakteriologisch eingestellten Infektionslehre seiner Zeit, die den Schlüssel für die Pathogenese der Infektionskrankheiten ausschließlich in der Vergiftung durch die Bakterien gefunden zu haben glaubte. Es wird sich zeigen, daß die hier dargestellten allgemeinen Regeln für die Pathogenese der Infektionskrankheiten auch beim Typhus weiter führen als die ausschließliche Betrachtung unter dem Gesichtspunkt der Bakterienvergiftung.

Nach der SCHOTTMÜLLERSCHEN Theorie, die auch noch in der letzten Auflage des „Handbuchs der inneren Medizin“ von STAEHELIN als die herrschende ausführlich dargestellt ist, ist der Typhus abdominalis als Typhusbacillensepsis aufzufassen. Von der Eingangspforte kommen die Keime auf dem Lymphwege in die Mesenterialdrüsen, von da durch den Ductus thoracicus ins Blut. Von hier aus siedeln sie sich wieder in den Lymphfollikeln des Darms, in der Gallenblase, in der Haut, wo sie die Roseolen erzeugen („Bakterienembolien“), usw. an und erzeugen durch Einwirkung auf das Zentrum teils direkt, teils durch ihre „Endotoxine“ das Fieber, die cerebralen und andere Symptome. Besonderer Wert wird auf den Parallelismus von Fieber- und Bacillämieschüben gelegt, der die unmittelbare Abhängigkeit des Verlaufs von der Bakterieneinwirkung beweise. — Dieser pathogenetischen Theorie gegenüber sind es vor allem zwei Tatsachen, die im Krankheitsbild des Typhus gesetzmäßig und von größter Bedeutung sind, und die durch sie keine befriedigende Erklärung erfahren: einmal, wie kommt es zur Einleitung der Heilung?, mit anderen Worten, wenn die Bakteriämie beim Typhus wirklich eine reine Typhusbacillensepsis ist, warum heilt diese gesetzmäßig ab, im Gegensatz zu allen anderen Sepsisarten? Dann die Frage: Wie kommt es zur Krankheitsimmunität, die wir doch bei der Sepsis nie finden? Diese beiden Fragen sind mit der alten Auffassung der Typhuspathogenese nicht zu beantworten.

Die *Inkubation* schwankt angeblich zwischen 1 und 3 Wochen. Sie hängt offenbar von der Art der Infektion ab (länger bei Übertragung durch verunreinigte Speisen, Getränke, Speiseeis als bei direktem Kontakt mit Typhuskranken oder Laboratoriumsinfektion).

Die *Generalisation* setzt langsam ein. Auch schon gegen Ende der erscheinungsfreien Inkubation ist gelegentlich Bakteriämie beobachtet worden, so daß man annehmen muß, daß der Übergang von Inkubation zu Generalisation nicht plötzlich, sondern allmählich stattfindet. Von der Eintrittspforte im Darm oder den Tonsillen — ein sicherer Primäraffekt ist nicht bekannt, wenn er auch in lymphatischen Organen vermutet wird — gelangen die Bakterien auf dem Lymphwege ins Blut, finden sich aber hier im Gegensatz zur Sepsis stets nur in geringer Anzahl, so daß von zufälliger oder gar schrankenloser Einschwemmung von einem Herd aus nicht gesprochen werden kann. Klinisch entspricht die Generalisation der ersten Krankheitswoche, also vor allem dem staffelförmigen Fieberanstieg. Im Stuhl sind die Bakterien meist noch nicht nachweisbar. Die Allgemeinsymptome der Infektion werden lang-

sam immer deutlicher: Fieber, Milztumor, Zungenbelag, Urinbefund (Eiweiß, Urobilinogen, Diazo, Kochsalzarmut); sie unterscheiden sich vom reinen Typus der Allgemeinsymptome durch zwei charakteristische Abweichungen: statt Tachykardie besteht eine relative Bradykardie, statt Leukocytose eine Leukopenie mit Aneosinophilie.

Auch der Übergang vom 2. zum 3. Stadium ist nicht plötzlich. Vielmehr erwirbt der Wirt nur langsam im Verlauf einiger Tage eine zunehmende „tertiäre“ Immunität bzw. er verliert seine Überempfindlichkeit. Er erlangt damit die Fähigkeit, die Keime aus dem Blut abzu-drängen und an bestimmte Organe zu binden (*Organmanifestation*). Als ersten Ausdruck dieses Vorgangs sieht man klinisch gegen Ende der Generalisation die Bindung der Keime im mesenchymalen Anteil der Haut in Form der Roseolen. Auch der Milztumor wird noch größer, die Milz bindet reichlich Bakterien.

Die Symptomatologie im Generalisationsstadium ist durch die Bakteriämie im Sinne von SCHOTTMÜLLER zwar erklärbar; jedoch ist der Vorgang der Bakteriämie nicht ohne weiteres demjenigen bei der Sepsis gleichzustellen: während es dort einen unglücklichen Zufall bedeutet, wenn die Verbindung vom Ort der lokalen Symbiose, dem Sepsisherd aus zur Blutbahn hergestellt wird und sich daraus eine fortgesetzte Einschwemmung von Keimen ins Blut entwickelt, ist es beim Typhus nicht primär irgendeine lokale Symbiose, von der aus es durch zufällige, jedenfalls nicht gesetzmäßige Umstände zur Bakteriämie kommt. Vielmehr läßt der Körper gesetzmäßig immer, wenn die Typhusbacillen ihre typische Eintrittspforte gefunden haben, diese in die Blutbahn ein. Noch nie sind beim Nichttyphuskranken oder -krankgewesenen lokale Entzündungsherde, Drüsenabscesse od. dgl. mit Typhusbacillen gefunden worden, wie man sie von den anderen Sepsiserregern kennt. Der Unterschied liegt also in der Gesetzmäßigkeit der Bakterieneinschwemmung ins Blut. Und daß diese vom Wirt aus reguliert ist, beweist die stets nur geringe Keimzahl im Blut, während diese bei Sepsisfällen je nach der Größe der Kommunikation des Herdes mit der Blutbahn schwankt. Die Bakteriämie beim Typhus unterliegt keinen mechanischen Einflüssen, sondern hat ihre biologische Gesetzmäßigkeit, die ja das Kennzeichen der cyclischen Infektionskrankheiten im Gegensatz zur Sepsis darstellt. Anders liegen die Verhältnisse, wenn im Tertiärstadium gewissermaßen zufällig von einem Typhusbacillenherd aus die Kommunikation mit der Blutbahn hergestellt wird, was z. B. bei einer Typhus-Thrombophlebitis gelegentlich vorkommt; dann kommt es zu echter Typhussepsis mit großen Bacillennengen im Blut, Schüttelfrösten usw. Dies bedeutet jedoch eine Komplikation des Verlaufs und ist kein gesetzmäßiger Vorgang.

Im Tertiärstadium ist eine mehr oder weniger hohe Unempfindlichkeit des Gesamtorganismus und seiner Organe erreicht, und es kommt nun darauf an, die in bestimmten typischen Lokalisationen gebundenen und liegengebliebenen Keime bzw. die durch sie entstandenen Gewebszerstörungen aufzuräumen. Die Lokalisation ist eine Folge der Organfixation durch den Wirt bzw. der Organotropie der Keime. In diesen Organen verläuft der weitere Vorgang nun im Sinne der lokalen Infektion mit mehr oder weniger starken Allgemeinsymptomen durch Fernwirkung. Neben den genannten Organen, Haut und Milz, ist die typische Lokalisation des Typhus der Lymphapparat des Darms. Diese Organmanifestation bleibt jedoch klinisch oft symptomlos, es kann aber auch zu Durchfällen und den typischen Typhuskomplika-tionen, der Darmblutung und -perforation, kommen. Selten kommt es noch zu anderen Organlokalisationen, z. B. osteomyelitischen Herden, die sich

auch erst spät, lange nach Ablauf des eigentlichen Typhus, bemerkbar machen können (Spondylitis typhosa!). Die Bakterien sind aus dem Blut verschwunden, im Darm bzw. im Stuhl jetzt jedoch reichlich vorhanden. Sie gelangen hierher aus den ulcerierten Lymphfollikeln, in denen sie sich lokalisiert haben. In dieser Zeit treten auch als Ausdruck der Gewöhnung des Körpers an die Leibessubstanzen der zerfallenden Bakterien die serologischen Antikörper auf, die für diagnostische Zwecke so wichtig sind (*Gruber-Widalsche Reaktion*).

Der histologische Ausdruck des Erwerbs einer zunehmenden Unempfindlichkeit ist die „spezifische Entzündung“. Eine solche tritt beim Typhus in Form des *Typhusknötchens* auf; es ist hier also nicht mehr, wie bei den Infektionskrankheiten der letzten Gruppe und der lokalen Infektion, eine uncharakteristische eitrige Entzündung, sondern ein Granulom, das aber ebenso wie das Rheumatismusknötchen und im Gegensatz zum Tuberkel noch einer restlosen Wiederaufsaugung zugänglich ist (vgl. S. 77).

Die *Dispositionsverhältnisse* beim Typhus sind nicht völlig geklärt. Sicher ist, daß Kinder weniger empfänglich sind bzw. leichteren Verlauf zeigen, und daß nach Infektionsgelegenheit nur etwa ein Zehntel der wahrscheinlich infizierten Erwachsenen erkrankt. Wahrscheinlich ist dieser Anteil höher bei den direkt vom Typhuskranken aus Infizierten als bei der indirekten (Wasser-, Nahrungsmittel- usw.) Infektion. Bei der engen Verwandtschaft des Typhusbacillus mit normalen Symbionten ist sicher der lokalen und allgemeinen Infektionsresistenz des Infizierten einerseits, der Menge und der Gewöhnung der betreffenden infizierenden Typhusbacillen an das Milieu im menschlichen Darm andererseits eine große Bedeutung für das Zustandekommen der Krankheit zuzumessen. Dies hängt also von der Störung eines Gleichgewichts mit den verschiedensten Faktoren ab. Ist es aber erst einmal zur Auslösung der „Typhusreaktion“ des Wirts gekommen, dann hat die Keimmenge keine Bedeutung mehr.

Die Krankheitsimmunität nach beendetem Typhus pflegt zunächst stark zu sein, klingt aber im Laufe der Zeit wieder ab, so daß Zweiterkrankungen späterhin möglich sind. Sie sind jedoch verhältnismäßig selten und verlaufen gewöhnlich leicht.

Zu den für den Typhus typischen Erscheinungen gehört das *Rezidiv*, also der Rückfall in die Empfänglichkeitslage des noch nicht Immunierten. Ähnliche Rezidive in festem zeitlichem Zusammenhang mit der Ersterkrankung sind auch bei anderen Infektionskrankheiten, besonders dem Scharlach, bekannt, jedoch kaum bei denjenigen Krankheiten, die zu absoluter Unempfindlichkeit zu führen pflegen. Eine verwandte Erscheinung, die Neigung zur Wiedererkrankung, ist typisch für die Lobärpneumonie und das Erysipel. Diese Neigung zu Rückfällen bzw. Wiederholung ist also eine Erscheinung, die man um so eher findet, je näher der spezifische Infektionsstoff normalen Symbionten und je ferner er den Infektionsstoffen der streng normierten cyclischen Infektionskrankheiten (Viruskrankheiten) steht. Sie geht damit parallel der Zuverlässigkeit der erreichten Krankheitsimmunität und der Normierung des Verlaufs.

In der folgenden Tabelle sind noch einmal die Zusammenhänge der Stadienbildungen im cyclischen Ablauf des Typhus dargestellt.

Tabelle über die Typhusstadien.

Dauer	I. 1–3 Wochen		II. 1–2 Wochen		III. 2–5 Wochen		IV. x Jahre
Pathogenetisches Stadium	Inkubation		Generalisation		Organmanifestation		Heilung
Klinisches Stadium	—	prodromale	incrementi	acmis	decrementi	Rekonvaleszenz	
Fieber	fieberfrei	subfebril	stafelförmiger Anstieg	continua	amphibolicum	fieberfrei	
Symptome	—		Milztumor	Roseolen	Darmerscheinungen		—
Pathologisch-anatomische Stadien	(Primäraffekt)		Markige Schwellung		Ulceration	Reinigung	Restitutio ad integrum
Empfänglichkeit	empfänglich		überempfindlich		unterempfindlich	unempfindlich	langsam wieder zunehmend empfänglich
Gruber-Widalsche Reaktion	—		—		+	+++	+ ± —
Typhusbacillennachweis	—		im Blut		im Stuhl und Urin (auch Sputum)		(bei Bacillenausscheiden in Galle, Stuhl und auch Urin)

Der *Typhusbacillus* gehört zur Colifamilie und ist ein gramnegatives Stäbchen, das vom Colibacillus vor allem durch seine geringere Ausnutzung bestimmter Zuckerarten unterschieden wird (S. 62). Er ist oft im Verlauf der Erkrankung morphologischen Veränderungen unterworfen und nimmt dabei „regressive“ Formen an, die sich den Colibacillen annähern. Für Tiere ist er völlig „apathogen“, er kommt nur beim Menschen vor. Er bildet keine Ektotoxine.

Unter bestimmten Umständen (s. oben) kann er zum *Sepsiserreger* werden (s. auch S. 144).

Die Pathogenese des **Paratyphus A und B abdominalis** ist von der des Typhus abdominalis nicht verschieden. In bezug auf die Allgemeinerscheinungen der Infektion besteht zwischen Typhus und Paratyphus B abdominalis nur insofern ein Unterschied, als sie bei diesem im Durchschnitt etwas leichter sind, aber oft plötzlicher einsetzen. Damit steht wohl in Zusammenhang, daß beim Paratyphus B häufiger ein Herpes labialis beobachtet wird, der beim Typhus nicht vorkommt.

Auf den klinischen Unterschied von Paratyphus B abdominalis und Enteritis paratyphosa wurde bereits auf S. 66 hingewiesen. Es handelt sich um pathogenetisch gänzlich verschiedene Krankheitsbilder, hier um eine echte cyclische Infektionskrankheit, dort um eine örtliche Erkrankung des Dünndarms, die vorwiegend auf einer Nahrungsmittelvergiftung beruht. Daß epidemiologisch nicht selten die beiden Erkrankungsformen des Paratyphus B gemeinsam auftreten, ändert nichts an diesem prinzipiellen pathogenetischen Unterschied. Auch am gleichen

Patienten kann sogar eine enteritische Erkrankung mit kurzer Inkubation von der typhösen gefolgt sein, deren Inkubation lange genug sein kann, um zwischen beiden Prozessen einigen fieberfreien Tagen Zeit zu lassen. Doch kommt auch direkter Übergang von einer in die andere Krankheitsform vor. In solchen Fällen läßt sich meist nachweisen, daß 2 Typen des Paratyphus B-Bacillus, Typ Schottmüller, und ein Enteritistyp, besonders Typ Breslau, gleichzeitig vorhanden sind.

Der *Bacillus paratyphi B Schottmüller* steht dem Colibacillus in einer Reihe seiner Eigenschaften noch näher als der Typhusbacillus. Er steht gewissermaßen zwischen beiden (Lackmusmolke wird zuerst rot gefärbt, Gasbildung vorhanden usw.). Dies entspricht auch seinem pathogenetischen Verhalten: er wird nicht selten auch als Eitererreger, besonders in der Gallenblase gefunden und neigt auch sonst mehr als der Typhusbacillus zu lokalen Infektionsprozessen, wie Thrombophlebitis u. a., wodurch er auch noch häufiger als dieser *vorübergehende echte Sepsis* macht (s. S. 144).

An die Pathogenese der typhösen Krankheiten schließt sich diejenige einiger *Zoonosen* an, Maltafieber und BANGsche Krankheit, Tularämie, ferner einiger Spirochätosen, die insofern zu den *Zoonosen* gezählt werden können, als ihre Erreger auch beim Warmblüter vorkommen. Den Infektionsstoffen aller dieser Krankheiten gegenüber ist der Mensch als Wirt gewissermaßen weniger gut ausgerüstet, da sie ihm körperfremd sind.

Maltafieber und Bangsche Krankheit schließen sich an die typhösen Krankheiten nicht nur pathogenetisch, sondern auch klinisch eng an. Das epidemiologische „Reservoir“, von dem diese Krankheiten immer wieder Ausläufer auf den Menschen aussenden, stellen Haustiere (Ziege und Rind) dar, und bei diesen sind in manchen Gegenden die betreffenden Keime sehr stark verbreitet. Sie lassen einen Teil der Tiere erkranken, ein noch größerer Teil ist, wie insbesondere serologische Untersuchungen an ihnen zeigen, infiziert, ohne krank zu sein, so daß bei ihnen die Keime als gut angepaßte, ja beinahe als normale Symbionten bezeichnet werden können. Auch beim Menschen ist die latente Infektion sicher häufig.

Beide Krankheiten sind, obgleich aus verschiedener Infektionsquelle stammend, klinisch und pathogenetisch identisch, so daß man sie am besten als ein und dieselbe Krankheit betrachtet (SCHITTENHELM [2]).

Die *Inkubation* wird mit 6—20 Tagen angegeben. Ähnlich der Bißinfektion bei der Psittakose, hat die Bang-Krankheit als Wundinfektion (bei Tierärzten) gegenüber der Milchinfektion, die als die gewöhnliche anzusehen ist, eine kürzere Inkubation (vgl. auch die Abhängigkeit der Inkubation von der Übertragungsart beim Typhus!).

Das *Generalisationsstadium* ist sehr lange, unregelmäßig und steht im Vordergrund des Krankheitsbildes. Man kann nach klinischer Erfahrung annehmen, daß Bakterien so lange im Blute kreisen, als Fieber über 38,0—38,5° besteht, besonders so lange, als die Temperatur noch remittiert. Die Temperaturkurve ist teils mehr typhös, teils undulierend (über die Pathogenese des undulierenden Fiebers s. unten!). Das Fieber dauert bis zu mehreren Wochen. Die Allgemeinsymptome

der Infektion zeichnen sich im übrigen bei dieser Krankheit dadurch aus, daß die Störung des subjektiven Wohlbefindens auffallend gering ist. Im Blut pflegt, wie bei Typhus, Leukopenie aufzutreten. Gelegentlich werden Exantheme beobachtet, wie sie bei so vielen cyclischen Infektionskrankheiten am Ende des Generalisationsstadiums vorkommen.

Eine regelmäßige *Organmanifestation* fehlt. Daher kommt es, daß symptomatologisch nichts Charakteristisches für dieses Stadium genannt werden kann. Vielmehr setzt meist unmittelbar nach Beendigung des Generalisationsstadiums schon die Rekonvaleszenz ein. Nur ganz unregelmäßig machen sich — meist leichtere — Zeichen bald von seiten dieses, bald jenes Organs (Muskeln und Gelenke, Testis, Leber u. a.) bemerkbar. — Die pathologische Anatomie zeigt *spezifische Granulationen*, schon stärker als beim Typhus und oft sehr an Tuberkel erinnernd, aber offenbar meist noch rückbildungsfähig und nur in einzelnen Organen (Milz, Lymphdrüsen).

Die *Empfänglichkeit* ist, wenigstens bei oraler Infektion, nur gering. Wahrscheinlich muß die Infektion wiederholt und stark sein, um die Infektionskrankheit zum Ausbruch zu bringen. Mit langem, erscheinungsfreiem Aufenthalt der Keime im Darm muß auch beim Menschen gerechnet werden. Bei Kindern ist die Empfänglichkeit geringer als bei Erwachsenen, und darin gleichen diese Krankheiten einerseits dem Typhus, andererseits der Psittakose und dem Fleckfieber. — Inwieweit das Überstehen dieser Krankheiten echte *Immunität* hinterläßt, ist nicht sicher. Schon die Neigung zu Rückfällen in erneute hoch fieberhafte Zustände nach kürzerem, oft aber auch nach langem, fieberfreiem Intervall läßt darauf schließen, daß sie im allgemeinen nicht zuverlässig ist. Auf der Schwierigkeit, die es dem Menschen bereitet, bei den Brucellosen in den Besitz guter Krankheitsimmunität zu gelangen, beruht auch die Pathogenese des undulierenden Fiebers: jede Welle ist ein *Relaps* mit erneut verstärktem Keimeinbruch ins Blut, und dieser wird dadurch immer wieder möglich, daß der Wirt die Fähigkeit, die Keime endgültig aus dem Blut abzurängen, gewissermaßen erst nach mehreren vergeblichen Versuchen erlangt. Diese Relapse sind also pathogenetisch einerseits den echten Rezidiven bei Typhus (S. 98), Scharlach u. a., andererseits aber auch den Fieberanfällen bei den „Anfallskrankheiten“ (S. 106, 109 u. 121) zu vergleichen, bei denen es überhaupt nicht zu echter Krankheits-, sondern höchstens zu einer „Infektionsimmunität“ (S. 84) kommt und bei denen die Fieberanstiege oft auf einen nachweisbaren Entwicklungscyclus des Infektionsstoffs bezogen werden können.

Die Länge des Generalisationsstadiums und der Mangel einer regelmäßigen Organfixation mit Abdrängung der Keime aus dem Blut kann bei schweren Fällen von Malta- und Bang-Fieber zum klinischen Bilde einer *Sepsis* führen. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, in solchen Fällen einen richtigen Sepsisherd festzustellen; auch spricht gegen echte Sepsis, daß schließlich dem Körper doch die Beherrschung der Bakteriämie zu gelingen pflegt, d. h. daß also dann doch eine tertiäre Immunität erworben wird, wenn das Tertiärstadium klinisch auch sehr erscheinungs-

arm ist. Der unregelmäßige Verlauf und die ungleichmäßige Dauer des Generalisationsstadiums sind gegenüber den gut normierten Verläufen der nur den Menschen befallenden akuten cyclischen Infektionskrankheiten zu beachten. Sie werden bei den meisten Zoonosen gefunden. Die Unregelmäßigkeit dürfte mit der Körperfremdheit der Keime, d. h. mit der schlechten gegenseitigen phylogenetischen Anpassung, zusammenhängen (S. 12).

Bei den chronischen cyclischen Infektionskrankheiten des Menschen findet man ebenfalls derartige mangelhafte Normierung der Krankheitsbilder: es gibt bei ihnen auch keine typische Dauer und keinen typischen Verlauf. In dieser und auch noch in anderen Beziehungen zeigen Maltafieber und BANGsche Krankheit schon Ähnlichkeit mit den chronischen cyclischen Infektionskrankheiten. So kommen bei ihnen sog. *Nachkrankheiten* als Spätschädigung vor; besonders gefürchtet ist die Lebercirrhose. Sonst sind solche Nachkrankheiten insbesondere von Lues, Malaria u. a. bekannt. Sie können nicht mehr als gewöhnliche Organmanifestationen aufgefaßt werden, bei der es sich um die Beseitigung einer liegengebliebenen lokalen Infektion mit entzündlichen Veränderungen in dem betreffenden Organ handelt. Meist sind es vielmehr degenerative Veränderungen bestimmter Organe oder Organsysteme (Gefäße!). Bei allen chronischen Infektionskrankheiten und auch bei diesen beiden Krankheiten gelingt es dem Wirt oft nicht, eine vollständige Beseitigung des Infektionsstoffs zu erreichen, sondern dieser bleibt erscheinungsarm irgendwo im Körper liegen (Infektionsimmunität, s. S. 84) und löst dann hierbei chronisch progrediente Organschädigungen aus. — Wie bei Tuberkulose und Lues besteht auch bei Malta- und Bang-Krankheit die diagnostisch wichtige Möglichkeit, in dem ausgedehnten Generalisations- bzw. Überempfindlichkeitsstadium die Empfindlichkeit der Haut mit Bacillenextrakten festzustellen (*Intracutanproben*).

Malta- und Bang-Fieber haben also pathogenetische Beziehungen sowohl zu den typhösen als auch zu den chronischen cyclischen Infektionskrankheiten, ferner auch zur Sepsis. Die BANGsche Krankheit ist gleichzeitig ein Beispiel für die Entstehung einer neuen Infektionskrankheit in der Gegenwart, was auf einer neuen Gleichgewichtslage zwischen den Faktoren Mensch, Haustier und Keim beruhen muß. Für die Neuentstehung dieses Gleichgewichts, das mit E. MARTINI [2] als Biozönose (S. 12) angesehen werden kann, dürften die verschiedensten Faktoren von Einfluß sein, so die moderne intensive Bewirtschaftung in den Landwirtschaftsbetrieben, die Organisation des Milchversands, die Eingewöhnung des Keims in eine weit verbreitete Symbiose mit Haustier und Mensch u. a. Diese Fragen harren noch einer Aufklärung.

Die *Brucella melitensis* und die *Brucella abortus* Bang sind untereinander nur wenig verschieden. Der Hauptunterschied liegt in ihren verschiedenen Ansprüchen an die Sauerstoffspannung; doch paßt sich der Bang-Bacillus nach einigen Umzüchtungen gewöhnlich aeroben Verhältnissen an und ist dann vom Maltabacillus nicht mehr zu unterscheiden. Ob sie im botanischen System den Coryne- (Diphtherie-) und den Mykobakterien (Tuberkelbacillus) oder den Colibacillen näher stehen, ist noch nicht entschieden. Sie bilden keine Ektotoxine.

Die im Laufe des Generalisationsstadiums im Patientenserum sich bildenden antibakteriellen Antikörper, die man durch Agglutination und Komplementbindung nachweist, haben große diagnostische, keine pathogenetische Bedeutung. Für die Klinik ist es ratsam, sich auf den Standpunkt zu stellen, daß ein noch vorhandener Agglutinationstiter die Notwendigkeit weiterer Überwachung des Patienten bedeutet, da sich so lange noch lebende Bacillen irgendwo im Körper aufhalten dürften. Mit dem Erlöschen des Titers sind jedoch, wie die Erfahrung zeigt, Nachkrankheiten, besonders die Lebercirrhose, auch nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Bezüglich der Brucellen als *Sepsiserreger* s. oben S. 101.

Zu den typhösen Krankheiten gehört noch eine weitere Zoonose, die ebenfalls erst in neuerer Zeit bekanntgeworden ist und daher wahrscheinlich auch auf einer neu entstandenen Biozoonose beruht, die **Tularämie**. Sie ist in den letzten Jahren außer in Nordamerika und Rußland auch in Böhmen und in Österreich beobachtet worden. Das Reservoir, von dem die Krankheit auf den Menschen ausstrahlt, bilden Nagetiere, Hasen, Kaninchen, Eichhörnchen u. a.; doch kann außer durch direkte Berührung mit diesen die Infektion auch durch Zwischenschaltung von blutsaugenden Insekten vom Tier auf den Menschen übertragen werden, also ähnlich wie bei der Pest. Dadurch ergeben sich Beziehungen zu den Insektenstichkrankheiten.

Die *Inkubation* schwankt je nach der Übertragungsart zwischen 1 und 14 Tagen. Sie ist bei Laboratoriumsinfektionen sehr kurz, bei Stich- und Wundinfektionen länger. Bei letzteren entsteht ein richtiger *Primäraffekt*, mit Anschwellung der regionären Lymphdrüsen. Der Beginn der Allgemeinerkrankung erfolgt erst nach Durchbrechung der Drüsenperre, ein Vorgang, der verschieden lange Zeit in Anspruch nimmt und der schon ganz dem pathogenetischen Typus von Tuberkulose und Lues entspricht.

Im darauffolgenden *Generalisationsstadium* ist Bakteriämie bis zur Mitte der 2. Woche nachgewiesen. Es gibt nun für den cyclischen Ablauf dieser Infektionskrankheit zwei ganz verschiedene pathogenetische Typen; welcher von beiden entsteht, ist von der Eintrittspforte abhängig (vgl. auch die Verhältnisse bei der Pest). 1. Die typhöse Verlaufsform entsteht hauptsächlich bei Laborinfektionen, bei denen, wie gesagt, ein Primäraffekt meist nicht nachweisbar ist. Sie geht mit schweren Allgemeinsymptomen der Infektion einher, es kommt zu 3—4 wöchiger, oft hoher Continua, gegen Ende derselben häufig zu Exanthenen. Abheilung und Rekonvaleszenz dauert meist sehr lange. — 2. Vom Primäraffekt und der regionalen Drüenschwellung aus kommt es zu einer meist kürzeren Bakteriämie mit nur geringerer Störung des Allgemeinbefindens, aber mit allgemeiner Drüenschwellung. Diese Verlaufsform ähnelt sehr einer leicht verlaufenden Beulenpest. — Der Wirtsorganismus hat also gegenüber diesem völlig körperfremden Infektionsstoff seine Reaktion nur wenig normiert und wählt, je nach Eintrittspforte, zwischen der typhösen und derjenigen Reaktion, die zuerst lokal, dann erst allgemein verläuft und schon starke Ähnlichkeit mit den chronisch-cyclischen Verläufen hat. Durch diese zweifache Verlaufsform wird die pathogenetische Zwischenstellung dieser Krankheit gut beleuchtet.

Als *Organmanifestation* kommt bei der zweiten Verlaufsform die allgemeine Drüenschwellung in Frage, während die erste, wie der Typhus, einer solchen ziemlich ermangelt. Pathologisch-anatomisch finden sich fibröse und *granulomatöse Herde* im lymphatischen Gewebe, die Riesenzellen und Nekrosen enthalten und sehr an Tuberkel erinnern.

Die Tularämie hinterläßt angeblich dauernde *Krankheitsimmunität*.

Das *Bacterium tularense* ist ein sehr kleines unbewegliches gramnegatives Stäbchen, das nach heute herrschender Meinung am meisten Verwandtschaft zu den Brucellen hat, wofür auch die Tatsache spricht, daß die Patientenserien eine starke Mitagglutination für Bang-Bacillen aufzuweisen pflegen (DRBOHLAV).

Eine Krankheit, die ebenfalls, wenn auch meist nur mittelbar, vom Tier auf den Menschen übergeht, ist die **Weilsche Krankheit**. Der Infektionsstoff ist bei manchen Tierarten, besonders den Ratten, so verbreitet, daß er hier fast zu den normalen Symbionten gerechnet werden kann, da er auch keineswegs immer zur Erkrankung der Tiere führt. Der Übergang auf den Menschen (Badende, Kanalarbeiter!) wird besonders durch infiziertes Wasser vermittelt. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch kommt auch hier nicht vor.

Merkwürdig ist, daß für diese Infektion der sonst fast immer zuverlässige Schutz des Menschen durch die Hautdecke nicht auszureichen scheint, so daß als *Eintrittspforte* die gesunde Haut und unverletzte Schleimhäute dienen können.

Die *Inkubation* beträgt 7—12 Tage.

Das *Generalisationsstadium* setzt plötzlich, oft mit Schüttelfrost, ein und geht bei schwerem Verlauf mit allen Allgemeinsymptomen der Infektion (einschließlich Herpes) einher; bei leichterem können einige Symptome, besonders der Milztumor, fehlen. Der Infektionsstoff ist bis zum 6. oder 8. Tage im Blut nachweisbar, woran sich ein rascher typischer Fieberabfall anschließt, dem allerdings in der Mehrzahl der Fälle neue Anstiege folgen (s. unten). Während der Generalisation treten oft Exantheme verschiedenster Art und Stärke auf.

Die typische *Organmanifestation*, der Ikterus, macht sich schon vor dem Ende der Generalisation, am 2. bis 7. Tage, bemerkbar. Sie betrifft außerdem oft die Nieren, ist aber sehr verschieden stark und häufig klinisch kaum zu erkennen. Neuere Erfahrungen haben gezeigt, daß die **WELLSche Krankheit** nicht selten ohne Ikterus in Form einer leichten Grippe verläuft. Kommt es zu Ikterus und Nephritis, so findet man bei tödlichem Ausgang den Infektionsstoff in großen Mengen in Leber und Nieren, was auf eine starke Organotropie desselben zu diesen Organen schließen läßt.

Die *entzündlichen Veränderungen* tragen hier mehr unspezifischen Charakter und entsprechen daher mehr denjenigen bei den cyclischen Infektionskrankheiten mit vorwiegender Organmanifestation. Je nach der Stärke der Organerkrankung steht also diese Krankheit entweder mehr den Infektionskrankheiten mit vorwiegender Generalisation oder denen mit vorwiegender Organmanifestation nahe. Histologisch sind hier Granulome nicht vorhanden, vielmehr finden sich in

den parenchymatösen Organen vorwiegend *degenerative* und nur weniger entzündliche Veränderungen.

Über die *Empfänglichkeit* ist es schwer, Sicheres anzugeben. Sie dürfte auch von der Stärke der Infektion abhängig sein. Die hinterlassene *Krankheitsimmunität* scheint meist dauerhaft, doch währt es oft längere Zeit, bis sie sich bildet. Als Ausdruck davon, d. h. eines Rückfalls in die Unterimmunität, kommt es im Verlauf der Krankheit oft zu erneuten Fieberanstiegen mit erneuter Generalisation, und diese letzteren sind so häufig, daß sie bei schwereren Fällen zum Typus des Verlaufs gehören (unregelmäßig abfallende und wieder ansteigende Temperaturkurve). Diese *Relapse* sind pathogenetisch als richtige Rückschläge zu deuten, schließen sich aber zeitlich dem ersten Generalisationsstadium oft so eng an, daß sie klinisch nicht als Rezidiv erscheinen (s. auch bei den Brucellosen).

Die *Spirochaeta icterogenes*, wie alle Spirillen nur anaerob wachsend, ist in ihrem Verhalten bei Tierpassagen sehr variabel und steht harmlosen Wasserspirochäten nahe. Damit sind auch Beziehungen zu harmlosen Symbionten des Menschen bzw. lokalen Infektionserregern (Mundspirochäten) gegeben, wenn auch die Verwandtschaft dieser zu den Wasserspirochäten noch nicht klargestellt ist.

Gegen Ende der Generalisation werden im Patientenserum antibakterielle Antikörper, Agglutinine und komplementbindende Antikörper, nachweisbar, die diagnostisch wichtig sind.

Als leichtere Formen der WEILSchen Krankheit bzw. als ihr sehr nahestehende Infektionskrankheiten können gewisse, bei Überschwemmungen und starken Regenfällen in der warmen Jahreszeit epidemisch auftretende Krankheiten gelten, wenn auch der Beweis dieser Auffassung noch nicht in allen Punkten geführt ist: *Schlammfieber*, *Erntefieber u. a.* Auch bei ihnen wurden Spirillen im Blut, zum Teil direkt bakteriologisch, zum Teil indirekt serologisch, nachgewiesen. Die Bakteriämie dauert aber, entsprechend dem leichten Verlauf, nur 1 oder 2 Tage, eine Organmanifestation fehlt meist ganz.

Auch beim **Rückfallfieber** handelt es sich um eine Infektionskrankheit, die einer kennzeichnenden Organmanifestation ermangelt und die mit dem Generalisationsstadium rasch abschließt. Wenn es hier mit den Zoonosen zusammen abgehandelt wird, so ist dazu zu bemerken, daß es freilich nicht vom warmblütigen Tier auf den Menschen übergeht, wenn auch für manche Formen des Rückfallfiebers Warmblüter (Schwein, Ratte) als Reservoir in Betracht gezogen werden. Der Infektionsstoff des Rückfallfiebers lebt vielmehr mit dem Mensch einerseits, der Laus oder einer Zecke andererseits in einer wahrscheinlich meist geschlossenen Biozoonose, ohne Beteiligung anderer Warmblüter. Von manchen wird sogar angenommen, daß er einen den verschiedenen Wirten entsprechenden Entwicklungszyclus durchmacht, wie es demjenigen der Infektionsstoffe bei den Protozoenkrankheiten entspricht. Auch in der Pathogenese des Rückfallfiebers sind manche Vergleichspunkte mit diesen zu finden: das Fieber ist stets während seiner ganzen Dauer von Spirillämie begleitet, ja diese nimmt gegen Ende des Anfalls sogar noch zu; auch gibt es hier keine sichere Krank-

heitsimmunität mehr, so daß Neuinfektionen schon nach wenigen Monaten angehen, und unter den verschiedenen Formen des Rückfallfiebers (europäisches, asiatisches usw.) gibt es keinerlei wechselseitige Immunität. Andererseits spricht manches dafür, daß doch eine schwache Immunität vorkommt und die Beendigung des Generalisationsstadiums, d. h. des Fieberanfalls, mit verursacht; im Gegensatz zu den Protozoenkrankheiten treten auch antibakterielle Antikörper auf (Komplementbindung nach ZLATOGOROFF). So hat das Rückfallfieber pathogenetisch eine Zwischenstellung zwischen den von Warmblütern auf den Menschen übergehenden und den durch eine geschlossene Biozoonose, an der der Mensch obligat teilnimmt, in ihrem Bestand gesicherten Infektionskrankheiten.

Die *Inkubation* beträgt 2—12 Tage vom Stich bis zum ersten Schüttelfrost. Die Infektion kann vielleicht auch ohne Stich, durch Zerquetschen von Läusen auf der Haut und selbsttätiges Eindringen der Spirillen durch diese, ähnlich wie bei der WEILSchen Krankheit, erfolgen.

Die *Generalisation* hält während des ganzen Fieberanfalls bzw. von kurz vor Beginn bis kurz vor der Krise an. Auch im Intervall wurden manchmal spärlich Spirillen im Blut gefunden. Im allgemeinen kommt es nur zu 2 bis 3 erneuten Anfällen, die immer leichter verlaufen, aber stets von Spirillämie begleitet sind. Ob die Wiederholung des Anfalls, entsprechend der Malaria, auf einen Entwicklungscyclus der Spirille zu beziehen ist, oder infolge eines rhythmischen Nachlassens der Immunität des Wirts im Sinne eines Krankheitsrezidivs, wie bei Typhus und Scharlach (s. S. 98), aufzufassen ist, ist unentschieden. Gegen Ende des Anfalls und im Intervall sieht man Veränderungen an den Spirillen, die als Einroll-, Ruhe- oder Dauerformen beschrieben wurden; die Spirillen liegen dann im Präparat meist knäuel- oder sternartig zusammen. Diese Beobachtungen können sowohl als regressive Veränderungen infolge Einwirkung des Wirts wie auch als Entwicklungscyclus zu deuten sein.

Eine *Organmanifestation*, d. h. ein führendes Symptom, gibt es nicht. Pathologisch-anatomisch kommt es zu *hämorrhagischer Entzündung*, besonders in Milz, Nieren, Herzmuskel und Leber, mit reichlichem Gehalt an Spirillen. Diese Veränderungen lösen jedoch nur uncharakteristische klinische Symptome aus.

Empfänglichkeit ist wahrscheinlich allgemein vorhanden, die *Immunität*, wie oben beschrieben, sehr gering ausgebildet, wenn überhaupt vorhanden.

Die *Spirochaeta recurrentis* Obermeier ist leicht auf Ratten und Affen übertragbar. Die Kultur gelingt mit ähnlicher Technik wie bei *Spirochaeta icterogenes*.

Die komplementbindenden Antikörper im Patientenserum erscheinen meist erst nach dem 2. Anfall.

Selten ist die sog. *septische Verlaufsform* (biliöses Typhoid), die mit schwerem Ikterus einhergeht und an WEILSche Krankheit erinnert. Ob sie mit echter Sepsis verglichen werden kann, bleibe dahingestellt.

Eine pathogenetische Krankheitsgruppe für sich stellen die *Rickettsienkrankheiten* dar. Die beiden wichtigsten, Fleckfieber und Wolhynisches Fieber, gehen nicht vom Warmblüter, sondern vom Insekt

(Laus) auf den Menschen über; dabei sind sie nur auf diesem Wege, nie direkt von Mensch zu Mensch, übertragbar, wodurch sie zu den durch eine hoch entwickelte Biozönose in ihrem Bestand gesicherten Infektionskrankheiten zu rechnen sind. Nur bei einigen seltenen Rickettsiosen (s. unten) bestehen Zusammenhänge mit Krankheiten warmblütiger Tiere (Nagetiere). Pathogenetisch stehen die Rickettsiosen dem Typhus nahe, und zwar besonders dadurch, daß das Generalisationsstadium im Vordergrund des klinischen Bildes steht und mit seinem Ende die Krankheitserscheinungen wieder verschwinden, ohne daß es zu einer charakteristischen Organmanifestation kommt. Vielfach wird die Pathogenese des Fleckfiebers derjenigen der Exanthemkrankheiten, besonders der Masern, verglichen; es besteht jedoch ein grundlegender Unterschied, indem dort das Generalisationsstadium schon kurz nach Beginn der Krankheit beendet ist und daher das Exanthem zur wichtigsten Organmanifestation wird, die weit ins Tertiärstadium hineinreicht. Beim Fleckfieber kommt es aber nicht zur Ausbildung eines solchen Tertiärstadiums, da der Infektionsstoff bis gegen Ende des Fiebers im Blute bleibt. Das Exanthem fällt daher hier nur ins Generalisationsstadium. Die lebenslängliche Krankheitsimmunität und die Organotropie des Infektionsstoffs zu Haut und Zentralnervensystem stellt allerdings das Fleckfieber pathogenetisch und symptomatisch den Exanthemkrankheiten doch schon sehr nahe. Es hat daher eine Zwischenstellung zwischen den typhösen und den Viruskrankheiten.

Entsprechend steht auch der Infektionsstoff zwischen Bakterien und Vira, wenn seine Stellung im botanischen System auch vorläufig nicht geklärt ist. Mit den Bakterien haben die Rickettsien die färberische Darstellbarkeit und die Unfiltrierbarkeit gemein, mit den ultraviolett filtrablen Vira die Züchtbarkeit nur in Gewebeskulturen, d. h. auf lebenden Nährböden (Ausnahme: die *Rickettsia wolhynica*), und die Eigenschaft, im Wirt reine Zellschmarotzer zu sein, d. h. sich nur in den lebenden Wirtszellen zu vermehren, nie außerhalb derselben. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu demjenigen aller bakteriellen Symbionten, deren Aufnahme in die Wirtszellen ihre beginnende Auflösung (Phagozytose) anzeigt (vgl. auch das Virus der Psittakose, S. 94).

Das **Fleckfieber** ist der Hauptvertreter einer größeren Gruppe von pathogenetisch und klinisch sehr eng verwandten Krankheiten; die anderen Vertreter verhalten sich epidemiologisch vom Fleckfieber und voneinander verschieden und sind an verschiedene Länder und Weltteile gebunden (*Tabardillo*-, *Tsutsugamushi*-, *Felsengebirgs-Krankheit*, *Fièvre boutonneuse*). Sie sind eigentlich Tierkrankheiten, die ihr „Reservoir“ in Nagetieren haben. Rickettsien sowie serologische Beziehungen zum *Bacterium proteus* sind bei allen nachgewiesen; die Überträger sind verschieden: Läuse, Rattenflöhe, Milben oder Zecken.

Die *Inkubation* liegt meist zwischen 7 und 12 Tagen, kann bis zu 4 und 20 Tagen schwanken.

Das Krankheitsgefühl sowie das Fieber setzen plötzlich ein, jedoch ohne Schüttelfrost, und erreichen in 2—4 Tagen ihre Höhe. Von dieser

Zeit an bis kurz vor der Entfieberung kreist das Virus dauernd im Blut, wenn auch zum Teil angegeben wird, daß dies in der 2. Woche nicht mehr regelmäßig der Fall sei. In typischen Fällen dehnt sich also das *Generalisationsstadium* ungefähr 2 Wochen, also beinahe ebenso lange wie das fieberhafte Stadium der Krankheit, aus. Am Anfang der 2. Woche erreicht das Exanthem seinen Höhepunkt, um schon vor der Entfieberung, also vor Schluß des Aufenthalts des Virus im Blut, wieder abzublassen.

Eine echte tertiäre *Organmanifestation* fehlt. Exanthem und Hirnerscheinungen fallen ins Generalisationsstadium und heilen mit ihm meist rasch ab. Dagegen sind Komplikationen durch Sekundärinfektionen häufig und gefürchtet; sie stellen gewissermaßen ein tertiäres Äquivalent dar, ähnlich wie die Pneumonie bei Grippe und Psittakose (vgl. S. 91). Auch beim Fleckfieber ist die Pneumonie die häufigste Komplikation. Die Histologie zeigt neben degenerativer Schädigung der Gefäßintima perivasculäre *knötchenartige Infiltrate*, besonders im Gehirn. Ihre Hauptmasse bilden große epitheloidzellenähnliche Zellen, ohne daß hier wohl schon von typischer Granulombildung gesprochen werden kann.

Bezüglich der *Empfänglichkeit* ist, ähnlich dem Typhus, die höhere Resistenz des Kindesalters gegenüber dem Fleckfieber bemerkenswert. Auch verläuft es bei Jugendlichen leichter. Die *Krankheitsimmunität* nach Überstehen der Krankheit ist lebenslänglich, Zweiterkrankungen sind sehr selten.

Die *Rickettsia prowazeki* ist nicht nur im Läuse Darm, sondern auch im periarteriitischen Gewebe des Menschen dargestellt worden. Ob sie echte Toxine bildet, ist noch strittig.

Die pathogenetische Bedeutung der *WEIL-FELIXschen Reaktion*, d. h. der streng spezifischen Agglutination von Proteus X 19-Bacillen durch Patientenserum, ist noch ungeklärt. Der Vorgang wird als sog. Paragglutination gedeutet. Die Annahme einiger Autoren, daß die Rickettsien mit den Proteusbacillen zusammenhängen, etwa im Sinne eines echten Entwicklungszyclus, ist nicht anerkannt. Es ist aber sehr merkwürdig, daß dieser seltene Proteusstamm bei Fleckfieberkranken häufiger gefunden wird. Eine befriedigende Erklärung dafür konnte bisher nicht gegeben werden. Außer den Agglutininen gegen Proteus X 19 treten im Patientenblut schon vor diesen auch solche auf, die die Rickettsien zur Agglutination bringen.

Das **Wolhynische Fieber**, die einzige Rickettsienkrankheit außer denen der Fleckfiebergruppe, hat eine andere Pathogenese als diese. Sie lehnt sich eng an diejenige des Rückfallfiebers an und hat auch viel mit der Malaria gemeinsam. Das Wolhynische Fieber gehört nämlich zu den „Anfallskrankheiten“ und wurde auch klinisch ursprünglich als „Quintana“ der Tertiana und Quartana an die Seite gestellt.

Die *Inkubation* ist bei natürlicher Infektion durch Läusestich sehr verschieden lang: 14—60 Tage, bei künstlicher nur 7—12 Tage.

Es folgen beim typischen Verlauf kurze, mit Schüttelfrost einsetzende Fieberanfalle in 4—5 tägigem Abstand, bis zu 12 und noch mehr, hintereinander. Während jedes Anfalls ist die Rickettsie im Blut nachweisbar, so daß er als echtes *Generalisationsstadium* in stets neuer Wiederholung aufzufassen ist.

Eine typische *Organmanifestation* fehlt.

Über eine besondere *Disposition* ist nichts bekannt; auffallend ist nur die Tatsache, daß die Krankheit als typische Kriegskrankheit nur dort vorkommt, wo größere Menschenmassen unter hygienisch sehr ungünstigen Verhältnissen angehäuft sind. — Die durch Krankheit erworbene *Immunität* ist gering, Wiedererkrankung nach Neuinfektion ist schon nach einem halben Jahr beobachtet. Darin besteht also Übereinstimmung mit dem Rückfallfieber. Für die Pathogenese ist die Beobachtung wichtig, daß, ähnlich der Malaria, der Infektionsstoff nach Beendigung der Krankheit sehr lange, sicher über ein Jahr lang, im Wirt lebend nachgewiesen werden konnte, ja sogar im strömenden Blut des Menschen, so daß Läuse noch 298 bzw. 442 Tage nach Krankheitsbeginn an Rekonvaleszenten infiziert werden konnten. Dementsprechend sind auch *Rezidive* noch nach Monaten beobachtet worden. Es kommt also zu einer Art von sog. Infektionsimmunität (s. S. 84), nicht aber zu einer deutlichen Krankheitsimmunität. Dasselbe finden wir bei allen Anfallskrankheiten: die ungenügende Durchimmunisierung des Wirts, die auch bei Typhus, Scharlach usw. die Ursache der Rezidive ist, ermöglicht den wiederholten Rückfall in ein echtes Generalisationsstadium und damit die Entstehung immer neuer Anfälle, solange das Virus noch im Wirt vorhanden ist.

Neben dem Verlauf in Anfällen kommt beim Wolhynischen Fieber auch ein undulierender Fiebertyp vor, der differentialdiagnostisch den Verdacht auf Malta- oder Bang-Krankheit aufkommen lassen kann. Wie auf S. 101 beschrieben, ist auch bei diesen Brucellosen der undulierende Fiebertypus durch immer wieder erneute Bakteriämien infolge einer schlechten Durchimmunisierung des Wirts bedingt. Dieser Fiebertyp steht also pathogenetisch gewissermaßen zwischen demjenigen der cyclischen Infektionskrankheit mit strenger Aufeinanderfolge der drei Stadien und dem Typus der Anfallskrankheiten.

Die *Rickettsia wolhynica* läßt sich im Gegensatz zu den anderen Rickettsien unter anaeroben Bedingungen auf künstlichen Nährböden züchten; darin verhält sie sich also wie ein Bacterium. Auch wird sie von Kranken mit dem Harn ausgeschieden, was von vielen Bakterien, z. B. dem Typhusbacillus, gut, von der Fleckfiebrickettsie jedoch unbekannt ist. Für einen Entwicklungszyklus des Virus, der mit der Genese der Anfälle wie bei der Malaria zusammenhängen könnte, besteht kein Anhaltspunkt.

Über spezifische Antikörper im Blut ist nichts bekannt. Proteus X 19 wird nicht agglutiniert.

c) Die chronischen cyclischen Infektionskrankheiten.

Unter den verschiedenen Arten der Verwirklichung einer Symbiose von Mensch und Infektionsstoff nehmen die chronischen cyclischen Infektionskrankheiten nicht nur durch die zeitliche Ausdehnung der Krankheitserscheinungen eine gewisse Sonderstellung ein, sondern besonders durch die Art und Weise, mit der die Infektionsstoffe zu einer relativ erscheinungsarmen und damit beinahe ausgeglichenen Symbiose mit dem Menschen kommen.

Sie stammen aus der Klasse der Bakterien, haben aber keine engeren verwandtschaftlichen Beziehungen zu normalen Symbionten des Men-

schen. Zwar gibt es Angehörige auch ihrer Familien als harmlose Symbionten beim Gesunden, z. B. von säurefesten Stäbchen die Smegmabacillen, von Spirochäten die Mundspirochäten. Diese sind jedoch an bestimmte abnorme Verhältnisse, Sekretstauungen, mangelnde Hygiene des Wirts u. ä., gebunden; sie sind zum mindesten keine obligaten normalen Symbionten. Auch ist der Grad ihrer Verwandtschaft zu den Infektionsstoffen dieser Gruppe nicht etwa derjenigen von Typhus- und Colibacillen zu vergleichen.

So dürfte die gegenseitige Anpassung von Mensch einer-, säurefesten Bakterien bzw. Spirochäten andererseits *phylogenetisch* noch verhältnismäßig jung, jedenfalls jünger als bei den anderen genannten Bakterienfamilien sein, deren Angehörige zum Teil bereits in der höchsten Entwicklungsstufe der Symbiose, einer völlig ausgeglichenen, für beide Teile folgenlosen, ja nützlichen Lebensgemeinschaft mit dem Menschen stehen. Eine Symbiose, die diese Stufe noch nicht erreicht hat, wird noch eher einem dauernden Wechsel, einer Weiterentwicklung unterworfen sein. In der Tat liefert die Seuchengeschichte der Zeitperiode, die wir einigermaßen überschauen können, gerade bei den chronischen Infektionskrankheiten viele Hinweise auf einen großen Wandel der Erscheinungsform dieser Symbiosen, indem Tuberkulose und Syphilis sich noch in geschichtlicher Zeit als Krankheitsbilder wesentlich verändert haben, und zwar beide in Richtung einer langsam zunehmenden Gutartigkeit der klinischen Erscheinungen, der Letalität und der Mortalität.

Auch *ontogenetisch* im Individualdasein wird bei ihnen eine andere Art der Symbiose verwirklicht, wenn sie auch im Enderfolg derjenigen der akuten cyclischen Infektionskrankheiten, d. h. der akut gestörten bakteriellen Symbiose, ähnlich ist. Bei dieser nämlich hat der Wirt die Möglichkeit, die Dauersymbiose mit der Familie der betreffenden Keimart für immer dadurch ins Gleichgewicht zu bringen, daß er, wenn einmal eine Störung der Symbiose bzw. eine Allgemeininfektion eingetreten ist, die Fähigkeit erwirbt, die Wiederholung einer gleichen Störung zu vermeiden. Wir nennen diese Fähigkeit die Krankheitsimmunität; ist sie erworben, d. h. also spätestens vom Beginn des Tertiärstadiums an, verhalten sich die krankheitsspezifischen Keime, solange sie noch nicht ganz verschwunden sind, wie lokale Symbionten, und ist letzteres dann erfolgt, so beherbergt der Wirt weiterhin andere, ihnen nahe verwandte Glieder ihrer Familie in schadloser Dauersymbiose. — Bei den chronischen cyclischen Infektionskrankheiten dagegen wird eine Dauersymbiose mangels zu harmloser Symbiose befähigter Angehörigen ihrer Familien mit den krankheitsspezifischen Keimen selbst eingegangen, und sie erstreckt sich über viele Jahre, oft sogar über das ganze Individualdasein des Wirts. Auch hierbei werden die Infektionsstoffe vom Wirt in die Rolle lokaler Symbionten hineingedrängt, d. h. es wird ein tertiäres Stadium der Organmanifestation erreicht, das sich dann über lange Zeit hin ausdehnt; eine diese Symbiose überdauernde Krankheitsimmunität wird aber nicht erworben. Wohl aber wird der Wirt, ebenso wie bei den akuten Infektionskrankheiten, während dieser Symbiose gegen Neu-

infektion von außen ziemlich unempfindlich, und die tertiäre, rein lokale Symbiose verläuft wegen der relativen Immunität des Wirts meist auffallend harmlos, d. h. eben chronisch. Die Fähigkeit des Wirts aber, auf Neuinfektion nicht oder nur lokal zu reagieren, dauert nur so lange oder nur wenig länger als das Organmanifestationsstadium, und erlischt mit einer restlosen Entfernung des lebenden Infektionsstoffs aus dem Wirtskörper. Man nennt diese Art der Immunität „*Infektionsimmunität*“, d. h. Immunität, solange die Infektion anhält (S. 84).

Bei der *Lokalisation der Symbiose* herrscht größte Mannigfaltigkeit; von einer deutlichen Organotropie der Infektionsstoffe kann kaum die Rede sein. So ist das klinische Bild des Tertiärstadiums äußerst vielfältig, und man vermißt eine Normierung des Verlaufs. Allgemein sucht man dabei den Grund, warum die Krankheit leicht oder schwer, mit diesen oder jenen Organerscheinungen verläuft, im Wirtsorganismus und hat es schon seit längerer Zeit aufgegeben, dies dem Infektionsstoff zur Last zu legen. Offenbar spielt die angeborene Resistenz dabei die größte Rolle, also phylogenetisch ausgedrückt der entwicklungs-geschichtlich bedingte Grad der erblichen Angepaßtheit des Wirts an die Symbiose.

In dieser Art und Weise haben also Wirt und Gast die Möglichkeit gefunden, zu einer Lebensgemeinschaft zu kommen, die den Bestand beider Arten sichert, wenn auch unter Verlust vieler Individuen. Die Krankheiten dieser Gruppe sind vorwiegend solche, die nur von Mensch zu Mensch übergehen, wenn auch verwandte Tierkrankheiten (Perlsucht, tierische Spirochätosen) und experimentelle Übertragungsmöglichkeiten vom Menschen auf Tiere (und umgekehrt) in reicher Auswahl bestehen. Im großen ganzen ist jedoch *der Mensch allein der Aufenthaltsort dieser Infektionsstoffe*, und er hat mit ihnen im Laufe der Zeit ein ziemlich gutes Gleichgewicht hergestellt. Darin zeigt sich, daß, wie es E. MARTINI [1] ausdrückt, „die langsam tötende (chronische) Krankheit für den Parasiten als ein Vorteil gegenüber dem akuten, rasch tötenden oder rasch heilenden Leiden anzusehen“ ist.

Die *Haupteigenschaften* der chronischen cyclischen Infektionskrankheiten sind folgende:

Die *Eintrittspforte* können Haut- und Schleimhautverletzungen geringfügiger Art sein, bei Tuberkulose auch Lunge und Darm.

Die *Inkubation*, d. h. die Zeit von der Infektion bis zum Beginn des Primäraffekts, ist bei der Tuberkulose schwankend, bei der Lues streng normiert: 21 Tage. Daran schließt sich der *Primäraffekt* an. Inkubation und Primäraffekt bilden zusammen das *Primärstadium* (bei den akuten cyclischen Infektionskrankheiten ist Inkubation sinngleich mit Primärstadium, da man bei ihnen den Primäraffekt nicht kennt).

Das Stadium der *Generalisation* dehnt sich oft monatelang aus, ist durch subfebrile bis febrile Temperaturen, oft auch durch deutliche Ausprägung der Allgemeinsymptome der Infektion ausgezeichnet, vor allem in Form von Lymphdrüsenenerkrankungen und Exanthenen.

Die *Organmanifestation* zeigt sich in den vielen chronischen Leiden, die klinisch oft nicht mehr als Infektionskrankheit erscheinen, sondern

als Organleiden der verschiedensten Art. Hat es doch sogar bei der Lungenphthise lange gedauert, bis man ihre Übertragbarkeit erkannte.

Die *Empfänglichkeit* ist allgemein, der Verlauf jedoch von der natürlichen Infektionsresistenz maßgebend beeinflusst. — Eine echte *Krankheitsimmunität* gibt es nicht, sondern nur die oben beschriebene Infektionsimmunität. *Rezidive* von höherer zu schwächerer Immunität, auch mit Rückfällen in ein erneutes Generalisationsstadium, sind nicht selten.

Die *geweblichen Erscheinungen* sind dadurch gekennzeichnet, daß sie von der gewöhnlichen „unspezifischen“ Entzündung, wie sie bei Gleichgewichtsstörungen mit normalen Symbionten und deren Verwandten vorherrscht, abweichen als sog. „spezifische Entzündung“, besonders in Form der entzündlichen Granulome. Vor deren Entstehung wird stets ein Stadium der hyperergischen Reaktion durchlaufen, währenddessen die spezifische Entzündung zunächst noch zurücktritt hinter einer mehr unspezifischen Gewebsreaktion. Dieses Stadium ist insbesondere bei der Tuberkulose so deutlich, daß von hier aus die Allergielehre überhaupt ihren Ausgang nahm. In den Spätstadien („metatuberkulös, metasymphilitisch“) kommen Organerkrankungen vor, die histologisch mehr degenerativ als entzündlich sind.

Die *Infektionsstoffe* gehören zu den höher organisierten Spaltpilzen. — Ob echte *Sepsis* vorkommt, ist umstritten. Ähnlich wie bei den zu lokalen Infektionsprozessen führenden Keimen muß jedoch damit gerechnet werden, daß im Tertiärstadium ein Einbruch in die Blutbahn zu klinischen Krankheitsbildern führt, die an Sepsis zum mindesten sehr stark erinnern; bei der Tuberkulose ist das die Miliartuberkulose, bei der Syphilis die besonders in früheren Jahrhunderten öfters beobachtete Lues maligna.

Es ist selbstverständlich unmöglich, die Pathogenese dieser ätiologischen Einheiten mit ihren tausendfach verschiedenen Krankheitsbildern hier auch nur annähernd erschöpfend zu behandeln. Ihre Besprechung kann daher nur in Form einer Übersicht, unter Hervorhebung der wichtigsten Vergleichspunkte untereinander und mit anderen Infektionskrankheiten erfolgen.

Ogleich die Erkennung der Stadien im Einzelfall bei der **Tuberkulose** auf besondere Schwierigkeiten stößt, wurde die Stadienlehre gerade bei ihr in neuerer Zeit zuerst in ihrer großen pathogenetischen Bedeutung erkannt und mit einer Durchimmunisierung des Wirtskörpers in Zusammenhang gebracht. Dies kann für die Klinik der Tuberkulose als die größte Tat seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus durch R. KOCH gelten. Seit RANKE unterscheidet der Kliniker die primäre, sekundäre und tertiäre Tuberkulose als Primär-, Generalisations- und Organmanifestationsstadium.

Für die Psychologie der Medizingeschichte ist es merkwürdig, daß die neue Belebung der Stadienlehre gerade bei den chronisch-cyclischen Infektionskrankheiten erfolgte, bei denen sich die Stadien über so lange Zeiträume erstrecken und klinisch schwer zu erkennen sein können. Dies erklärt sich daraus, daß das alte, auf klinischer Erfahrung beruhende Wissen von den gesetzmäßigen Cyclen

der akuten Infektionskrankheiten fast verlorengegangen war, nachdem das bakteriologische Zeitalter alle klinischen Erscheinungen als unmittelbare Folge der bakteriellen Ursache erklären zu können geglaubt hatte. In der Tuberkuloselehre erkannte man zuerst wieder, daß diese mechanistische Vorstellung für die Erklärung der Pathogenese der vielfältigen klinischen Erscheinungen versagte, und daher entstand hier zuerst das Bedürfnis, von der bakteriell-toxischen Erklärung der Infektionskrankheiten weg zu einer anderen Auffassung derselben zu kommen, und die Intuition des Klinikers hat sich dadurch über die Betrachtungsweise der experimentellen Medizin hinweg- und durchgesetzt.

Die Dauer der einzelnen Stadien ist sehr verschieden, doch läßt sich schon aus der Tatsache, daß der Kinderarzt es fast ausschließlich mit Primär- und Sekundärtuberkulose zu tun hat, schließen, daß das Tertiärstadium im allgemeinen erst in oder nach der Pubertätszeit, also im Verlauf von 15—20 Jahren, erreicht wird. Um das 20. Jahr herum liegt das typische Alter des Beginns der tertiären Tuberkulose (Frühinfiltrat). Nimmt man an, daß die Mehrzahl der Kinder unter europäischen Verhältnissen bis etwa zum 8. Lebensjahr „durchseucht“ ist (in ländlicher Umgebung wohl zum Teil noch später), und daß das typische Alter der Sekundärererscheinungen zwischen dem 6. und dem 15. Lebensjahr liegt, so kann man ungefähr sagen: das Primärstadium dauert durchschnittlich 0—3 Jahre, das Sekundärstadium 8—10 Jahre und das Tertiärstadium den Rest des Individualldaseins, also mehrere Jahrzehnte. Abweichungen von diesen Normen sind in jeder Richtung häufig. Oft kommt es auch (ähnlich wie beim Typhus- und Scharlachrezidiv) zu Rückfällen vom tertiären ins sekundäre Stadium.

Das *Primärstadium* verläuft oft erscheinungsfrei oder -arm. Es wurde klinisch erst durch die Einführung der Röntgenuntersuchung besser zugänglich. In je früherem Alter die Primärinfektion stattfindet, um so öfter kommt es zu Krankheitserscheinungen vom Primärherd aus; meist bleiben sie aber „latent“. Werden sie nachweisbar, so sind sie den Prodromalerscheinungen anderer Infektionskrankheiten zu vergleichen, die, wie der tuberkulöse Primäraffekt, in die zweite Hälfte des Primärstadiums bzw. — bei den akuten Infektionskrankheiten — der Inkubation fallen. Im Verlauf des 1. Stadiums erwirbt der Körper die Überempfindlichkeit, deren allererster Ausdruck in der späteren Primärperiode schon der Primäraffekt ist, die aber als typische Überempfindlichkeit (Allergie bzw. Hyperergie) erst mit Beginn des 2. Stadiums erreicht wird. Histologisch handelt es sich beim frischen Primäraffekt um eine unspezifische Entzündung, die später in Verkalkung übergeht. Dabei werden die vom Primäraffekt ausgehenden Lymphbahnen und die regionalen Lymphdrüsen mit befallen („Primärkomplex“, Ghonscher Herd); an diesen aber endet der Prozeß, und erst mit dem 2. Stadium werden sie von den Keimen in Richtung der Blutbahn wieder verlassen (vgl. auch den Infektionsweg beim Typhus, S. 96), d. h. das Primärstadium endet mit dem Beginn der Generalisation des Keims.

Selten kommt es direkt vom Primäraffekt aus zur *Miliartuberkulose*. Voraussetzung ist, daß der Wirt sich rasch durchimmunisiert; denn „tertiäre“ Immunität ist nötig, damit es zur Entwicklung des Tuberkels kommt (s. unten).

Das wichtigste klinische Zeichen des *Sekundärstadiums*, die positiven Hautproben mit Tuberkulin, sind heute jedem Arzt bekannt und sind

Ausdruck der im Primärstadium erworbenen Hyperergie. Die sonstigen klinischen Zeichen des Sekundärstadiums werden in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht so stark, daß sie zu Krankheit führen, und so bleibt die tuberkulöse Infektion für die meisten Menschen mit dem histologisch nachweisbaren Rest des Primärstadiums fürs ganze Leben erledigt. Allerdings ist anzunehmen, daß es bei jedem Infizierten klinisch latent auch zur Generalisation kommt; denn diese führt ja erst auf dem Umweg über die Hyperergie zur Infektionsimmunität, die vor Neuinfektion weitgehend schützt und die dadurch erhalten bleibt, daß sich in dem verkalkten Primärkomplex noch lebende Tuberkelbacillen aufhalten.

Kommt es zu Krankheitserscheinungen im Sekundärstadium, so sind diese durch die hyperergische Reaktion des Wirts gekennzeichnet. Histologisch handelt es sich meist um hochgradige seröse bzw. exsudative Entzündung, also noch nicht um den Typus der spezifischen Entzündung. Physiologisch-klinisch neigt der Körper infolge seiner Überempfindlichkeit zu starken Allgemeinsymptomen der Infektion. Serologische Antikörper sind, wie bei anderen Infektionskrankheiten, in diesem Stadium noch nicht nachweisbar.

Die klinischen Symptome des Sekundärstadiums sind zum Teil auf die mesenchymale Reaktion als Fernsymptome, zum Teil auch auf eine hämatogene Ansiedlung der Keime selbst zu beziehen.

a) Erscheinungen, die auf hyperergischer Grundlage zustande kommen und nicht unbedingt auf eine lokale Ansiedlung lebender Keime zu beziehen sein müssen, sind im Sekundärstadium der Tuberkulose die akuten Entzündungen verschiedener Teile des Mesenchyms bzw. des Mesoderms, so der Pleura, des Peritoneums und anderer seröser Häute; auf dieser Grundlage entstehen auch tuberkulöse Exantheme im Sekundärstadium, die meist ebenfalls zuerst von Fieber und anderen Allgemeinerscheinungen der Infektion begleitet sind (Erythema nodosum). Nachträglich kann es zur Einwanderung von Tuberkelbacillen und dadurch zur Entstehung einer tertiären Organmanifestation kommen.

Es handelt sich bei all diesen Krankheitsbildern um solche, deren ätiologische Abtrennung von rheumatischen Krankheiten klinische Schwierigkeiten bereitet: Pleuritis exsudativa, Erythema nodosum und exsudativum multiforme u. a. Erst rückschauend nach Jahren kann die Entscheidung möglich sein, ob eine tuberkulöse oder rheumatische Krankheit vorlag, d. h. oft erst dann, wenn es zur tertiären Lungenphthise gekommen ist. Die tuberkulösen Exantheme im Sekundärstadium — außer den genannten kommen noch verschiedene andere sog. Tuberkulide vor, z. B. UFFENHEIMERS Frühexanthem, auch der Lupus vulgaris gehört zum Teil hierher, zum Teil aber auch zu den unter b) aufgeführten tuberkulösen Manifestationen — stehen in Parallele zu den Exanthenen der anderen chronischen cyclischen Infektionskrankheiten. Bei all diesen Krankheiten pflegt der Nachweis von Tuberkelbacillen meist zu mißlingen oder er ist nur bei wiederholter Untersuchung nach längerem Bestand der Krankheit, also schon beim Übergang ins Tertiärstadium, zu führen.

b) Die zweite Art der sekundären Erscheinungen sind diejenigen, die von Anfang an durch lokale Ansiedlung der hämatogen generalisierten Tuberkelbacillen ausgelöst sind, bei denen aber zuerst noch eine hyperergische Entzündung erfolgt, die dann allmählich von der tertiären

abgelöst wird, wodurch schließlich das Bild der tertiären Organmanifestation entsteht. Solche Krankheiten sind die Drüsentuberkulosen mit den oft heftigen Entzündungserscheinungen, die hämatogen disseminierten Formen der Lungentuberkulose, die Meningitis tuberculosa (ohne Miliartuberkulose!), manche Knochen-, Nieren-, Augen- usw. Tuberkulosen. Aus diesen allen gelingt der Bacillennachweis gewöhnlich leichter.

In bezug auf den Tuberkelbacillennachweis im strömenden Blut während des Generalisationsstadiums lassen die kulturellen Methoden zur Zeit noch im Stich, wenn auch manche Forscher über Erfolge berichten (LÖWENSTEIN, BERGER). An der Tatsache der Bakteriämie im Sekundärstadium zweifelt jedoch wohl heute niemand mehr ernstlich.

Unmittelbar aus dem Generalisationsstadium heraus kann es auch zur *Miliartuberkulose* kommen. Es muß dann aber gleichzeitig ein Übergang von der sekundären zur tertiären Immunitätslage stattfinden, noch während die Bakteriämie anhält; denn der Miliartuberkel ist ja schon Ausdruck einer tertiären Immunität. Ob sich dann sekundär ein Herd in der Blutbahn entwickelt, von dem aus die Bakteriämie weiter unterhalten wird (WEIGERTScher Intima-Tuberkel) oder nicht, bleibe dahingestellt.

Die häufigste Form des *Tertiärstadiums* ist die Lungenphthise, die typischerweise mit dem infraclaviculären Frühinfiltrat beginnt und nun in der Lunge „intraacaniculär“, d. h. bronchial, oder auf dem Lymphwege „apicocaudal“ fortschreitet. Im Tertiärstadium kommt es nur noch höchst selten zu anderweitiger hämatogener Ansiedlung, da der Tuberkelbacillus sich nun wie ein lokaler Symbiont verhält, d. h. organfixiert ist. Man findet daher tertiär meist nur ein Organ von der Tuberkulose befallen und auch bei schwerer Phthise kommt es nur selten bzw. im letzten Stadium zur Tuberkelbildung in anderen Organen.

Durch einen Durchbruch eines käsigen Herdes kann es in seltenen Fällen zur *Miliartuberkulose*, im Sinne einer echten, von einem Herd ausgehenden Sepsis, kommen; wegen der Seltenheit dieses Ereignisses spricht man von dem „Ausschließungsverhältnis“ von Lungen- und Miliartuberkulose, das in neuerer Zeit besonders von HÜBSCHMANN betont wurde. (Über Miliartuberkulose s. im übrigen S. 146.)

Die Hautreaktion auf Tuberkulin ist im Tertiärstadium nur mittelmäßig bis negativ. Im Serum sind meist Antikörper gegen Tuberkelbacillen nachweisbar (Komplementbindungs- und Flockungsreaktion). Prämortal pflegen die Haut- und Serumproben negativ zu werden.

Über *Empfänglichkeit* und *Immunität* bei Tuberkulose s. oben S. 112.

Der *Tuberkelbacillus* ist ein Vertreter der großen Familie der säurefesten Bakterien, er wächst in Kulturen nur sehr langsam, was auch mit der Chronizität der Tuberkulosekrankheit zusammenhängen mag. Er verlangt viel Sauerstoff, was seine Pneumotropie zum Teil erklären könnte. Er ist ein höher organisiertes Bacterium, hat einerseits verwandtschaftliche Beziehung zu den Corynebakterien (Diphtheriebacillen), andererseits zu den Strahlenpilzen (Actinomyces). Er bildet keine echten Ektotoxine. Daß und wann er *Sepsis* (Miliartuberkulose) machen kann, wurde bereits besprochen, ebenso die serologischen Erscheinungen bei der Tuberkulose.

Die *Lepra* steht der Tuberkulose pathogenetisch sehr nahe, was von jeher aufgefallen ist. Auch sie ist ausgesprochen chronisch (Durchschnittsdauer der *Lepra tuberosa* 8—12 Jahre, *nervosa* 17—20 Jahre).

Als *Inkubation* werden 3 Monate bis 40 (!) Jahre angegeben. Manche Beobachtungen weisen darauf hin, daß es einen richtigen *Primäraffekt* geben kann, wenn die Infektion percutan erfolgt. Die Eintrittspforte ist im übrigen unbekannt.

Im *Sekundärstadium* kommen Fieberzustände und sog. Frühexantheme (einfache Erytheme, Bläschenausschläge) vor. Hämatogene Verbreitung des Keims ist nachgewiesen. Unter ihr entwickelt sich eine Überempfindlichkeit. Die Allgemeinsymptome der Infektion und die flüchtigen Hauterscheinungen sind besonders stark bei der *Lepra nervosa*, bei deren reiner Form es sich offenbar um ein chronisches Überempfindlichkeitsstadium handelt, da es nicht zur Ausbildung der histologisch typischen Leprome kommt, sondern bei einer unspezifischen, in Sklerosierung übergehenden Entzündung bleibt. Bacillen sind bei ihr wie bei allen Sekundärererscheinungen schwer aufzufinden.

Der Ausdruck des *Tertiärstadiums* ist das spezifische Granulom, das dem Tuberkel ähnlich sein kann und charakteristische Zellen, die Leprazellen, sowie reichlich Leprabacillen aufweist. Es führt zur *Lepra tuberosa*, ist meist in Unterhaut, Lymphdrüsen, Muskel oder Knochen lokalisiert und läßt dabei die inneren Organe jahrelang frei (Organotropie zum Stützgewebe).

Der *Leprabacillus* gehört wie der Tuberkelbacillus zu den säurefesten Stäbchen. Er bildet deutliche Polkörperchen. Seine Kultur ist in neuester Zeit gelungen, seine Wachstumstendenz ist aber nur sehr schwach. — Die Serumreaktionen (Komplementbindung, Flockung) greifen von der *Lepra* teils auf die Tuberkulose, teils auf die Lues über. — *Sepsis* ist unbekannt, doch kommen perakute Verläufe vor.

Die Stadieneinteilung der **Syphilis** ist seit RICORD (1800—1889), also sogar noch früher als bei der Tuberkulose, Allgemeingut der Ärzte geworden; sie war zunächst nur eine zeitliche Unterteilung des Verlaufs. Die Erforschung der Pathogenese wurde durch die Einführung des Tierversuchs (METSCHNIKOFF 1902) wesentlich gefördert.

Das *Primärstadium* zerfällt in die gut normierte *Inkubation* (21 Tage) und die Zeit des *Primäraffekts* bis zur beginnenden Generalisation, im Durchschnitt zusammen 8 Wochen. Der Mensch hat bereits mit dem Beginn des Primäraffekts eine gewisse Überempfindlichkeit erworben. Dies geht daraus hervor, daß multiple Infektionen, auch wenn sie in mehrtägigen Abständen zustande kommen, gleichzeitig am 21. Tage nach der ersten Infektion, also gleichgültig, ob sie dann gerade 15 oder 10 Tage alt sind, in Form multipler Primäraffekte angehen. Dies muß Ausdruck einer vom Wirt inzwischen erworbenen neuen Empfänglichkeitslage sein. Zum Primäraffekt tritt die Schwellung der regionären Lymphdrüsen, wie bei der Tuberkulose, schon bald hinzu. Neuinfektionen gehen nach dem Beginn des Primäraffekts nicht mehr an, d. h. schon in diesem Zeitpunkt ist die Empfänglichkeit in Infektionsimmunität gegenüber exogener Infektion umgeschlagen.

Das *Sekundärstadium* ist bei der Lues durch die Hauterscheinungen gekennzeichnet. Hier übt die Haut in ganz besonderem Maße die ihr bei allen Infektionskrankheiten mehr oder weniger zukommende virus-

fixierende Funktion aus. Gelegentliche Spirillämien mögen schon im Primärstadium vorkommen, die Generalisation des Virus erfolgt aber gesetzmäßig erst im Sekundärstadium. Seine Symptome sind durch eine hyperergische Reaktion des Wirts hervorgerufen: teils in Form der gesteigerten mesenchymalen Abwehr, deren Hauptlokalisation hier vorwiegend Haut und Lymphdrüsen sind, teils in den oft deutlichen Allgemeinsymptomen der Infektion, Fieber, Milztumor usw. In den Sekundärererscheinungen der Lues ist der Infektionsstoff meist leicht nachweisbar, wie bei der zweiten Art der bei der Tuberkulose beschriebenen Sekundärererscheinungen. Perifokal bildet sich eine seröse Entzündung mit Hyperämie, die in Infiltration übergeht. Das 2. Stadium dauert unter rezidivierenden klinischen Erscheinungen, später meist latent, im Durchschnitt 5 Jahre. — Die Seroreaktionen, die bei Lues nicht auf antibakteriellen Antikörpern, sondern auf unspezifischen Lipoidbindungen beruhen, sind im Gegensatz zu allen echten antibakteriellen Reaktionen bereits im Sekundärstadium, manchmal sogar schon im Primärstadium positiv.

Die Organmanifestationen im *Tertiärstadium* sind äußerst mannigfaltig. Im Prinzip liegt ihnen stets das spezifische Granulom, das Gumma, zugrunde, das als lokale Reaktion gegenüber der nunmehr lokal fixierten Symbiose zu gelten hat. Die Organe sind sonst immun und reagieren nur auf die von der Generalisation her liegendegebliebenen Spirochäten. Merkwürdigerweise wird die typische tertiäre Reaktion, das Gumma, immer seltener gegenüber chronisch interstitiellen Entzündungen ohne spezifisch entzündlichen Charakter, wie sie zu den luischen Gefäßprozessen, zu Lebercirrhose, Taboparalyse usw. führen. Hierin dürfte ein Symptom der fortschreitenden Anpassung von Mensch und Infektionsstoff zu sehen sein (s. oben).

Die *Empfänglichkeit* für Syphilis ist wohl allgemein gleich; ihre Bösartigkeit ist im Lauf der Jahrhunderte geringer, bzw. die angeborene Resistenz gegen sie größer geworden. Auch rassische Unterschiede scheinen eine gewisse Rolle für den Verlauf der luischen Infektion zu spielen. Im Fetalleben, in dem nach dem biogenetischen Grundgesetz die Phylogenese wiederholt wird, ist der Verlauf auch heute noch bösartig, wie die Symptomatologie der luischen Feten und der kongenitalen Lues zeigt. Merkwürdigerweise wird die Infektiosität der mütterlichen Lues mit wachsendem zeitlichem Abstand von der Infektion immer geringer, obgleich der Spirochätenstamm dabei doch der gleiche bleibt. Offenbar unterliegt er „regressiven“ Veränderungen, wie sie auch schon bei verschiedenen Bakterien erwähnt wurden (S. 46). Diese Abnahme der Infektiosität zeigt sich klinisch in der bekannten Reihenfolge des Schicksals der Früchte bei syphilitischen Müttern: Abort — Frühgeburt — Totgeburt — Geburt von kranken, schließlich von gesunden Kindern. Einer solchen „Veränderlichkeit des Antigens“, d. h. hier der Spirochäte, mag auch für den Stadienverlauf der Syphilis eine Bedeutung zukommen, was an die Abhängigkeit der klinischen Erscheinungen vom Entwicklungszyclus der Protozoen und Würmer bei den Krankheiten der nächsten Gruppe erinnert. — Bezüglich der *Im-*

munität ist die Lues das klassische Beispiel der Infektionsimmunität, worauf auch die klinische Regel zu beziehen ist, daß im allgemeinen der einzig sichere Beweis, daß eine erste Lues ausgeheilt ist, der ist, daß ein neuer zweiter Primäraffekt erworben wird.

Die *Spirochaeta pallida* ist eine fein gewundene Spirille. Ihre Züchtung gelingt nur schwer, und es wird bezweifelt, ob die gezüchteten, streng anaerob wachsenden Spirillen wirklich echte Pallidastämme sind. — Ob die perakuten Verläufe der Lues maligna als *Sepsis* aufzufassen sind, ist infolge des noch fehlenden Nachweises der Spirillämie nicht zu entscheiden. — Auch die pathogenetische Bedeutung der Antikörper in Blut und Liquor ist nicht sicher zu beurteilen, da ihre Spezifität unsicher, zum mindesten umstritten ist (s. oben).

Hier sei noch die **Framboësie**, eine der Lues klinisch, pathogenetisch und histologisch nahe verwandte tropische Krankheit angeführt, die meist durch Schmierinfektion von Mensch zu Mensch übertragen wird. Der Infektionsstoff ist die *Spirochaeta pertenuis*.

Auch eine Zoonose gehört pathogenetisch am ehesten in diese Gruppe, das **Rattenbißfieber** (Sodoku). Das Krankheitsbild zeigt Primäraffekt, Exanthem, monatelangen Verlauf, wahrscheinlich auch spezifische Granulombildung und „drängt eine Parallele zur Syphilis auf“ (HEGLER und NAUCK). Es scheint bei ihr jedoch zu einer echten Krankheitsimmunität zu kommen. Der Infektionsstoff, das Spirillum *morsus muris*, hat sein „Reservoir“ in Ratten und Mäusen.

d) Die pathogenetisch stark von der Lebensweise des Mikrosymbionten abhängigen Infektionskrankheiten (Krankheiten der höher entwickelten Biozoënose; Typ der Protozoenkrankheiten).

Die Infektionsstoffe dieser Gruppe stehen auf einer hohen entwicklungsgeschichtlichen Stufe der Befähigung zur Symbiose, d. h. sie sind hochgradig spezialisiert für eine ganz bestimmte Lebensgemeinschaft. An ihrer Biozoënose (s. S. 12) nimmt der Mensch obligat teil. Für eine gegenseitige Anpassung von Mensch und Mikrosymbiont zum Zwecke der Erreichung einer ausgeglichenen Symbiose, d. h. klinisch einer Heilung, liegen die Verhältnisse jedoch sehr ungünstig, da der höheren Organisation dieser Infektionsstoffe, die im Gegensatz zu den Bakterien teilweise sogar eine geschlechtliche Fortpflanzung aufweisen, eine geringere Anpassungsfähigkeit entspricht. Verwandtschaftliche Beziehungen derselben zu normalen Symbionten gibt es kaum, wenn auch Vertreter ihrer Familien als meist gutartige, lokal bleibende Symbionten im Menschen vorkommen (Amöben, Lamblien, *Trichomonas* usw.; über Amöbenruhr s. S. 65).

Die nur zu lokalen Krankheitsprozessen führenden Vertreter der Protozoen, deren man beim Menschen eine ganze Reihe kennt (s. oben), machen zwar wesentlich harmlosere Erscheinungen als die zu Allgemeininfektion führenden. Man kann sie aber trotzdem nicht in Beziehung zu irgendwelchen normalen Symbionten bringen. Wahrscheinlich handelt es sich bei ihnen allen um Lebewesen, die nicht obligat an Wirte gebunden, sondern auch zu nicht symbiontischer Lebensweise befähigt sind. Sie sind also Schmutzinfektionen, wie etwa Milzbrand oder Tetanus.

Von den Würmern leben in lokaler Symbiose die verschiedenen Band- und die anderen darmbewohnenden Würmer (Bilharzia u. a.). Von den übrigen zahlreichen Arten einer Symbiose des Menschen mit tropischen Parasiten aus der Familie der Würmer sei hier abgesehen.

Eine Anpassung zu völlig harmloser, symptomfreier Dauersymbiose ist bei den Infektionsstoffen dieser Gruppe kaum möglich, meist erfolgt bestenfalls die Herstellung eines labilen Gleichgewichts; eine Ausheilung der Krankheiten kommt daher spontan auch nur äußerst selten vor; sie gehen, unbehandelt, bestenfalls in ein chronisches Stadium der klinischen Latenz über (Malaria!), oder es kommt über ein chronisches Krankheitsstadium so gut wie immer zum Tode des Wirts (Schlafkrankheit!). So gehören diese Krankheiten zu den größten Geißeln des Menschengeschlechts. Es sei nur daran erinnert, daß schätzungsweise auf der ganzen Welt etwa 170 Millionen Menschen an Malaria leiden. Nur durch eine sorgfältige wissenschaftliche Forschung und die Nutzenanwendung ihrer Ergebnisse, offenbar aber nicht mit von der Natur gegebenen Schutzmitteln, wird der Mensch dieser Krankheiten langsam immer mehr Herr.

Bei der geringeren Bedeutung, die den Funktionen des Wirts für die Gestaltung der Symbiose mit diesen Infektionsstoffen zukommt, ist *die Pathogenese hier aus den Lebensäußerungen des Keims allein so gut ableitbar wie bei keiner der bisher besprochenen Infektionskrankheiten*, bei denen Wirt und Keim im Krankheitsablauf zur Wiederherstellung des Gleichgewichts mindestens gleichmäßig beitragen. — Durch den obligaten Wirtswechsel des Infektionsstoffs bestehen zwar pathogenetische Beziehungen zum Fleckfieber, trotzdem ist die Pathogenese grundlegend verschieden.

Man kann wohl auch in dieser Gruppe pathogenetisch eine Stadieneinteilung mit Generalisation und Organmanifestation durchführen, jedoch ist die Gesetzmäßigkeit dieser Stadien im Vergleich zu den anderen Infektionskrankheiten sehr aufgelockert. Der Krankheitsverlauf geht vielmehr, wie gesagt, aus den Gesetzmäßigkeiten des Infektionsstoffs selbst hervor. Am reinsten zeigt sich dies bei der Malaria, während bei den Trypanosomenkrankheiten die Widerstandsfähigkeit des Wirts noch eher einen bestimmenden Einfluß auf die Pathogenese der Symptomatologie hat, wodurch diese sich etwas enger an die im vorigen Abschnitt besprochenen Infektionskrankheiten anschließen.

Die **Schlafkrankheit**, vom *Trypanosoma gambiense* erzeugt, wird durch den Stich der Tsetsefliege übertragen.

Von einer regelmäßigen *Inkubation* kann nicht gesprochen werden.

Die ersten klinischen Erscheinungen (sog. 1. Stadium) sind uncharakteristisch, mehr oder weniger deutliche Allgemeinsymptome der Infektion. Sie können schon 24 Stunden nach dem Stich beginnen oder 2—3 Wochen auf sich warten lassen. Das *Trypanosoma* wurde schon am 4. Tag im strömenden Blut gefunden (*Generalisation*). Nach anfänglicher Vermehrung verschwindet es plötzlich krisenhaft wieder aus dem Blut. Dieses Verschwinden wird auf das Auftreten eines immunisa-

torischen Reaktionsprodukts des Wirts bezogen, das die Trypanosomen zur Auflösung bringt. Hierin sind also Anzeichen einer gewissen Immunität gegeben. Ein Teil der Trypanosomen entgeht jedoch regelmäßig der Auflösung durch diesen Antikörper, vermehrt sich wieder und erscheint nach wechselnder Zeit unter Fiebererscheinungen erneut im Blut. Durch Wiederholung dieses Vorgangs entsteht ein sog. Rezidivstamm. Gegen ihn sind die Antikörper des Patientenblutes praktisch unwirksam, es entsteht aber dann wieder ein neuer Schutzstoff im Wirt, dem nun zum zweitenmal einige Trypanosomen entgehen (zweiter Rezidivstamm). So kommt es zu einem periodischen Auf und Ab von klinischen Erscheinungen bzw. Trypanosomenvermehrung, das an die Malaria erinnert, aber nicht an feste Zeiten gebunden ist. Die Widerstandskraft des Wirts ist dabei von äußeren Einflüssen auf seine Disposition sehr abhängig. Schließlich siedeln sich die Trypanosomen in den Lymph-, besonders den Nackendrüsen, Milz, Leber (klinisch: sog. 2. Stadium) und dann im Zentralnervensystem an (sog. 3. klinisches Stadium), und hier entgehen sie gänzlich den Abwehrstoffen des Blutes.

Histologisch kommt es zu unspezifischen entzündlichen Veränderungen im Gehirn und dadurch zu den nervösen Ausfallerscheinungen. Die perivaskulären Infiltrate, lokal bedingt durch die Anwesenheit von Trypanosomen und ihren Zerfallsprodukten, erinnern histologisch an die Gehirnbefunde beim Fleckfieber, zum Teil auch bei der Paralyse; als spezifische Granulombildungen können sie aber kaum angesprochen werden.

Im Fieberstadium treten als Ausdruck des Versuchs einer mesenchymalen Abwehr vielfach Erytheme und Hautödeme auf. Die cerebralen Veränderungen könnten mit einer *Organmanifestation* verglichen werden.

Die *Empfänglichkeit* ist allgemein verbreitet, eine echte *Krankheitsimmunität* gibt es nicht. Auf den vergeblichen Versuch, eine solche herzustellen, der aber gerade in den letalen Verlauf hineinführt, wurde oben hingewiesen.

Das *Trypanosoma gambiense* macht mit dem Wirtswechsel eine cyclische Entwicklung mit Formenwechsel durch. Die im Menschen auffindbare Form ist also nur eine Entwicklungsphase, die an diesen angepaßt ist. Der Bestand des Infektionsstoffs ist durch die Biozoönose Trypanosoma-Mücke-Mensch gesichert. Ob das *T. gambiense* auch in anderen Warmblütern vorkommt und diese damit auch in die genannte Biozoönose einbezogen werden können, ist noch nicht entschieden.

Dieselbe Pathogenese wie bei der Schlafkrankheit gilt im Prinzip auch für eine andere Trypanosomenkrankheit, die Brasilianische **Chagaskrankheit**, ferner für die **Kala-azar**. Deren Erreger, *Leishmania donovani*, macht ebenfalls einen echten Entwicklungszyclus durch, d. h. im Zwischenwirt, den Phlebotomenmücken, zeigt er eine andere Morphologie als im Menschen. Er lokalisiert sich hauptsächlich in Milz und Leber, weshalb die Krankheit auch „tropische Splenomegalie“ genannt wird.

Leishmanien kommen übrigens auch als lokale Infektionserreger in der Haut bei der *Orientbeule* vor.

Bei der **Malaria** kennt man nicht nur den Entwicklungszyclus des Erregers, der sich mit dem Wirtswechsel vom Mensch zur Anophelesmücke abspielt, sondern auch noch denjenigen, der mit dem Rhythmus der Krankheitserscheinungen im Menschen zusammenfällt. Und dieser gibt unmittelbar die Erklärung der Pathogenese der Krankheit. Auch der verschiedene Fiebertypus der drei Malariaformen findet in dem verschiedenen Entwicklungsrythmus der Plasmodienarten seine Erklärung.

Während der *Inkubation* (bei Tertiana 10—14 Tage) ist das Blut bis kurz vor dem Anfall frei von Plasmodien. Die Zeit vom Stich bis zu den ersten Krankheitserscheinungen kann sich auch über Monate erstrecken; man spricht dann von einem Latenzstadium.

Erst wenn Vermehrung eintritt und die jüngsten im Menschen bekannten Formen, die Ringe, so weit ausgewachsen sind, daß sie sich teilen und die dabei entstehenden Merozoiten aus dem platzenden Erythrocyten ins Blutplasma ausschwärmen (*Generalisation*), entsteht unter Schüttelfrost der Malariaanfall. In ihm dringen die neugebildeten Formen in neue Erythrocyten ein, und kurz darauf fällt das Fieber unter Schweißausbruch wieder ab, und der Cyclus beginnt von neuem. Der Wirt entwickelt zwar gewisse Widerstandskräfte, über deren Natur jedoch keine Klarheit besteht und auf die nur deshalb geschlossen wird, weil es häufig nach einigen Anfällen zu mehr oder weniger langer Latenz kommt. Äußere und innere Schädigungen des Wirts können dann jederzeit den Entwicklungszyclus der Plasmodien und damit erneute Anfälle wieder in Gang bringen (*Rezidiv*).

In der Latenz halten sich die Parasiten besonders in der Milz auf (*Organmanifestation*), und aus dieser Organotropie sowie aus der Zerstörung der Erythrocyten erklären sich die neben den Allgemeinerscheinungen der Infektion (im Anfall!) vorhandenen klinischen Symptome, Anämie und Milztumor, die man jedoch nicht eigentlich als Organmanifestation bzw. als führendes Symptom der Malaria bezeichnen kann.

Die pathologisch-histologischen Befunde sind unspezifischer Art (Entzündung, Blutpigmentablagerung). Nur bei im Tropica-Koma Gestorbenen ist die „Flohstich-Encephalitis“ ein typisches Bild, das man jedoch ähnlich auch vom Fleckfieber kennt. Bei der Malaria findet man dann massenhaft Parasiten in den Gehirnherden.

Von einer besonderen *Disposition* kann bei der Malariainfektion nicht gesprochen werden. Jede Stichübertragung führt in jedem Lebensalter zur Krankheit. — Wie man besonders von der Impfmalaria her weiß, hinterläßt die Malaria keinerlei *Immunität*. Nur eine gewisse Infektionsimmunität, d. h. Resistenz gegen Neuinfektion bei noch bestehender Ersterkrankung, ist anzunehmen; auf ihr beruht die Unempfänglichkeit der Einheimischen in durchseuchten Ländern.

Die *Plasmodien* machen neben der die Krankheitserscheinungen auslösenden ungeschlechtlichen noch eine geschlechtliche Entwicklung im Menschen durch, deren Ausdruck die Gameten darstellen. Sie dient nur der Erhaltung der Art bei erneuter Aufnahme des infizierten Menschenbluts durch die Anopheles. Hierin

ist also neben dem Cyclus, der mit der Biozönose, und demjenigen, der mit den Krankheitserscheinungen verbunden ist, gewissermaßen eine dritte Form eines Entwicklungszyclus zu sehen. — Die drei Arten der Malariaerreger, *Plasmodium vivax*, *malariae quartanae* und *immaculatum*, haben verschiedene Dauer ihrer Cyclen, worauf die drei Arten der menschlichen Malaria, *tertiana*, *quartana* und *tropica-perniciosa* zurückgehen.

Je höher der Mikrosymbiont in der Tierreihe steht, um so mehr werden, wie ausgeführt, die Krankheitserscheinungen einer durch ihn hervorgerufenen Erkrankung des Menschen von seinen Lebensäußerungen bestimmt. Dies gilt ganz besonders für die mit den am höchsten organisierten Symbionten stattfindenden Arten der Symbiose; das sind diejenigen mit den Vertretern der Familie der Würmer.

Die **Filariose**, die ebenso wie die vorigen Infektionskrankheiten durch Insekten übertragen wird, ist in ihrem klinischen Verlauf ganz vom Verhalten der Filarien abhängig, die mit dem Wirtswechsel ebenfalls eine Entwicklung, eine Reifung, durchmachen. „Nach dem Ort und der Art des Aufenthaltes der erwachsenen Filarienarten im menschlichen Körper richtet sich die Art und Schwere des Krankheitszustandes“ (ZUR VERTH und RUGE).

Die **Trichinose** ist gleichfalls in ihrem klinischen Verlauf ganz durch das Verhalten der *Trichina spiralis*, ihr Auswachsen, Schwärmen, Festsitzen und Verkapseln bedingt. Diese Entwicklungsstadien des Wurms entsprechen der Inkubation, Generalisation und Organmanifestation in der Krankheit; die Krankheitsstadien sind also nur noch Ausdruck der Fortpflanzungsvorgänge des Infektionsstoffs. Im Gegensatz zu den vorher genannten Infektionskrankheiten geht die Trichinose von einem Warmblüter zum anderen über, endet allerdings meist mit ihrer Infektkette beim Menschen, sofern nicht dessen Fleisch wieder von Tieren vertilgt wird. So kann man sie auch zu den Zoonosen rechnen.

e) Die pathogenetisch in besonderem Maße von der Immunitätslage des Wirts abhängigen Infektionskrankheiten (Viruskrankheiten).

Der Anordnung der Infektionskrankheiten in pathogenetische Gruppen wurde, wie auf S. 49 ausgeführt, als erstes und Hauptprinzip die Lokalisierung der Symbiose im Wirt unterlegt. Weiterhin wurde unterschieden zwischen den nur von Mensch zu Mensch übertragbaren Infektionskrankheiten, den Zoonosen, und den Infektionskrankheiten mit höherer Biozönose, die meist mit einem Entwicklungszyclus des Infektionsstoffs verbunden ist. Auch auf die Viruskrankheiten lassen sich diese Prinzipien anwenden. Wenn auch, wie HEGLER und BIELING [3] noch jüngst ausführten, eine befriedigende Einteilung der Viruskrankheiten zur Zeit noch nicht möglich ist, so ergibt sich doch besonders aus der Lokalisierung der Symbiose bzw. — was damit in engem Zusammenhang steht (S. 15) — dem führenden Symptom eine für die Klinik brauchbare Gruppenbildung. Für eine Einteilung nach den „Erregern“ weiß man bisher noch zu wenig von deren biologischen Eigenschaften; auf eine solche kann auch für die klinische Infektionslehre verzichtet werden.

Danach haben die Viruskrankheiten folgende *Haupteigenschaften*:

Als *Eingangspforte* dienen die Schleimhäute, besonders der oberen Luftwege, soweit diese Krankheiten nicht durch Stich oder Biß übertragen werden (Insektenstiche, Warmlückerbisse).

Die meisten Viruskrankheiten haben eine streng normierte *Inkubation*; sie ist jedenfalls viel konstanter als bei den bakteriellen Infektionskrankheiten.

Die Viruskrankheiten führen in der Mehrzahl zu zeitweiliger Allgemeininfektion, d. h. zu einem echten *Generalisationsstadium*, während dessen auch Ausscheidung mit den Körpersekreten, besonders dem Harn, vorkommen kann; zum Teil bleibt das Virus aber auch überwiegend organgebunden (Neurotropie). Eine Sonderstellung hat der Herpes, auf den besonders einzugehen sein wird (s. S. 131). Rein lokale Virusinfektionen, wie sie im Trachom und in einigen anderen Hautkrankheiten vermutet wurden, sind als solche noch nicht erwiesen.

Die Viruskrankheiten zeigen als *Organmanifestation*, d. h. als führendes Symptom, vor allem Krankheitserscheinungen entweder von seiten der Haut oder des Zentralnervensystems oder von beiden zugleich: man unterscheidet daher bei ihnen Exanthemkrankheiten und Krankheiten des Zentralnervensystems. Außerdem gibt es Vira mit einer Affinität zu drüsigen Organen (Mumps, Drüsenfieber, venerisches Granulom), und wahrscheinlich einige mit Affinität zur Lunge (Pneumotropie): Grippe, Psittakose; sie wurden bereits oben besprochen. Schließlich zeigen einzelne Vira eine sog. Pantropie (Gelbfiebergruppe).

Es wird öfters darauf hingewiesen, daß die Affinität der Vira zu Haut und Zentralnervensystem ektodermale Gewebe betreffe. Ob es aber wirklich die ektodermalen Teile dieser Organe sind, an deren Aufbau auch das Mesenchym stark beteiligt ist, ist nicht entschieden.

Ebenso wie die Inkubation sind auch bei den meisten Virus-, besonders den Exanthemkrankheiten Generalisations- und Organmanifestationsstadium so streng normiert, daß sich daraus eine *sehr regelmäßige klinische Stadienbildung* ergibt. Da die Stadienbildung weniger vom Infektionsstoff als vielmehr hauptsächlich von der Durchimmunisierung des Wirts und deren Gesetzmäßigkeit abhängt, so wurde schon in der Überschrift zum Ausdruck gebracht, daß der Verlauf der Viruskrankheiten in ganz besonderem Maße von den Funktionen des Wirts abhängt. Die Viruskrankheiten heben sich dadurch klinisch und pathogenetisch als eine ziemlich gut geschlossene Gruppe von den anderen Infektionskrankheiten ab. Dieser Unterschied muß letzten Endes mit der biologischen Eigenart der „Symbiose“ (s. S. 43) von Mensch und Virus zusammenhängen, die sich offenbar in vielem grundlegend von der Symbiose von Mensch und Bakterien bzw. Protozoen unterscheidet. Insbesondere weisen die allgemein gleiche Empfänglichkeit außer den Viruskrankheiten eigentlich nur die Protozoenkrankheiten auf, und eine Krankheitsimmunität von derselben Zuverlässigkeit wie bei den Viruskrankheiten gibt es bei den anderen Infektionskrankheiten überhaupt nicht; am ehesten kann noch Typhus und Scharlach hierin mit ihnen verglichen werden.

Die allgemein verbreitete *Empfänglichkeit* vieler Viruskrankheiten, die schon vom frühen Kindesalter an besteht, bringt es mit sich, daß sich unter ihnen eine Reihe von sog. Kinderkrankheiten befindet. Wie insbesondere DE RUDDER gezeigt hat, liegt dies nicht an einer Prädisposition des Kindesalters für die Infektion, sondern an der „Durchseuchungspräzession“, d. h. daran, daß besonders in dicht besiedelten Gegenden die Infektion schon im frühen Lebensalter erworben wird und danach die zuverlässige Immunität fürs ganze Leben vor Neuerkrankung schützt.

Allen Viruskrankheiten, mit nur wenigen Ausnahmen (Dengue?, Herpes), kommt nämlich die Eigenschaft zu, zuverlässige lebenslängliche *Krankheitsimmunität* zu hinterlassen. Bei vielen von ihnen wird sie allerdings in hohem Prozentsatz im Wege der „stillen Feiung“ erworben.

Histologisch zeigen die Viruskrankheiten nur „unspezifische Entzündung“, besonders lymphocytäre Infiltrationen. — Vor Ausbildung dieser Entzündungen, also im Generalisationsstadium, läßt sich bei manchen Virusarten eine Speicherung in den Zellen des reticuloendothelialen Systems nachweisen. Da sie „Zellschmarotzer“ sind, gelingt ihnen hier sogar eine Vermehrung; die phagocytierende, mit Abtötung verbundene Fähigkeit, die das Mesenchym gegenüber Bakterien hat, scheint also hier aufgehoben zu sein.

Die Eigenschaften der *Vira* selbst sind keineswegs geklärt, so besonders nicht die grundlegende Frage, ob es sich um selbständige Lebewesen handelt oder nicht (S. 43). Alle *Vira* sind, ähnlich den Rickettsien, reine Zellschmarotzer. Sie sind daher auch nicht auf künstlichen, sondern nur auf lebenden Nährböden zu züchten. Mit dieser Eigenschaft dürften auch die Zelleinschlüsse, die für manche Krankheiten charakteristisch sind (Guaneri-Körperchen bei Pocken, Negri-Körperchen bei Lyssa), zusammenhängen. Bezüglich der Spezifität der *Vira* vgl. auch S. 33.

Vira können *nie* zur *Sepsis* führen.

Von irgendeinem „*Toxin*“ ist bei den Viruskrankheiten nichts bekannt. Auch Leibessubstanzen (Endotoxine) kommen als „Ursache“ der Krankheitserscheinungen im Sinne einer Vergiftung wohl kaum in Frage, da sie mengenmäßig viel zu gering sind, um so schwere Folgen nach sich zu ziehen. Infolge des Mangels an Leibessubstanzen sind auch *Serumreaktionen*, wie Komplementbindung und Agglutination, diagnostisch nur in sehr beschränktem Maße anwendbar. Im Tierversuch läßt sich eine Schutzwirkung von Patientenserum allerdings öfters nachweisen. Deren pathogenetische Bedeutung für den Menschen ist aber keineswegs geklärt; sicher ist, daß sie mit der Krankheitsimmunität keinen Parallelismus aufweist, was insbesondere für die Möglichkeit einer Serotherapie zu beachten ist.

Die Virusforschung der neueren Zeit hat für die Infektionslehre eine große Zahl neuer Probleme aufgeworfen und ist vielleicht geeignet, auf unsere pathogenetischen Anschauungen überhaupt sehr befruchtend einzuwirken. Das gilt insbesondere für die Erkenntnis, daß Bakterien und *Vira* oft zusammenwirken und erst dadurch zur Krankheit führen. Hierdurch eröffnen sich neue Gesichtspunkte für die „ursächliche Bedeutung“ der Bakterien für die Infektionskrankheiten (HÖRING [6]), besonders wenn man die Möglichkeit in Betracht zieht, daß

die Vira Fermentnatur besitzen und vielleicht gar nicht körperfremd, sondern vielmehr körpereigen sind, so wie die Bakteriophagen wahrscheinlich aus den Bakterien, auf die sie spezifisch eingestellt sind, entstehen. Ein Zusammenwirken von Virus und Bacterium ist nicht nur für Grippe, Scharlach und Erysipel, sondern auch für Krankheiten, wie den Gelenkrheumatismus, Keuchhusten und sogar die Ruhr erörtert worden. Doch sind alle diese Fragen zur Zeit noch nicht spruchreif.

Der zweite eingangs erwähnte Gesichtspunkt für die Einteilung der Viruskrankheiten, *die Körperfremdheit des Infektionsstoffs, ergibt folgende Gruppenbildung* (vgl. S. 12):

1. solche, deren Virus nur in Symbiose mit dem Menschen lebt und die also nur von Mensch zu Mensch übertragen werden: Masern, Pocken und einige seltenere Exanthemkrankheiten, Poliomyelitis;

2. solche, die vom warmblütigen Tier gelegentlich auf den Menschen übergehen, wo ihre Infektkette dann abreißt: Maul- und Klauenseuche, Lyssa; hierzu gehört auch die Psittakose;

3. solche, die einen obligaten Wirtswechsel vom Insekt zum Menschen durchmachen, also in einer festgefühten Biozönose stehen: Gelbfiebergruppe.

Die Gruppierung nach den beiden durchgeführten biologischen Gesichtspunkten findet in der klinischen Symptomatologie ihre praktische Berechtigung.

α) Die Exanthemkrankheiten (ohne Scharlach).

Die **Masern** haben für die Pathogenese der Infektionskrankheiten eine besonders große Bedeutung, da bei keiner zweiten Infektionskrankheit die Gesetzmäßigkeit des Krankheitsablaufs, vor allem der Übergang von Empfänglichkeit zur Unempfänglichkeit, so gut feststellbar ist wie bei ihnen.

Die *Inkubation* bis zu den ersten Krankheitserscheinungen beträgt genau 11 Tage. Es ist nachgewiesen, daß das Blut von in der Inkubation befindlichen Patienten manchmal schon vom 3. Tag der Infektion an das Virus enthalten kann, die Regel ist es nicht (vgl. auch die Spirillämien im Primärstadium der Lues). Im Rachenschleim ist es 4—5 Tage vor Beginn des Exanthems, also kurz vor Einsetzen des Prodromalstadiums, nachweisbar.

Eine auffallende Feststellung hat schon HOME und, neuerdings genauer, PETÉNYI gemacht: Überträgt man Blut vom Infizierten an verschiedenen Inkubationstagen auf Ungemaserte, so wird die Inkubationszeit bei diesen um so kürzer, je weiter der Blutspender schon in die Inkubation hineingekommen war. Gegen Ende der Inkubation trifft diese Erscheinung allerdings nicht mehr zu. PETÉNYI erklärt dieses Verhalten bei den Masern so, daß das Virus in den ersten Tagen noch kein „Toxin“ produziere. Die Erklärung könnte jedoch auch darin zu suchen sein, daß mit dem das Virus enthaltenden Blut vom Spender auf den Empfänger diejenigen Eigenschaften des Wirtsorganismus mit übertragen werden, die zur Beendigung der Inkubation bzw. zum Beginn der Krankheitserscheinungen führen. Die Frage ist noch ungeklärt. Abgekürzte Inkubationen sind unter bestimmten Umständen auch bei Variellen und der Revaccination bekannt (s. dort).

Am 10. Tage der Inkubation kommt es zu den charakteristischen „Prodromi“ mit leichtem Fieber. Diese dauern 4 (3—6) Tage. Das Virus ist nun regelmäßig im strömenden Blut enthalten (*Generalisation*). Die

Prodromi bestehen in leichtem Fieber und katarrhalischen Erscheinungen. Sie werden so erklärt, daß der Organismus am 11. Tage gewissermaßen die spezifische Reaktionsfähigkeit erworben hat, die die Voraussetzung für die klinischen Erscheinungen ist („Reaktionskrankheit“ nach MORO).

Nach vorübergehendem Absinken der Temperatur setzt unter hohem Fieber am 14. Tage das En- und Exanthem ein (Stadium der Eruption). Unter den jetzt oft recht schweren Allgemeinsymptomen der Infektion fehlen regelmäßig die Leukocytose und der Milztumor. Das Virus verschwindet nun rasch aus dem strömenden Blut und ist spätestens vom 4. Exanthemtag an im Kranken nirgends mehr nachweisbar (Ende der Generalisation). Damit ist auch die Ansteckungsfähigkeit des Kranken erloschen. Gewisse Anhaltspunkte bestehen dafür, daß das Virus zwar noch ausgeschieden wird, aber in einem zur Infektion nicht mehr ausreichenden Maße oder Zustand (Entsprechendes wurde neuerdings bei Maul- und Klauenseuche und bei Vaccine nachgewiesen). Das Virus wurde in den ersten Tagen nicht nur im strömenden, sondern auch in dem aus Masernflecken entnommenen Blut und besonders in den Bläschen nachgewiesen, die sich bei schwerem Exanthem manchmal auf der Haut bilden (Miliaria).

Bei allen Exanthemkrankheiten ist das führende Symptom der Ausschlag. Er enthält das Virus, ist also Ausdruck seiner Fixation in der Haut. Das Generalisationsstadium wird von ihm meist nicht unerheblich überdauert; bei Masern allerdings nur um einige Tage, da das Exanthem meist nach 3—5tägigem Bestehen unter fast kritischer Entfieberung abblaßt. Die Reaktion der Haut in Form von verschiedenen Exanthemen ist bei den übrigen Infektionskrankheiten, soweit vorhanden, eine Erscheinung, die auch gegen Ende der Generalisation einsetzt, aber mit dieser meist schon wieder vorüber ist; bei ihnen hat die Organmanifestation ihren Sitz irgendwo, unabhängig von der Haut, und überdauert das Exanthem meist längere Zeit. Bei den Exanthemkrankheiten steht die Hautreaktion im Vordergrund des klinischen Bildes, eine andere Organmanifestation fehlt, und mit der Abheilung des Exanthems ist die Krankheit vorüber, sofern es nicht zu Komplikationen kommt. Hier kann daher der Ausschlag als *Organmanifestation* angesehen werden.

Rekonvaleszentenserum, das in den ersten 3 Tagen nach der Entfieberung entnommen ist, hat noch dieselbe Eigenschaft wie Serum aus der Inkubationszeit (s. oben), d. h. es beschleunigt den Ausbruch des Exanthems bei in der Inkubation befindlichen Patienten, wobei es dieses aber auch abschwächt; es ist unreif (v. PFAUNDLER). Erst vom 4. Tag ab gewinnt es die Fähigkeit, andere vor dem Ausbruch der Krankheit zu schützen. Am 7. Tage wirkt es am stärksten schützend. Nach weiteren 14 Tagen geht diese Fähigkeit wieder merklich zurück. Da die „Reifung“ des Rekonvaleszentenserums erst in die Zeit fällt, wo die eigentliche Infektionskrankheit bereits vorüber ist, so ist die Bedeutung dieser Erscheinung für die Pathogenese der Krankheit noch unklar.

Im Tertiärstadium zeigt das Masernvirus außer seiner Dermotropie manchmal auch noch eine Organotropie zum Zentralnervensystem (Encephalitis nach Masern), ferner zu den Lungen, insofern als es, ähn-

lich wie bei Grippe und Psittakose, nach Masern besonders häufig zu Lungenentzündungen kommt.

Histologisch findet man unspezifisch entzündliche Veränderungen. Im Generalisationsstadium wurden Riesenzellen in Tonsillen, Appendix und Milz beschrieben.

Die *Empfänglichkeit* für Masern ist allgemein. Für den geringen Prozentsatz nicht Erkrankender lassen sich nach DE RUDDER [2] hinreichende Erklärungen geben, ohne eine angeborene Resistenz bei diesen Individuen annehmen zu müssen. — Die *Krankheitsimmunität* ist sehr zuverlässig, dennoch ist an den höchst selten vorkommenden Zweiterkrankungen, ja sogar echten Rezidiven in unmittelbarem Anschluß an die Ersterkrankung nicht zu zweifeln.

Das *Masernvirus* wird heute allgemein als ein ultrafiltrables Virus angesehen. Über seine sonstigen, insbesondere kulturellen Eigenschaften ist noch wenig bekannt. In jüngster Zeit wurde über gelungene Züchtung im Hühnerrei berichtet. Ob verwandtschaftliche Beziehungen zu anderen Vira (Röteln?) bestehen, ist heute noch nicht zu entscheiden.

Es gibt eine Reihe anderer Exanthemkrankheiten, die meist als Kinderkrankheiten auftreten, nur beim Menschen vorkommen, jedoch nicht dieselbe praktische Bedeutung haben wie die Masern. Ihre Pathogenese dürfte im Prinzip derjenigen der Masern gleichen, wenn sie auch im einzelnen meist noch unbekannt ist. Die wichtigste von diesen Infektionskrankheiten sind die **Röteln**.

Die *Inkubation* beträgt 14 Tage, längere Dauer, bis zu 21 Tagen, kommt vor.

Die Infektiosität beginnt 2 Tage vor der Eruption und erlischt kurz nach derselben, woraus geschlossen werden kann, daß die *Generalisation* ebenfalls auf diese Zeit beschränkt ist.

Neben der *Organmanifestation* in der Haut (Exanthem) ist die Schwellung der Lymphdrüsen, besonders des Nackens, und eine charakteristische Blutbildveränderung (Plasmazellenvermehrung, sog. buntes Blutbild) als eine solche zweiten Ranges zu betrachten.

Die *Empfänglichkeit* ist nicht sehr verbreitet. Öfters erfolgt Erkrankung erst nach mehrmaliger Infektionsgelegenheit. — Die *Krankheitsimmunität* ist dauerhaft.

Das unbekannte *Virus* wird von manchen Autoren mit dem Masernvirus als „Dissoziationsprodukt“ in verwandtschaftliche Verbindung gebracht. Wechselseitige Immunität besteht jedoch nicht.

Weitere hierher gehörige Krankheiten sind das **Erythema infectiosum**, **Exanthema subitum** u. a., über deren Sonderstellung, Pathogenese und Vira nichts Sicheres bekannt ist.

Lymphhämoides Drüsenfieber und Röteln wurden von GLANZMANN als „benigne infektiöse Lymphoblastosen“ zusammengefaßt, da zwischen beiden vielfache klinische und epidemiologische Beziehungen bestehen. GLANZMANN betont jedoch selbst, daß jede der beiden Krankheiten ihre nosologische Sonderstellung habe.

Beim Drüsenfieber steht nicht das Exanthem, sondern die Drüsen- und Milzschwellung und die oft hochgradige Blutbildveränderung im Vordergrund. Dadurch, daß es oft sekundär zur Angina kommt, bestehen Beziehungen zur Gruppe der Tonsilleninfektionen (HÖRING [7]). Meist wird beim Drüsenfieber auch ein spezifisches Virus angenommen.

Hier sei noch eine Kinderkrankheit angeführt, als deren Erreger heute auch ein filtrierbares Virus angenommen wird (JOHNSON und GOODPASTURE), die **Parotitis epidemica**. Ihre Inkubation beträgt 18—33 Tage. Eine Generalisation muß wegen der Orchitiden angenommen werden. Die Mumps fällt symptomatologisch aus dem Rahmen der anderen Viruskrankheiten durch ihre Organmanifestation heraus, zeigt jedoch eine zuverlässige Krankheitsimmunität und auch eine gewisse Neurotropie (selten anschließend Encephalitis). Ihre Pathogenese ist noch unklar. Die Organotropie des Virus bezieht sich auf alle Speicheldrüsen, einschließlich Pankreas, sowie auf die Sexualdrüsen beider Geschlechter (einfache, nicht eitrige Parotitis ist sonst noch beim Fleckfieber, Orchitis bei der Maul- und Klauenseuche, die Organotropie zu den Speicheldrüsen bei der Lyssa bekannt). Sie hinterläßt zuverlässige Immunität.

Eine weitere Viruskrankheit mit Organotropie zu drüsigen Organen, und zwar zu den Lymphdrüsen, ist das **Venerische Granulom**. Auch dieses geht wahrscheinlich mit einem Generalisationsstadium einher.

Unter den Exanthemkrankheiten bilden die Bläschenkrankheiten (Pocken, Varicellen, Herpes zoster, Herpes simplex, Stomatitis aphthosa) eine besondere, untereinander verwandte Gruppe. Bei allen besteht neben der Organotropie zur Haut auch eine solche zum Zentralnervensystem, wodurch wiederum Beziehungen zu den Viruskrankheiten der nächsten Gruppe bestehen. Die Vira dieser Krankheiten machen bei Übertragungen auf warmblütige Versuchstiere oft eigenartige Verwandlungen durch, die ihre scharfe Abgrenzung auch gegenüber der Encephalitisgruppe bakteriologisch bzw. experimentell erschweren. Wenn auch die Abgrenzung der einzelnen Virusformen untereinander gerade dadurch noch nicht klargestellt ist, so handelt es sich doch bei den Infektionskrankheiten dieser Gruppe um klinisch-symptomatologisch wohl definierte Einheiten. Unter ihnen finden sich solche, die nur von Mensch zu Mensch übertragen werden, andere, die zwischen Mensch und Warmblüter wechseln, und schließlich solche, die nur in Ausnahmefällen auf den Menschen übergehen.

Die **Pocken** sind in ihrer Pathogenese wohl durchforscht und bieten in ihr viele Vergleichspunkte mit den Masern. Sie sind die wichtigste von den Bläschenkrankheiten. Wenn sie auch als überwiegend menschliche Infektionskrankheit zu betrachten sind, so kommt doch zweifellos ein spontaner Übergang aufs Tier sowie Rückübertragung auf den Menschen vor. Allerdings erfährt das Virus dabei eine Veränderung

(„Vaccine“, „Lapine“). Hierbei geht also der Infektionsweg umgekehrt wie bei den Zoonosen nicht vom Tier ausnahmsweise zum Menschen, sondern vom Menschen unter bestimmten Umständen zum Tier.

Die *Inkubation* beträgt 12—13 Tage und ist streng normiert. Bei Erkrankung von früher Geimpften (Variolois) ist sie abgekürzt. Schon am 3. bis 4. Tage konnte Virus im Blut, etwas später im Nasen- und Rachensekret nachgewiesen werden.

Die ersten deutlichen klinischen Erscheinungen, vorwiegend allgemeiner Art, mit dem Prodromalexanthem (Rash) kennzeichnen das sog. Initialstadium (Dauer 3 Tage). Dieses entspricht dem *Generalisationsstadium* (GINS). Spätestens mit Ausbruch des Rash, manchmal vielleicht schon sogar etwas vorher, ist das Virus aus dem strömenden Blut verschwunden. Im Gegensatz zu den Masern dauert aber die Kontagiosität noch länger an, da die Borken der Pusteln das Virus in infektiösem Zustand noch eine Zeitlang enthalten.

Das Eruptionsstadium bringt als *Organmanifestation* den Ausbruch des typischen Bläschenexanthems. Der Bläscheninhalt ist hoch infektiös. Danach erfolgt unter Eiterung, Borkenbildung und Abstoßung allmähliche Heilung mit Narbenbildung. Mehr oder weniger schwere Encephalitis ist neben dem Exanthem eine zweite, nicht allzuseltene Organmanifestation. — *Histologisch* ist im Generalisationsstadium die Speicherung und Vermehrung des Virus im ganzen Mesenchym bemerkenswert, in den Pusteln liegt eine gewöhnliche eitrige Entzündung vor.

Die *Empfänglichkeit* ist allgemein, jedoch unter schlechten hygienischen Verhältnissen größer als bei den sozial besser Gestellten. — Die *Immunität* ist stark wirksam, echte Rezidive und Zweiterkrankungen (bei Geimpften in Form der Variolois) sind jedoch bekannt. GINS nimmt eine im Lauf mehrerer Jahrhunderte erworbene wachsende Widerstandsfähigkeit des Menschen an, da die Letalität der Pocken stark abgenommen habe (fortschreitende, erblich übertragbare, gegenseitige Anpassung?).

Das filtrable *Pockenvirus* wird von manchen Autoren mit den an der Grenze der Sichtbarkeit stehenden PASCHENSCHEN Körperchen, die man im Bläscheninhalt findet, identifiziert. Es ist in Gewebeskulturen züchtbar. Auf das Rind übertragen, löst es nur noch eine schwache Reaktion bei Rückübertragung auf den Menschen aus (Vaccine, Impfung) und behält diese Eigenschaft konstant bei (Virus fixe). Wahrscheinlich verdanken die als besondere Krankheiten beschriebenen, leichteren Verlaufsformen der Pocken, *Alastrim*, *Samoapocken* u. a., entsprechenden biologischen Variationen des Virus ihre Entstehung.

Die *Varicellen* sind spontan nur von Mensch zu Mensch übertragbar; Übertragung auf Tiere ist bisher nur bei Affen gelungen.

Die *Inkubation* beträgt nach GLANZMANN ziemlich regelmäßig 14 Tage. Bei künstlicher Inokulation von Bläscheninhalt auf Empfängliche verkürzt sie sich, entsprechend den bei Masern und Variolois gemachten Erfahrungen über verkürzte Inkubationszeiten.

Über die *Verbreitung* des Virus *im Blute* ist nichts bekannt, im Bläscheninhalt ist es durch Übertragung nachgewiesen. Die Kontagiosität scheint sich bis zum Abfallen der Borken zu halten. — Die Allgemeinsymptome der Infektion sind meist nur leicht.

Als *Organmanifestation* kommen auch encephalitische Erscheinungen vor.

Die *Empfänglichkeit* ist weitverbreitet. Die *Krankheitsimmunität* scheint, wie bei Masern und Pocken, zuverlässig zu sein. — Der Verlauf des Exanthems in Schüben läßt daran denken, daß vielleicht auch die Generalisation des Virus schubweise bzw. periodisch wiederholt wird. Diese Schübe können durch interkurrente Erkrankungen, z. B. Bronchopneumonien, Enteritiden, unterbrochen werden, um nach Ablauf derselben wieder neu zu erscheinen.

Das *Virus* ist noch nicht isoliert worden. Seine Erforschung ist durch die Schwierigkeit der Übertragung auf Tiere erschwert. Auf Grund von Beobachtung klinisch-symptomatologischer Übergangsformen zwischen Pocken und Windpocken und auf Grund epidemiologischer Erfahrungen über das gleichzeitige Auftreten beider Krankheiten wird von manchen Autoren eine nahe Verwandtschaft der beiden Vira angenommen. Die Immunität beider Infektionskrankheiten ist jedoch sicher nicht wechselseitig. Die Klärung der schwierigen und umstrittenen Frage wird wohl erst bei besserer Kenntnis der Biologie der Vira überhaupt möglich sein.

Nur wenig klarer als die Frage des Zusammenhangs von Pocken und Windpocken ist diejenige nach den Beziehungen von Varicellen und **Herpes zoster**. Daß dieser eine Infektionskrankheit ist, kann wohl kaum verneint werden, wenn er auch als symptomatischer Herpes zoster bei traumatischer Schädigung von Spinalganglien, Vergiftungen usw. auftreten kann; er geht aber meist mit deutlichen Allgemeinsymptomen der Infektion einher. Infolge Ansteckung an Erwachsenen, die an Gürtelrose leiden, können Kinder Varicellen bekommen; auch das Umgekehrte, sowie gleichzeitiges Auftreten beider Erkrankungen beim gleichen Individuum sind beobachtet worden. Von einer völligen Identität des Virus darf aber wohl nicht gesprochen werden; eher wird es sich um Veränderungen desselben, wie sie vom Variolavirus bekannt sind, handeln. Durch einen weiteren Gesichtspunkt werden Beziehungen des Zostervirus in noch anderer Richtung beleuchtet: von manchen Autoren wird der Herpes zoster als Poliomyelitis posterior der Poliomyelitis anterior gegenübergestellt, da er, ähnlich dieser, isolierte entzündliche Veränderungen im Wurzelgebiet, und zwar im Spinalganglion als dem Ursprungsort des peripheren sensiblen Neurons, macht; er kann auch sensible Dauerlähmungen hinterlassen, so, wie die Poliomyelitis anterior, motorische. Ein epidemiologischer Zusammenhang besteht nicht. Unabhängig von anderen Infektionskrankheiten kann der Zoster auch epidemisch auftreten.

Einmaliges Überstehen des Zoster macht in der Regel, aber nicht immer, immun. Varicellen und Zoster verleihen keine zuverlässige wechselseitige Krankheitsimmunität.

Über das *Virus* des Herpes zoster ist nichts bekannt; von manchen wird angenommen, daß der Zoster von mehreren Virusarten, darunter dem Varicellenvirus, hervorgerufen werden kann.

Schon die bisherigen Krankheiten zeigten in der Erregerfrage vielfache Verflechtungen der dermato-neurotopen Vira untereinander, die mit unseren bisherigen Ansichten über die Spezifität der Infektionsstoffe

nur noch schwer in Einklang zu bringen sind. Für den **Herpes simplex** bzw. für das Verständnis seiner Pathogenese reichen unsere Kenntnisse heute noch nicht aus. Die klinischen und experimentellen Eigenschaften desselben bringen ihn allen anderen Infektionen gegenüber in eine Sonderstellung und stellen uns vor die größten Rätsel. Während beim Zoster der Virusnachweis bisher noch nicht mit Sicherheit gelungen ist, ist in den Bläschen des Herpes simplex stets ein übertragbares Virus nachzuweisen, gleichgültig ob es sich um einen idiopathischen (Febris herpetica) oder symptomatischen Herpes handelt. Trotzdem ist der Herpes simplex meist keine Infektionskrankheit für sich, sondern nur ein Symptom. Seine häufigste Lokalisation sind die Lippen. Im folgenden seien die wichtigsten klinischen und experimentellen Feststellungen über den Herpes simplex kurz nebeneinandergestellt.

Klinisch ist folgendes gesichert:

1. Der Herpes simplex kann als eigene Infektionskrankheit mit den Allgemeinerscheinungen der Infektion meist nur leichten Grades, sporadisch und epidemisch auftreten (Febris herpetica). Stärkere Epidemien sind allerdings seit 1882/83 nicht mehr beschrieben worden.

2. Der Herpes simplex tritt heute vorwiegend als Symptom bestimmter Infektionskrankheiten auf. Sein Vorkommen, damit seine Verwertbarkeit als Allgemeinsymptom, zeigt folgende Tabelle:

Vorkommen des Herpes labialis bei Infektionskrankheiten.

Sehr oft und besonders stark	Oft	Selten	Fast nie
Pneumonie	Angina	Polyarthrit. rheum.	Typhus
Meningitis epid.	Erysipel	acuta	Bang
Coliinfektionen	Grippe	Scharlach	Keuchhusten
(Sepsis und Pyelitis)	Paratyphus abd.	Diphtherie	Psittakose
Malaria tert. u. quart.	Enteritis	Ruhr	Masern
	WEILSCHE Kr.	Fleckfieber	Varicellen
	Recurrens	Wolhynisches Fieber	
	Sodoku	Miliartuberkulose	
	Stomatitis epid.	Malaria tropica	
		Trichinose	
		Poliomyelitis ant.	
		(spricht eher dagegen)	
		Encephalitis	

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Herpes simplex häufig und stark bei den plötzlich, besonders den mit Schüttelfrösten einsetzenden Krankheiten, seltener und schwächer bei den Infektionskrankheiten mit langsamem Fieberanstieg auftritt.

3. Damit steht wohl auch die klinische Beobachtung mancher, besonders älterer Autoren in Zusammenhang, daß das Auftreten des Herpes simplex z. B. bei der Pneumonie ein Hinweis auf eine gute Prognose sei, vielleicht auch die Behauptung (O. NÄEGELI), daß die Malariatherapie beim Luiker nur dann gut wirke, wenn mit den Anfällen Herpes simplex auftrete. Dieser ist hierbei wohl nur Ausdruck einer heftigen Reaktion des Organismus, wie er auch bei den heftig einsetzenden Infektionskrankheiten besonders häufig ist.

4. Der Herpes simplex tritt unabhängig von Infektionskrankheiten, ähnlich dem Herpes zoster, auch bei Intoxikationen, Verbrennungen, besonders durch Sonnenbestrahlung, sowie als Herpes menstrualis auf. Er ist dann meist eine ganz lokale Erscheinung (lokale Infektion?), kann auch eine solche begleiten (Herpes genitalis bei Gonorrhöe).

5. Spontane Kontaktübertragung von Herpes labialis ist bei Menschen noch nie beobachtet worden.

6. Der Herpes simplex hinterläßt keine Immunität, sondern rezidiert häufig, so daß man geradezu von „konstitutionellen Herpetikern“ spricht. Spontane Wiedererkrankungen treten fast immer in der gleichen Gegend, wenn auch nicht am selben Ort, so besonders an den Lippen, in Erscheinung (Gesetz der Ortsgebundenheit von O. NAEGELI).

Die *experimentellen* Forschungen über den Herpes simplex haben folgendes gezeigt:

1. Das beim Menschen dermatotrope Herpesvirus ist beim Kaninchen bei Cornealimpfung ausgesprochen neurotrop (Herpes-Encephalitis beim Kaninchen).

2. Nahe Verwandtschaft, vielleicht Identität mit dem Virus der Encephalitis epidemica ist wahrscheinlich (DOERR und VÖCHTING).

3. Auch eine nahe Verwandtschaft mit dem bei manchen Fällen von Stomatitis aphthosa vorkommenden Virus ist wahrscheinlich (v. GARA und HERTZ u. a.).

4. Die Verbreitung des Herpesvirus im Wirtsorganismus beim Tierversuch findet hauptsächlich durch die Nervenbahnen statt („Infektionsschiene“, DOERR [4]). Darin gleicht das Herpesvirus demjenigen der Lyssa und Poliomyelitis, aber auch unbelebten Stoffen wie dem Tetanustoxin, manchen Farbstoffen.

5. Es ist bewiesen, daß Herpes simplex auch ohne exogene Infektion auftreten kann. DOERR [3] spricht vom „Beginn einer neuen Infektkette“. Manche erklären dies dadurch, daß es dann schon vorher in latentem Zustand vorhanden gewesen sei. DOERR neigt zur Ablehnung dieser Auffassung und folgert daraus und aus anderen Gründen, daß es sich beim Herpesvirus nicht um einen belebten, sondern einen unbelebten Infektionsstoff handeln müsse, da man sonst gezwungen sei, eine Urzeugung anzunehmen. Auch O. NAEGELI neigt dazu, im Herpes simplex „ein celluläres Produkt der Abwehrfunktion“ des Makroorganismus zu sehen.

Die vom Herpes simplex festgestellten Tatsachen stehen zu manchen bisherigen Grundanschauungen in Widerspruch, zur Spezifität der Infektionsstoffe infolge der auf andere Infektionskrankheiten übergreifenden Beziehungen, zur Belebtheit der Infektionsstoffe infolge der angeführten Gründe zum Zweifel an derselben (DOERR und NAEGELI), und zu der Annahme, daß eine Infektionskrankheit durch Infektion mit *einem* Infektionsstoff entstände, infolge der Erfahrungen über den symptomatischen Herpes. Manche Autoren wollen den dadurch entstehenden Schwierigkeiten dadurch entgehen, daß sie den Herpes simplex trotz seiner Übertragbarkeit auf Tiere überhaupt nicht zu den Infektionskrankheiten rechnen. Übrigens handelt es sich auch beim symptomatischen Herpes oft um ein Zusammenwirken von Virus und Bakterien (vgl. S. 124/25).

Die besonders bei Kleinkindern auftretende **Stomatitis epidemica** ist auch eine Bläschenkrankheit. Sie greift öfters von der Mundschleimhaut als Dermatitis fibrinosa faciei (MORO) auf die Gesichtshaut über. Übertragungsversuche auf die Plantarfläche von Meerschweinchen fielen nur teilweise positiv aus; sie ergaben unregelmäßige immunisatorische Beziehungen zum Herpes simplex. Eine verwandtschaftliche Beziehung zu diesem dürfte sicher sein, jedoch handelt es sich nach dem ganzen klinischen Bilde wohl um eine echte Allgemeininfektion (Generalisation), wie vielleicht auch bei der Febris herpetica.

Ob diese Krankheit näher verwandt ist mit der gelegentlich vom Tier auf den Menschen übergehenden **Maul- und Klauenseuche**, Stomatitis aphthosa, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Diese verläuft meist leicht, manchmal aber auch mit schwereren Allgemeinsymptomen der

Infektion, Exanthenen und Beteiligung von Händen und Füßen. Eine Weiterübertragung von Mensch zu Mensch ist, wie bei vielen Zoonosen, bei ihr noch nie sicher gestellt worden, wodurch sie sich von der Stomatitis epidemica unterscheidet. Das Virus ist wohl bekannt und am Tier gut erforscht.

Damit ist die Reihe der Bläschen machenden Viruskrankheiten wahrscheinlich noch nicht erschöpft; doch ist die Forschung bisher noch nicht weiter gekommen. Für den *Pemphigus* (URBACH und WOLFRAM), ja auch für das *Erythema exsudativum multiforme*, beides Krankheiten, die in ihrem Verlauf akuten Infektionskrankheiten sehr ähnlich sein können, werden neuerdings Vira vermutet. Wenn diese Krankheiten auch nicht ansteckend sind, so würde dies noch nicht gegen ihre Virusgenese sprechen, da das gleiche auch vom Herpes simplex und der Stomatitis aphthosa beim Menschen bekannt ist.

β) Die Viruskrankheiten des Zentralnervensystems.

Wie betont, bestehen zwischen den Krankheiten der letzten und dieser Gruppe zahlreiche pathogenetische Beziehungen, da die Organotropie zum Zentralnervensystem auch bei den Exanthemkrankheiten nachweisbar ist und da die Vira vielfach in verwandtschaftlicher Verbindung stehen.

Gemeinsam scheint dieser Gruppe von Infektionskrankheiten das Zurücktreten einer echten Generalisation; vielmehr erfolgt die Ausbreitung des Virus in der Hauptsache auf dem Nervenwege. Damit weichen sie von dem pathogenetischen Typus der cyclischen Infektionskrankheiten ab und zeigen Beziehungen zur lokalen Infektion.

Zusammenhänge mit Tierseuchen sind für Lyssa (und Psittakose) sicher, für Encephalitis und Poliomyelitis nur sehr hypothetisch.

Das epidemiologische Verhalten der Poliomyelitis stellt sie zu den Zivilisationsseuchen (DE RUYTER), also zu den nur von Mensch zu Mensch übertragbaren Krankheiten, so daß die Annahme eines Zusammenhangs mit manchmal gleichzeitig beobachteten, mit Lähmungen einhergehenden Erkrankungen von Haustieren nicht genügend begründet erscheint. Auch ist die Übertragung ihres Virus auf solche Tiere nicht möglich. Ebenso ist der Zusammenhang von Encephalitis und Hundestaupe wohl abzulehnen, obwohl deren Vira vielleicht verwandt sind.

Die **Encephalitiden** sind pathogenetisch noch keineswegs geklärt. Ein direkter Zusammenhang der Encephalitis lethargica (ECONOMO) mit der Grippe muß abgelehnt werden, sie ist vielmehr klinisch und auch epidemiologisch eine selbständige Krankheit. Ähnliches gilt wohl auch für die parainfektösen Encephalitiden; als solche werden die nach manchen Infektionskrankheiten, besonders Masern, Varicellen und Vaccination, vor allem bei Kindern auftretenden Krankheiten zusammengefaßt. Die Annahme einer Identität der Vira aller dieser Encephalitisformen (KNAUER und JAENSCH) hat sich nicht durchsetzen können; dagegen ist eine nahe Verwandtschaft, vielleicht Identität des Herpesvirus mit demjenigen der Encephalitis lethargica wahrscheinlich (LEVADITI, DOERR und VÖCHTING). Über die Pathogenese der Encephalitis

kann nur folgendes gesagt werden: Die Inkubation scheint ziemlich regelmäßig 9—12 Tage zu betragen. Wahrscheinlich verbreitet sich das Virus auf dem Nervenwege. Die Krankheit führt wohl zu Immunität.

Die *Poliomyelitis anterior acuta* ist, ähnlich der *Meningitis epidemica*, eine neue und an Bösartigkeit rasch zunehmende Seuche; während sie vorher nur als vereinzelt auftretende Nervenkrankheit beschrieben war (HEINE), erkannte MEDIN 1887 anlässlich kleiner örtlicher Häufungen erst ihren epidemisch-kontagiösen Charakter. Seither nehmen die Epidemien an Häufigkeit und Umfang immer noch zu.

Die *Inkubation* wird mit 3—12 Tagen angegeben.

Das Virus kreist offenbar in nur geringer Menge und nur manchmal im Blut, es wird vielmehr meistens auf dem Nervenwege ins Gehirn geführt (Infektionsschiene), zum Teil auch auf dem Lymphwege. Entsprechend sind auch die Zeichen des *Generalisationsstadiums*, das klinisch dem Initial- oder präparalytischen Stadium entspricht, sehr wechselnd stark. Neben den Allgemeinerscheinungen der Infektion, unter denen eine Blutbildveränderung meist fehlt, können schon zu dieser Zeit unbestimmte Zeichen von seiten des Zentralnervensystems (Hyperästhesie, Schmerzen) sowie des vegetativen Nervensystems (Schwitzen, Durchfälle) vorhanden sein. Anatomisch sind aber in dieser Zeit nur mesodermale Reaktionen am Zentralnervensystem vorhanden (Liquorveränderung), deren klinischer Ausdruck der sehr wechselnde und meist nur geringe Meningismus ist.

Mit dem Beginn der Lähmungen, dem Tertiärstadium, verschwindet das Virus rasch aus dem Zentralnervensystem, kann sich aber im Nasenschleim bei manchen Individuen noch länger aufhalten. Meist dürfte aber die Kontagiosität zu diesem Zeitpunkt schon erloschen sein. Die *Organmanifestation* in den Vorderhornzellen scheint auf Ansiedlung des Virus selbst in denselben zu beruhen (Neurotropie).

Empfänglichkeit besteht wohl allgemein, doch wird wahrscheinlich durch leichte, unter dem Bild einer einfachen Erkältung verlaufende Erkrankungen von der Mehrzahl der Menschen eine „stille Feiung“ (v. PFAUNDLER) durchgemacht. — Die *Krankheitsimmunität* ist kräftig.

Das *Virus* ist nur auf Affen übertragbar und bietet in seinem kulturellen und biologischen Verhalten vielerlei Vergleichspunkte mit dem *Lyssa-Virus* (FLEXNER) und demjenigen der *Encephalitis epidemica* (GERBASI und GIUFFRÉ).

Welche Bedeutung die im Patientenblut nachweisbaren, virusneutralisierenden „Antikörper“ haben, ist noch nicht entschieden. Ihre Konzentration ist im Vergleich mit bactericiden Antikörpern jedenfalls nur sehr gering (ungefähr 1:5), so daß es zweifelhaft ist, ob sie diesen gleichzustellen sind.

Die *Lyssa* ist pathogenetisch gut durchforscht.

Die *Inkubation* ist sehr wechselnd, was damit zusammenhängen dürfte, daß das Virus sich entlang den Nervenbahnen mit sehr verschiedener Geschwindigkeit ausbreitet. Sie verhält sich also ähnlich der „Inkubation“ beim Tetanus (S. 56). Die „Latenz“ kann in seltenen Fällen über 1 Jahr dauern.

Ein echtes *Generalisationsstadium* fehlt wohl meist. Das Virus konnte im strömenden Blut nur sehr selten nachgewiesen werden.

Früh, schon vor Ausbruch der Krankheitserscheinungen, kommt es jedoch in den Speichel, und von mit Speichel benäßten frischen Bißwunden aus dringt es sehr schnell in den Körper ein.

Die pathogenetische Bedeutung der Viruswanderung auf dem Nervenwege geht daraus hervor, daß z. B. Injektion des Virus in den Vagus zuerst bulbäre Symptome macht, während Injektion in den Ischiadicus zuerst zu aufsteigender Lähmung von den hinteren Extremitäten aus führt. Ebenso ist auch beim Menschen die Verlaufsform, ob corticobulbär oder spinal, davon abhängig, ob der Biß im Gesicht oder an den Gliedmaßen erfolgte.

Histologisch kommt es zu entzündlichen Infiltrationen der Speicheldrüsen und der als Schienen benützten Nervenbahnen mit anschließender Degeneration. Besonders charakteristisch sind die entzündlichen Veränderungen im Gehirn, vor allem im Ammonshorn, wo sich die NEGRI-schen Körperchen finden.

Das *Virus* ist neuerdings in Gewebskulturen gezüchtet worden; es unterliegt bei Tierpassagen bestimmten Veränderungen in seinen biologischen Eigenschaften, so daß man verschiedene Virustypen angenommen hat. Auf einer solchen Veränderung beruht auch die Gewinnung des zur Impfung verwandten *Virus fixe* von PASTEUR.

Über die engen Beziehungen dieser Krankheitsgruppe zu den Krankheiten mit pneumotropem Virus (*Grippe* und *Psittakose*) siehe bei deren Besprechung auf S. 90 bzw. S. 94, ferner S. 123. Ihre Pathogenese, insbesondere die ihrer Organmanifestationen, schließt sie enger an die bakteriellen Infektionskrankheiten mit vorwiegendem Organmanifestationsstadium an (Zusammenwirken von Virus und Bakterien!).

γ) Die Viruskrankheiten mit obligatem Wirtswechsel.

Diese Gruppe von Viruskrankheiten ist, ähnlich wie *Febris recurrens*, die Rickettsien- und Protozoenkrankheiten, durch eine hoch entwickelte Biozoönose, bestehend aus Virus—Mücke—Mensch, in ihrem Bestand gesichert. Die Tatsache, daß das Virus im Insekt stets eine gewisse Zeit (beim Gelbfieber je nach Außentemperatur 4—18, bei Dengue 11—12, bei Pappataciefieber etwa 8 Tage) benötigt, um von diesen wieder in infektionstüchtigem Zustand ausgeschieden werden zu können, könnte als Hinweis auf einen Entwicklungscyclus gedeutet werden; doch kann dies auch nur durch die Zeitdauer erklärlich sein, die das Virus zu seiner Vermehrung und seiner Wanderung zu den Speicheldrüsen des Insekts benötigt.

Eine enge pathogenetische Beziehung zu den Exanthemkrankheiten besteht bei dieser Gruppe durch das kurzdauernde *Generalisationsstadium*, das bereits am 3. Krankheitstage zu Ende ist.

In ihrer *Organotropie* unterscheiden sich diese Krankheiten von den anderen Viruskrankheiten durch den Mangel einer ausgesprochenen Dermato-Neurotropie. Die Dengue hat allerdings noch Beziehungen zu den Exanthemkrankheiten, wenn sie auch außerdem Muskeln und Gelenke befällt. Das Gelbfieber ist dagegen durchaus „pantrop“.

Gelbfieber hinterläßt eine sehr dauerhafte *Krankheitsimmunität*, während dies für Dengue und Pappataciefieber offenbar nicht gilt. Im Kindesalter scheint für Dengue eine erhöhte Resistenz zu bestehen, für Gelbfieber jedoch nicht.

Die *Dengue* hat eine *Inkubation* von 6—8 Tagen.

Meist kommt es zu einem Vorfieber von 1—2 Tagen, auf das, wie bei den Masern, ein fieberfreies Intervall folgt. Erst dann kommt unter erneutem Fieberanstieg das Exanthem zum Vorschein. Am Blut des Denguekranken kann sich bereits 2—3 Tage nach Fieberbeginn die Mücke nicht mehr infizieren, so daß also wohl mit Ausbruch des Exanthems das *Generalisationsstadium* beendet ist.

Die *histologische* Untersuchung ergab degenerative Veränderungen an den parenchymatösen Organen, so daß sowohl in dieser Hinsicht als auch klinisch und durch den gleichen Überträger (*Aedes aegypti*) enge Beziehungen zum Gelbfieber gegeben sind.

Die *Immunität* ist wenig dauerhaft.

Das *Gelbfieber* hat eine 3—6tägige *Inkubation*. Man unterscheidet bei ihm eine „Periode der Infektion“, die der *Generalisation* entspricht, 2—3 Tage dauert und mit sehr starken Allgemeinsymptomen der Infektion einhergeht, von einer „Periode der Organschädigung“, die nach erneutem Fieberanstieg zu Ikterus, Albumin- und Anurie, Blutungen usw. führt. Das Virus kreist bis zum 3. Tage im Blut und ist dann, auch in den Organen, nicht mehr nachweisbar. Die *Histologie* ergibt schwere degenerative Prozesse in den großen drüsigen Organen, am Gehirn nichts Charakteristisches.

Die *Immunität* ist praktisch lebenslänglich.

Ähnlich der Pocken vaccine ist in den letzten Jahren auch die Gewinnung eines durch Tierpassage veränderlichen *Virus* gelungen, das zur Impfung verwandt werden kann und Immunität verleihen soll.

Das *Pappataciefieber* hat eine *Inkubation* von 3—6 Tagen. Nach kurzem fieberhaftem Stadium mit ziemlich starken Allgemeinerscheinungen folgt eine lange Rekonvaleszenz. Das Virus kreist nur am 1. und 2. Krankheitstage im Blut (*Generalisation*). Eine typische Organschädigung, auch ein Exanthem, kommt nicht vor. Die *Krankheitsimmunität* ist offenbar nicht lebenslänglich, aber doch lang anhaltend.

Während als sicher gelten kann, daß das *Virus* zu den ultraviolethen Vira gehört (DOERR), ist sein Aufenthalt und Entwicklungsgang außerhalb des Menschen nicht ganz geklärt (große Haustiere als Reservoir?, Vererbung in der Mücke von Generation zu Generation?). Es ist auch die Frage, ob sich das Virus nicht doch ähnlich den Verhältnissen bei den Protozoenkrankheiten lange im menschlichen Körper aufhalten kann.

2. Die Sepsis.

a) Die Symbiosestörung bei der Sepsis.

Sinn und Bedeutung der Infektionskrankheiten liegen, wie ausgeführt (S. 13), in der phylogenetisch bedingten gegenseitigen Anpassung des Menschen einer-, der verschiedenen Infektionsstoffe andererseits.

Wenden wir diesen Gesichtspunkt auf die Sepsis an, so ergibt sich folgendes:

Bei allen Infektionsprozessen strebt das Symbioseverhältnis von Wirt und Keim letzten Endes einem Gleichgewichtszustand zwischen dem Genus Mensch als Wirt und dem Genus des Keims als Gast zu. Beiden Symbionten sind gewisse biologische Möglichkeiten gegeben, um im Verlauf der Phylogenese diesen Gleichgewichtszustand zu erreichen, und diese Möglichkeiten werden nach dem biogenetischen Grundgesetz im Kleinen in ähnlicher Weise während des Individualdaseins, d. h. der Ontogenese, wiederholt: Der wichtigste Weg zur Herstellung des Gleichgewichts ist bei der Gruppe der nur von Mensch zu Mensch übergehenden Infektionen verwirklicht: das Genus Mensch gewinnt allmählich die Fähigkeit, die Symbiose zu lokalisieren und unschädlich zu machen, eine Fähigkeit, die mit dem stammesgeschichtlichen Alter der Symbiose mit der betreffenden Keimfamilie immer mehr zunimmt und auf dem Erwerb einer angeborenen bzw. im Individualdasein einer erworbenen Immunität beruht; umgekehrt gewinnt das Genus Keim die Fähigkeit zu immer mehr lokalisierter und harmloserer Symbiose. Daneben finden sich noch zwei andere Möglichkeiten zur Erreichung eines Gleichgewichtszustandes verwirklicht: in einer Anzahl von Fällen kommt es durch Entwicklung einer festgefügtten Biozönose zur Sicherung des Artbestandes beider Symbionten, unter Beibehaltung der Körperfremdheit des Infektionsstoffs gegenüber dem Menschen. Die Zoonosen endlich sind nur gelegentliche und für die Arterhaltung der Symbionten meist weniger wichtige Ereignisse von Symbiosestörungen.

Diesen Anpassungsvorgängen an den Wirt bzw. diesen unter Verzicht auf Anpassung gewonnenen anderen Möglichkeiten der Arterhaltung gegenüber bedeutet der Ausgang der Symbiose in Sepsis eine Entgleisung derselben, meist ohne die Möglichkeit einer Wiederherstellung eines Gleichgewichts. So betrachtet, ist die Sepsis stets eine aus dem Rahmen der Artentwicklung herausfallende individuelle Abweichung von dem sonst sich gesetzmäßig entwickelnden Gleichgewichtszustand zwischen Wirts- und Keimart.

Diese negative phylogenetische Bedeutung der Sepsis wird dadurch beleuchtet, daß bei allen anderen, besonders den cyclischen Infektionskrankheiten bei noch so hoher Letalität der überlebende Teil der befallenen Menschen als Folge der Infektionskrankheit einen Gewinn zu buchen hat, der darin besteht, daß er nunmehr eine Krankheitsimmunität erworben hat, die die Herstellung eines Gleichgewichts zwischen beiden Symbionten ermöglicht. Die Sepsis dagegen endet überhaupt schon in den allermeisten Fällen tödlich, führt also überhaupt nicht wieder zum biologischen Gleichgewicht von Wirt und Keim. Und in den wenigen, zur Heilung kommenden Fällen hinterläßt sie keine das Gleichgewicht irgendwie beeinflussende Veränderung bei den betroffenen Individuen, die sich für die Erhaltung der Art beider Symbionten positiv auswirken könnte. Die Sepsis führt nicht von Empfänglichkeit zu Unempfänglichkeit, sondern sie ist, wie gesagt, stets eine phylogenetische Entgleisung.

b) Die Sepsis als Spezialfall der Allgemeininfektion.

Unter Allgemeininfektion ist nach der auf S. 9 gegebenen Begriffsbestimmung nur ein solcher Zustand zu verstehen, bei dem der Mikrosymbiont auf dem Blutwege durch den ganzen Wirtsorganismus verbreitet wird. Dieser Zustand der Allgemeininfektion wird bei den cyclischen Infektionskrankheiten als ein obligates Durchgangsstadium durchlaufen, wie im einzelnen die Besprechung derselben bewies. Dabei unterliegt die Allgemeininfektion, vor allem ihre Beendigung, einer biologischen Gesetzmäßigkeit, die mit der Bedeutung der cyclischen Infektionskrankheiten für den Menschen, der Überführung vom Zustand der Empfänglichkeit zu dem der Unempfänglichkeit, in innigem Zusammenhang steht.

In grundsätzlichem Gegensatz zur cyclischen Infektionskrankheit steht die Sepsis als eine zweite Form der Allgemeininfektion. Die biologische Gesetzmäßigkeit der cyclischen Allgemeininfektionen trifft auf sie nicht zu, und eben durch den Mangel einer solchen überhaupt ist sie gekennzeichnet. Die Begriffe der Inkubation, Stadienlehre und Krankheitsimmunität sind auf sie nicht anwendbar, ja es kann nicht einmal von Übertragbarkeit der Krankheit gesprochen werden, sondern höchstens von Übertragbarkeit der Infektion bzw. des Keims. Eine solche aber hat für die Pathogenese der Krankheit nur die Bedeutung einer zwar unerläßlichen, aber keineswegs ausschlaggebenden Voraussetzung, und es läßt sich daher darüber streiten, ob es überhaupt berechtigt ist, die Sepsis, wie üblich, als „Infektionskrankheit“ zu bezeichnen. Der Streit über die Begriffsbestimmung der „Blutvergiftung“ ist auch heute noch nicht abgeschlossen. Noch immer stehen sich dabei die verschiedenen Anschauungen gegenüber.

Aus der räumlichen Anordnung der Symbiose, d. h. der Lokalisation des Gasts im Wirt, wurde hier der grundlegende Unterschied zwischen lokaler und Allgemeininfektion abgeleitet (S. 49). Die in den vorausgegangenen Abschnitten besprochenen Fälle, lokale Infektion und cyclische Allgemeininfektion, schließen im Prinzip einander aus, da die Symbiose aus phylogenetischen Gründen nur entweder den einen oder den anderen Weg einschlagen kann. Nicht so bei der Sepsis! Legt man auch bei ihr die räumliche Anordnung der Symbiose als pathogenetisches Prinzip der Betrachtung zugrunde, so kommt man zu folgender Abgrenzung des Begriffs Sepsis: „Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat (Lokalinfektion), von dem aus konstant oder periodisch Bakterien in den Kreislauf gelangen (Allgemeininfektion), derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“

Das ist die klassische *Definition der Sepsis* von SCHOTTMÜLLER, dessen grundlegenden Forschungen die Aufdeckung der Pathogenese der Sepsis zu verdanken ist, und der mit dieser, von der Pathogenese ausgehenden Definition dem teils rein experimentell-bakteriologischen und teils rein klinisch-symptomatologischen Denken seiner Zeit vorauseilte und richtungweisend wurde für eine neue Infektionslehre. Denn

durch diese Definition hat er als erster die Synthese beider Anschauungsarten vollzogen und ausgesprochen,

1. daß für das Verständnis der Infektionskrankheiten vor allem die Pathogenese derselben im Menschen herangezogen werden muß;

2. daß aber nicht die nur ätiologische Betrachtung, d. h. die Spezifität des Krankheitserregers, den Krankheitsvorgang zu erklären vermag; und weiter

3. daß es auch nicht genügt, nur nach der klinischen Symptomatologie, ohne gründliche Erforschung der Pathogenese, Krankheitsbilder voneinander zu trennen oder miteinander zusammenzufassen. Derartiges wurde bei der Sepsis immer wieder versucht und führte zu der Anhäufung unklarer und nicht gegeneinander abgrenzbarer angeblicher Krankheitseinheiten, wie Pyämie, Septhämie, Septikopyämie, bakterielle und toxische Allgemeininfektion usw. (vgl. auch S. 9). Solange die Vielheit dieser Begriffe nicht der pathogenetischen Einheit des Sepsisbegriffs untergeordnet wird, wird eine klare Abgrenzung nicht möglich sein. Auch heute noch wird von vielen Autoren an solchen Unterscheidungen festgehalten, während andererseits auch wieder der Sepsisbegriff in einer Weise verallgemeinert wurde, wie sie nur die klaren pathogenetischen Prinzipien von SCHOTTMÜLLER wieder verwischen kann (LIEBERMEISTER). SCHOTTMÜLLER und BINGOLD haben die pathogenetischen Prinzipien der Sepsis klar dargestellt. Es sei hier darauf verwiesen. Dasselbe pathogenetische Prinzip, von diesen Autoren nur auf die Sepsis angewandt, liegt der ganzen vorliegenden Darstellung der Infektionslehre, erweitert um die Schlußfolgerungen aus der neueren allgemeinen Biologie, zugrunde.

SCHOTTMÜLLER hat vor allem bewiesen, daß *eine Keimvermehrung im strömenden Blut in nennenswertem Ausmaß nicht vorkommt*. Daher muß die Bakteriämie bei der Sepsis stets von irgendeinem Herd, dem Sepsisherd, aus unterhalten werden.

Die *Entstehung der Sepsis* ist also folgendermaßen: An irgendeiner Stelle kommt es zum Eindringen der Keime in den Wirt (Eintrittspforte), und von hier aus bekommen diese Verbindung zur Blutbahn. Entweder kann nun diese Verbindung von Anfang an zu einem Dauerzustand werden, oder aber es bleibt zunächst bei einer vorübergehenden Bakteriämie, kommt aber irgendwo, entfernt von der Eintrittspforte, zur Neuansiedlung in der Form eines neuen lokalen Infektionsprozesses, und nun wird von diesem aus eine Verbindung mit der Blutbahn hergestellt. Im ersten Falle ist die Eintrittspforte zugleich der Sepsisherd, im zweiten Fall sind beide getrennt. Nun erfolgt konstante oder periodische Einschwemmung von Keimen ins Blut, und damit ist Sepsis eingetreten. Sie hört nicht eher auf, als bis die Verbindung des Sepsisherdes mit der Blutbahn unterbrochen ist.

Alle Krankheitszustände, die diesen Bedingungen nicht genügen, dürfen auch nicht zur Sepsis gezählt werden, selbst wenn das klinische Bild demjenigen der Sepsis gleicht. Dieses ist bei der Sepsis sehr wechselnd und neben den verschiedenen septischen Fiebertypen im wesentlichen durch die sekundären Folgen bestimmt: eitrige Metastasen,

verschiedene Organerscheinungen, wie Meningitis usw., Exantheme, Kreislaufstörung und Zusammenbruch verschiedener anderer, oft lebenswichtiger Funktionen des Körpers. Auch die Frage nach der Art des Sepsiserregers hat für die Feststellung der Krankheit „Sepsis“ keinerlei Bedeutung, sondern nur der Befund irgendwelcher Bakterien im strömenden Blut überhaupt.

Der pathogenetische Vorgang bei der Sepsis ist also etwas mehr Zufälliges; er kann in der verschiedensten Art ablaufen und entbehrt einer Gesetzmäßigkeit bzw. einer klinischen Normierung. Er ist stark von grobmechanischen Verhältnissen abhängig, beruht jedenfalls auf viel größeren Störungen und Voraussetzungen, als es die Pathogenese einer cyclischen Infektionskrankheit tut.

Dies zeigt sich auch in folgendem: Der Vorgang der Sepsis kann mit den grobmechanischen Mitteln des Experiments durch wiederholte intravenöse Injektion großer Bakterienmengen reproduziert werden, was für den viel verwickelteren biologischen Vorgang einer cyclischen Infektionskrankheit nicht zutrifft.

c) Die Pathogenese der Sepsis.

Die pathogenetischen *Haupteigenschaften* der Sepsis sind folgende: Die *Eintrittspforte* des Keims kann unmittelbar als Sepsisherd dienen, wenn hier eine Ansiedlung stattgefunden hat und eine Verbindung mit der Blutbahn entstanden ist. Es kann aber auch von der Eintrittspforte aus durch eine der häufigen, an sich belanglosen Bakteriämien, wie sie lokale Infektionsprozesse begleiten können (S. 52), zu einer Verschleppung von Keimen sowie zu ihrer Neuansiedlung an anderem Ort kommen; wenn nun dieser Verbindung zur Blutbahn erhält, so wird dann erst er zum Sepsisherd. Der Zeitraum zwischen Eintritt der Infektion und Beginn der septischen Erkrankung unterliegt größten Schwankungen und kann nicht als Inkubation im echten Sinn des Wortes bezeichnet werden.

Nach der Art der Verbindung des Herdes mit der Blutbahn sind die vier wichtigsten *Entstehungsarten* der Sepsis, wie die Erfahrung zeigt, folgende:

1. die thrombophlebitische, von einem Sepsisherd in einer Vene ausgehend, meist kenntlich an größerem Keimgehalt des Blutes (20 und mehr Keime im Kubikzentimeter) und Schüttelfrösten;

2. die lymphangitische, von Lymphgefäßen aus auf dem Umweg über den Ductus thoracicus, mit meist nur spärlichem Keimgehalt des Blutes (1—5 Keime im Kubikzentimeter) und Fieber vom Typ einer Continua;

3. die endokarditische, bei Ansiedlung von Keimen an den Herzklappen gelegentlich einer an sich belanglosen Bakteriämie von der Eintrittspforte aus, meist kenntlich an reichlichem Keimgehalt des Blutes, wie bei 1., aber gewöhnlich ohne Schüttelfröste;

4. die von den großen serösen Höhlen ausgehende Sepsis durch Aufnahme von Keimen aus diesen in die Lymphspalten der serösen Häute mit gewöhnlich geringem Keimgehalt des Blutes, wie bei 2., und ganz unregelmäßigem Fieberverlauf.

Diese 4 Arten können sich gegenseitig kombinieren, geben jedenfalls nur ungefähr Verlaufstypen wieder, ohne irgendwie streng normiert zu sein.

Zur einwandfreien Diagnose der Sepsis gehört die *wiederholte Züchtung des Keims aus dem Blut*, die SCHOTTMÜLLER förmlich als führendes Symptom ansah, und zwar als das einzige gemeinsame Symptom bei all den vielgestaltigen klinischen Verlaufsarten der Sepsis. Im Unterschied von den cyclischen Infektionskrankheiten, wo das führende Symptom der tertiären Organmanifestation entspricht, ist hier also gewissermaßen gerade die „Generalisation“ das führende Symptom.

Je nach Sitz und Art des Sepsisherdes und der sekundären Ansiedlung des Keims entstehen nun im Verlauf einer Sepsis verschiedene Krankheitsbilder. Pathogenetisch liegt ihnen jedoch stets derselbe einheitliche Vorgang zugrunde. Es gehört nicht zur Aufgabe dieses Buches, im einzelnen auf die klinischen Bilder der Sepsis einzugehen. BINGOLD hat dies jüngst in monographischer Bearbeitung getan. Hier sei nur daran erinnert, daß man, je nach Sitz der Eintrittspforte, folgende wichtigste *klinische Formen der Sepsis* unterscheidet: Wundsepsis, puerperale, urogenitale, cholangitische, postangiöse, otogene u. a. Sepsis. Je nach der eitrigen oder nichteitrigen Beschaffenheit der septischen Metastasen kann man ferner eine pyämische von einer septicämischen Form unterscheiden.

Die bei manchen Sepsisformen, besonders der Staphylokokkensepsis, auftretenden *eitrigen Metastasen* stellen gewissermaßen den Versuch des Wirts dar, die ins Blut eingedrungenen Keime an ein Organ zu fixieren und dadurch aus dem Blute abzudrängen, d. h. also ein Tertiärstadium herbeizuführen. Dieser Versuch ist jedoch durch den Dauernachschub von Keimen aus dem Sepsisherd zum Scheitern verurteilt; da die Bakteriämie auf grob-mechanischem Wege, wie bei einer experimentellen Infektion, durch intravenöse Injektion großer Keimmengen, zustande kommt, sind so ungünstige Verhältnisse für den Wirt gegeben, daß er die Bakteriämie nicht, wie im Generalisationsstadium einer cyclischen Infektionskrankheit, beherrschen kann. Entsprechend den eitrigen Metastasen bei der Sepsis mit Eitererregern ist bei der Miliartuberkulose auch der *miliare Tuberkel* der Ausdruck eines Versuchs des Wirts, ein tertiäres Organmanifestationsstadium herzustellen.

Auch für die *septischen Exantheme* gilt dieser Vergleich: Exantheme treten sonst gegen Ende der Generalisation auf und sind der Ausdruck einer Keimfixation in der Unterhaut. Die septischen Exantheme versuchen dasselbe, aber der Versuch ist wegen des dauernden Keimnachschiebs zum Scheitern verurteilt.

Für das klinische Bild der Sepsis ist auch die *Art des Sepsiserregers* mitbestimmend, die jedoch, wie betont, für den pathogenetischen Vorgang der Sepsis keine größere Bedeutung hat. Im einzelnen wird noch unten darauf einzugehen sein. Hier ist zunächst nur wichtig, festzustellen, daß Sepsis nur durch Bakterien, nie durch Vira oder Protozoen, hervorgerufen wird, und weiter, daß diese sepsiserregenden Bakterien die Fähigkeit, Sepsis zu machen, in verschiedenem Grade besitzen (S. 79). Da

die Sepsis von einer Lokalinfection ausgeht, so werden es vor allem die schon primär nur zu lokaler Symbiose befähigten Keime sein, die zu Sepsis führen, unter ihnen auch diejenigen, die als normale Symbionten im Körper sonst eine ausgeglichene Symbiose führen: Vertreter der Staphylokokken, der Streptokokken, das *Bacterium coli commune*. Ja, in seltenen Fällen findet man als Sepsiserreger auch Keime, die sonst nur als ausgesprochene „Saprophyten“, also nicht als echte Symbionten, bekannt sind: *Bacterium pyocyaneum*, Keime aus der Gruppe der sog. gelben Farbstoffbildner u. a. Schließlich finden wir aber auch unter den Sepsiserregern einige Bakterien, die beim primär empfänglichen, also noch nicht durchimmunisierten Menschen zu cyclischer Infektionskrankheit führen; als Sepsiserreger treten sie aber nur dann auf, wenn der Wirt bereits die betreffende cyclische Infektionskrankheit überstanden und dadurch gelernt hat, sie wie lokale Symbionten zu behandeln, d. h. wenn er bereits durchimmunisiert ist. Das gilt für die Typhus-, Tuberkel- und einige andere Bacillen, worauf im einzelnen bei der Besprechung der betreffenden cyclischen Infektionskrankheiten schon hingewiesen wurde (s. besonders S. 97).

d) Die Abhängigkeit des Verlaufs vom Symbioseverhältnis des Wirts und der betreffenden Keimart.

Wie schon auf S. 79 ausgeführt, stellt die Sepsis als zweite Form der Allgemeininfektion einen Grundtypus der Symbiosestörung für sich dar, so wie es entsprechend die lokale Infektion und die cyclische Allgemeininfektion tun. Und wie es auch in der Definition der Sepsis nach SCHOTTMÜLLER ausgedrückt ist, setzt sich die Sepsis aus einem Lokal- und einem Allgemeininfektionsprozeß zusammen. Das klinische Bild der Lokalinfection ist aber vorwiegend vom Sitz derselben abhängig, das der Allgemeininfektion von der Empfänglichkeit des Wirts gegenüber dem betreffenden Keim bzw. von der Infektiosität des Keims gegenüber dem betreffenden Wirt. So wird nun auch der Verlauf einer Sepsis noch durch diese Faktoren beeinflusst, wenn auch der pathogenetische Grundtypus stets derselbe ist, und wenn auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Sepsisformen klinisch von geringerer Bedeutung sind als die Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern der anderen Grundtypen der Symbiosestörung, d. h. den einzelnen typischen Infektionskrankheiten. — Vom Gesichtspunkt der Entwicklungslehre aus würde das heißen: für den Verlauf der Sepsis kommt es gewissermaßen darauf an, in welchem Augenblick der phylo- und der ontogenetischen Entwicklung des Symbioseverhältnisses die septische Störung einsetzt.

1. Der *Einfluß der Lokalisation des Sepsisherdes*, d. h. des Lokalinfectionsanteils bei der Sepsis, kommt dadurch zustande, daß der Eintritts- und Ansiedlungsort bestimmter Keimarten typisch zu sein pflegt: so läßt z. B. der Befund von Staphylokokken im Blut gewöhnlich auf eine Wundsepsis, derjenige von Colibakterien auf eine Urogenitalsepsis usw. schließen. Auch die Art und Weise, wie die Verbindung zur Blutbahn hergestellt wird, pflegt bei den einzelnen Keimarten infolge

ihrer typischen Lokalisation meist typisch zu sein: z. B. bei Staphylokokken thrombophlebitisch, bei Streptokokken besonders häufig endokarditisch. Auf diese Art der Abhängigkeit des Sepsisverlaufs vom Symbioseverhältnis von Wirt und Keim soll hier nicht näher eingegangen werden, da das zu sehr in die Einzelheiten der Klinik der Sepsis führt.

2. *Der Verlauf der Allgemeininfektion bei der Sepsis wird beeinflusst durch die Reaktionslage des Wirts* auf den betreffenden Keim vor Einbruch desselben in die Blutbahn, d. h. durch seine *Empfänglichkeit*. Einerseits nun ist die Empfänglichkeit gegen einen bestimmten Keim von der art- und rasseeigenen angeborenen Resistenz des Menschen abhängig und ändert sich außerdem noch im Laufe des Individuallebens infolge der gesetzmäßigen Altersentwicklung. Andererseits hängt die Empfänglichkeit von der dazu im Laufe des Individuallebens hinzu-erworbenen Immunität des betreffenden Menschen ab, d. h. seiner „spezifischen“ Disposition, die zum Teil durch frühere Berührungen mit dem betreffenden Keim, zum Teil durch „unspezifische“ Faktoren der Ernährung, des Klimas usw. bedingt ist. Beide Eigenschaften zusammen decken sich mit dem, was von anderem Standpunkt aus als Infektiosität des Keims gegenüber dem betreffenden Menschen bezeichnet wird. Empfänglichkeit und Infektiosität bezeichnen ja im Grunde das gleiche, nämlich das Gleichgewichtsverhältnis von Wirt und Keim (S. 47). Wenn es auch letzten Endes für den Ausgang der Sepsis stets nur darauf ankommt, ob die eingetretene Verbindung des Sepsisherdes mit der Blutbahn beseitigt wird oder nicht, so wird der Verlauf der Allgemeininfektion doch durch das individuelle Verhältnis des Wirts zum Keim beeinflusst, d. h. er ist davon abhängig, ob es sich um einen Keim der Lokalinfektion handelt, oder einen solchen, der bei dem betreffenden Wirt zu hyperergischer Reaktion führt, oder einen, der beim Primärempfänglichen cyclische Infektionskrankheit hervorruft, gegen den er jedoch bereits tertiär immun ist.

Schon SCHOTTMÜLLER hat die Abhängigkeit des klinischen Bildes einer Sepsis vom Symbioseverhältnis des betreffenden Menschen zum betreffenden Keim beschrieben; er bezeichnete es als „Virulenzverhältnis“ und stellte dabei auch die „Abwehrfunktionen“ des Menschen in den Vordergrund.

a) Je nach der *arteigenen Entwicklung der angeborenen Wirtsfunktionen*, die zur Lokalisierung der Symbiose beitragen, gestaltet sich das Bild der Sepsis nach dem Einbruch der Keime in die Blutbahn schwerer oder leichter. Betrachten wir die Extreme dieses Schwankungsbereichs am Beispiel der Staphylokokkensepsis: 1. Ein gut durchimmunisierter Wirt, der in klinischer Wertung den Eindruck eines besonders gesunden und kräftigen Menschen macht und dessen Teilfunktionen bei der Symbiosestörung besonders gut ausgebildet sind, wird bei gleichem Keim und gleichem Sitz des Sepsisherdes an einer besonders schweren Form der Sepsis erkranken. Die Bösartigkeit der Fälle von Wundsepsis gerade bei sonst kräftigen jüngeren Individuen ist ein nur zu gut bekanntes Beispiel dafür. 2. Das andere Extrem ist die Säuglingssepsis:

der Neugeborene ist in seiner Ontogenese vielen Keimarten gegenüber noch nicht so gereift wie der Erwachsene, wenn dies auch zum Teil schon in den ersten Lebensmonaten rasch nachgeholt wird. Er besitzt also noch nicht die Fähigkeit, die Eitererreger mit derselben Sicherheit wie im späteren Dasein als lokale Symbionten zu behandeln. Kommt es, besonders vom Nabel aus, zur Sepsis, so kann diese zunächst fast symptomlos verlaufen und sich erst durch die Organschädigung, besonders der Leber (Ikterus), bemerkbar machen, wobei man dann das Organ mit Keimen förmlich durchwuchert findet.

Es handelt sich also um ein Beispiel ontogenetisch bzw. endogen bedingter Dispositionsschwankung, wo bei gleichartiger Infektion ganz verschiedene Verläufe einer Sepsis zustande kommen.

b) *Die jeweilige Empfänglichkeit eines Individuums gegenüber einer bestimmten Keimart* ist zum Teil angeboren, zum Teil erst im Verlauf des Individuallebens erworben. Auch sie wirkt sich auf das klinische Bild der Sepsis aus; es kann dabei allgemein gesagt werden, daß dieses um so heftiger und akuter ist, je höher die Immunität des Wirts gegen den betreffenden Keim ist, um so blander und chronischer aber, je weniger volle Immunität besteht. Die Stufenleiter der Empfänglichkeitslage ist im wesentlichen durch die 3 Grade dargestellt: Empfänglichkeit (Normergie), Überempfindlichkeit (Hyperergie) bzw. Unterimmunität (Hypergie), Unempfindlichkeit (Immunität, Anergie) (vgl. S. 39). Da die tertiär erreichte Immunität gegenüber den Keimen der cyclischen Infektionskrankheiten, d. h. die Krankheitsimmunität, wie wir sie bisher bezeichnet haben, letzten Endes der angeborenen Immunität gegenüber den normalen Symbionten entspricht, indem beide Keimgruppen dann in dem betreffenden Wirtsindividuum „organfixiert“ sind, so wird der Verlauf der Sepsis im großen ganzen zwei verschiedene Typen aufweisen: α) die Sepsis, bei der gegen den Keim schon angeboren oder erst erworben sichere Organimmunität besteht; β) die Sepsis, bei der gegen den Keim nur eine Teilimmunität (Überempfindlichkeit oder Unterimmunität) besteht.

α) *Die Sepsis bei Organimmunität gegen den Keim:* Die heftigsten Verlaufsformen der Sepsis findet man gerade bei Angehörigen derjenigen Keimfamilien, die an den Menschen besonders gut angepaßt sind. Es sind das nahe Verwandte der normalen Symbionten, besonders die hämolysierenden Formen der Staphylokokken und Streptokokken. Auch die Colisepsis verläuft meist sehr stürmisch. Hierher gehören also vor allem die verschiedenen Formen der „chirurgischen Sepsis“, die „Blutvergiftungen“. Erinnerung sei auch an die fast immer bösartigen Verläufe bei Sepsis mit anderen Keimen der Lokalinfektion: Gasbrandbakterien, Gonokokken u. a.

Weiter sind gleichartig die Sepsisfälle mit solchen Keimen, die beim primär Empfänglichen cyclische Infektionskrankheiten hervorrufen. Wie auf S. 79, bzw. 142 ausgeführt, führen sie nur nach Durchimmunisierung des betreffenden Menschen, also im Tertiärstadium, zur Sepsis. So kann sich an einen typischen Typhus oder Paratyphus eine Sepsis mit den betreffenden Keimen anschließen, die allerdings nach anfänglich stürmi-

schem Verlauf oft spontan wieder aufhört. Stürmisch pflegt auch der Verlauf derjenigen Fälle von Miliartuberkulose zu sein, die im Tertiärstadium der Tuberkulose durch Einbruch eines käsigen Herdes in die Blutbahn zustande kommen, z. B. von in die Aorta durchgebrochenen verkästen Bronchialdrüsen aus; diese Fälle gehören allerdings, wie auf S. 115 beschrieben, zu den Seltenheiten (Ausschließungsverhältnis von Organ- und Miliartuberkulose).

Eine Ausnahme von der Regel, daß Bakterien der cyclischen Infektionskrankheiten nur beim Tertiärimmun zur Sepsis führen, scheint aufs erste die Miliartuberkulose zu sein, die vom Primärherd ausgeht. Sie gehört freilich auch zu den Seltenheiten (s. S. 113). Diese Ausnahme ist jedoch nur scheinbar; denn daß auch in diesen Fällen doch schon ein Tertiärstadium vorliegt, geht daraus hervor, daß der Gewebstuberkel ja schon der Ausdruck einer tertiären Immunität ist. Es kommt also hier ohne Ausbildung eines Überempfindlichkeitsstadiums gleich vom Primärherd aus zur tertiären Immunität. Offenbar wird unter dem Einfluß der im Blute kreisenden Tuberkelbacillen der klinische Ausdruck des Sekundärstadiums übersprungen.

Etwas anders liegen diejenigen seltenen Fälle, bei denen es mit Keimen zur Sepsis kommt, die überhaupt keine echten Symbionten sind: *Bacterium pyocyaneum*, gelbe Farbstoffbildner u. a. Der Mensch entwickelt ihnen gegenüber keinerlei Immunitätserscheinungen. Das klinische Bild dieser Sepsisformen ist daher meist gutartig (HÖRING [3]).

β) *Die Sepsis bei Teilimmunität gegen den Keim*: Ist die Immunität gegenüber dem Keim nur unvollständig entwickelt, so kommt es zu verschiedenen Eigenarten des klinischen Bildes im Verlauf einer Sepsis. Hier liegt das Hauptgebiet der „internistischen Sepsis“.

Eine solche unvollständige Immunität ist eine charakteristische Eigenschaft der wichtigsten unter den cyclischen Infektionskrankheiten mit überwiegender Organmanifestation. Zwar ist bei ihnen das Generalisationsstadium infolge eines raschen Erwerbs einer tertiären Immunität sehr abgekürzt, diese hält aber nicht lange vor, es kommt leicht zu Rückfällen in die Unterimmunität bzw. Überempfindlichkeit. Wie ausgeführt, ist für sie höchstwahrscheinlich eine hyperergische Reaktionslage des Wirts schon vor Beginn der Erkrankung Voraussetzung. Die Infektionsstoffe dieser Infektionskrankheit stehen normalen Symbionten des Menschen besonders nahe: es sind vor allem *Pneumokokken* und *Meningokokken*. Oft führen auch die Infektionsstoffe selbst im Menschen eine harmlose Symbiose.

Kommt es nun zu einer Gleichgewichtsstörung mit ihnen, so hat der Wirt gewissermaßen die Wahl: ist eine Überempfindlichkeit vorhanden, so wird er mit dem typischen Ablauf der cyclischen Infektionskrankheit reagieren, ist er jedoch schon etwas höher immun, so kann er sie wie lokale Symbionten behandeln, d. h. wie die typischen Eitererreger, die ihnen nahe verwandt sind; es kommt, wenn eine Verbindung mit der Blutbahn hergestellt wird, zu echter Sepsis. Die beiden Möglichkeiten liegen gewissermaßen sehr nahe beieinander, so daß ein und derselbe Wirt unter Umständen eine Zeitlang zwischen ihnen schwanken kann, oder daß es dazu kommt, daß sie einander in kurzem Abstand folgen. So ereignet es sich nicht allzuseiten, daß unmittelbar aus der Lobärpneumonie eine Pneumokokkensepsis hervorgeht, die meist einen

sehr malignen Verlauf nimmt, da sie ja in die Zeit einer eben erst neu erworbenen tertiären Immunität des Wirts hineintrifft. Man kann dabei den Eindruck gewinnen, daß die septische Allgemeininfektion unmittelbar aus dem Generalisationsstadium der als cyclische Infektionskrankheit begonnenen Krankheit hervorgeht. Die Organmanifestation der cyclischen Infektionskrankheit, d. h. also der infiltrierte Lungenlappen, gewinnt dann die Bedeutung des Sepsisherdes.

Ähnliche, aber doch wieder etwas andere Verhältnisse zeigt die Meningokokkeninfektion. Hier nimmt gewöhnlich entweder die cyclische Infektionskrankheit ihren regelrechten Verlauf durch alle Stadien hindurch, wie man ihn aus dem typischen Ablauf der epidemischen Meningitis kennt, oder aber wird der Infektionsstoff von vornherein als lokaler Symbiont behandelt, d. h. es ist von vornherein eine tertiäre Immunität vorhanden. Kommt es dann aber zu einer Verbindung mit der Blutbahn, dann entsteht das Bild der Meningokokkensepsis, das nur in seltenen Fällen zu einer Meningitis führt. Der initiale Schüttelfrost bei Lobärpneumonie und epidemischer Meningitis ist für die cyclische und die septische Allgemeininfektion gleich, und erst nach ihm entscheidet der Wirt darüber, ob er den Infektionsstoff beherrscht und auf ein Organ abdrängt, oder ob die Organe ihn bereits nicht mehr binden und nun ein weiter fortgesetztes Eindringen der Keime in die Blutbahn zum Verlauf der Sepsis führt, wobei die Eintrittsporte dann die Rolle des Sepsisherdes übernimmt.

Diese Symbionten sind also gewissermaßen dem Menschen zwar schon gut, aber noch nicht vollkommen angepaßt, und so schwankt die Reaktion des Menschen auf ihr Eindringen.

Ähnlich wie bei diesen Krankheiten kommen auch bei einigen *Zoonosen* Verläufe vor, bei denen man den Eindruck gewinnt, daß der Wirt gewissermaßen dazwischen schwankt, ob er die Allgemeininfektion als cyclische oder als septische beantworten soll bzw. wo es lange dauert, bis das mit Allgemeininfektion einhergehende Generalisationsstadium in ein tertiäres Stadium der Organfixation der Keime überführt wird. So gibt es z. B. bei der BANGSchen Krankheit Verlaufsformen, die stark an Sepsis erinnern, aber doch schließlich spontan beendet werden. Was hier freilich als Sepsisherd dient (Milz?), ist unklar; jedoch sind beim Bang auch ulceröse Endokarditiden bekannt, die zu echter endokarditischer Sepsis führen können. — Ähnlich gibt es bei der Pest, der Tularämie, auch der Febris recurrens, Verläufe, die stark an eine echte Sepsis erinnern.

Ein chronisches Generalisationsstadium, das sich über Jahre hin ausdehnen kann, gibt es unter den chronischen cyclischen Infektionskrankheiten besonders bei der *Tuberkulose*. Von ihm besteht schon klinisch insofern eine enge Beziehung zur tuberkulösen Sepsis, der Miliartuberkulose, als es am häufigsten im typischen Alter der Sekundärperiode, d. h. beim älteren Kind und jüngeren Erwachsenen, zur Miliartuberkulose kommt. Die tertiäre Organtuberkulose führt nur selten zu einer solchen, da sie, wie auf S. 115 bereits erwähnt, in einem „Ausschließungsverhältnis“ zu ihr steht. Das Generalisationsstadium der

Tuberkulose ist durch die hyperergische Reaktion gekennzeichnet. Mit echter Bakteriämie wird in diesem Stadium allgemein gerechnet (S. 115). Bei der Miliartuberkulose pflegt die hyperergische Reaktion rasch in Anergie umzuschlagen, d. h. das Gewebe gewinnt damit die Fähigkeit, nicht mehr hyperergisch mit starker exsudativer Entzündung, sondern mit der spezifischen Entzündung, dem Tuberkel, zu reagieren. In vielen Fällen von Miliartuberkulose läßt sich als Ursache der Störung des normalen cyclischen Verlaufs irgendeine Schädigung des Organismus feststellen, z. B. eine Erkrankung an Masern oder anderen Infektionskrankheiten, eine intensive Besonnung u. a. Diese Schädigung trifft also den Wirt in der Zeit, wo mit einem Aufenthalt von Keimen im Blut zu rechnen ist, der bei ungestörtem Verlauf ohne direkte Folgen für das Gewebe verlaufen würde. Ist nun aber durch die exogene Störung die normale Reaktion unterbrochen und eine Anergie herbeigeführt worden, so geht das Generalisationsstadium unmittelbar in eine septische Allgemeininfektion über, d. h. es kommt zu einer Überschneidung der Bakteriämie des sekundären Stadiums mit der Gewebsreaktion des Tertiärstadiums. Da die Generalisation wohl auf dem Lymphwege vom Primärherd aus unterhalten wird, so ist anzunehmen, daß dieser in solchen Fällen auch als Sepsisherd dient. Ob für ihn dann bald ein Intimatuberkel eintritt und nun die Bakteriämie weiter unterhält, bleibe dahingestellt; die Frage des WEIGERTSchen Intimatuberkels wird zur Zeit noch umstritten.

Auch die Berechtigung einer Gleichsetzung von tuberkulöser Sepsis und Miliartuberkulose wird bestritten. Es gibt nämlich außerdem seltene Fälle eines akuten septischen Krankheitsbildes ohne typische tuberkulöse Gewebsreaktion, als deren Ursache Tuberkelbacillen angeschuldigt werden (Sepsis tuberculosa acutissima, Prägranulämie von CALMETTE). Auch sie kommen nur bei Menschen vor, die sonst tuberkulosefrei sind. Aber schon die Ähnlichkeit des klinischen Bildes der Miliartuberkulose und mancher Formen der Sepsis spricht für einen pathogenetischen Zusammenhang, ebenso die fast stets infauste Prognose. Der langsamere Verlauf der Miliartuberkulose gegenüber den meisten Fällen von Sepsis erklärt sich aus dem langsameren Verlauf aller tuberkulösen Prozesse, insbesondere dem chronisch-cyclischen Ablauf der tuberkulösen Infektion überhaupt. Wie die cyclische Tuberkulosekrankheit den Verlauf einer akuten cyclischen Infektionskrankheit gewissermaßen unter Zeitlupe zeigt, so auch die Miliartuberkulose den Ablauf einer Sepsis.

e) Die Streptokokkensepsis.

Zum Schluß ist noch die für die innere Medizin wichtigste Art der Sepsis zu besprechen, die Streptokokkensepsis.

Dazu bedarf zunächst noch einmal *das besondere Symbioseverhältnis der Streptokokken* zum Menschen einer Zusammenfassung; denn es ist nächst demjenigen mit dem Tuberkelbacillus das vielseitigste unter allen. Phylogenetisch betrachtet, ist die Entwicklung der Symbiose von Mensch und Streptokokken sicher schon sehr weit fortgeschritten, jedoch noch nicht so weit, daß der Streptococcus völlig an die Symbiose mit dem Menschen angepaßt ist, d. h. daß er, wie die Staphylokokken und Colibacillen, nur als Keim der lokalen Infektion (eventuell mit folgender Sepsis) auftritt; die Entwicklung ist aber auch nicht mehr so weit zurück, daß der Mensch immer erst eine cyclische Infektionskrankheit mit dem

Streptococcus durchlaufen müßte, um zu einer Organimmunität zu kommen, wie es z. B. noch bei der Tuberkulose ist. Der Mensch steht also mitten in der Entwicklung einer symbiontischen Anpassung des Streptococcus: einige Individuen reagieren noch „atavistisch“ mit cyclischer Infektionskrankheit, andere mit nur rein lokaler Infektion bzw., wenn kein äußerer Anlaß (Gewebsverletzung) dazu vorliegt, überhaupt nicht, wieder andere reagieren mit einem chronisch auf und ab schwankenden Zustand von Teilimmunität. Auch beim einzelnen Individuum schwankt die Reaktion im Verlauf des Lebens auf und ab.

Nun kommt aber auch der Form des Streptococcus, mit der es gerade zur Gleichgewichtsstörung kommt, eine gewisse, zunächst näher zu besprechende Bedeutung zu.

Die Streptokokken sind beim Menschen in vielen *Abarten* vertreten und haben daher das Interesse der Bakteriologen von Anfang an stark in Anspruch genommen. Die Versuche einer strengen Trennung in einzelne „Arten“ wurden mit viel Mühe durchgeführt, ohne je ganz befriedigen zu können. Als wichtigste, beim Menschen vorkommende Arten können gelten: der hämolysierende Streptococcus, einschließlich Erysipel-, Angina- und Scharlach-Streptococcus; der Pneumococcus mit allen seinen Typen, einschließlich besonders der bei croupöser Pneumonie gefundenen Typen I und II und des Streptococcus mucosus (= Pneumococcus Typ III), der außer in den Luftwegen gerne in den Ohren vorkommt und dadurch öfters zu Meningitis und otogener Sepsis führt; der Streptococcus putrificus, der besonders in den Tonsillen und als Erreger postanginöser Sepsis, sowie in Pleuraempyemen nach Bronchopneumonien vorkommt; der Streptococcus viridans (bei der Endocarditis lenta); die Enterokokken, die den Darm besiedeln (als wichtigste Vertreter der „Milchsäurestreptokokken“), und die anhämolytischen Streptokokken als normale Symbionten, besonders in der Mundhöhle (auch Enterokokken und anhämolytische Streptokokken kommen als Sepsiserreger vor). Die aufgezählten Formen sind in ihren typischen Vertretern bakteriologisch gut charakterisiert. In der Praxis finden sich aber Übergangsformen zwischen allen diesen Vertretern der „Streptokokkenreihe“: schwach bis eben noch erkennbar hämolysierende Streptokokken, Keime, die zum Teil, aber nicht in allem, die typischen Eigenschaften der Pneumokokken aufweisen (z. B. findet man nicht allzu selten hämolysierende Formen des Streptococcus mucosus), vorwiegend und stark anaerob, aber auch aerob schwach wachsende Streptokokken usw., und schließlich ist die große Variabilität der vergrünenden, Milchsäure- und anhämolytischen Streptokokken immer wieder Anlaß zu bakteriologisch-systematischen Untersuchungen gewesen.

Nicht nur bakteriologisch ist gerade bei den Streptokokken das *Variabilitätsproblem* besonders früh aufgetaucht (MORGENROTH und Mitarbeiter) und stark umstritten worden, sondern auch die pathologisch-anatomischen und die klinischen Erfahrungen über die Veränderlichkeit des Keims während der Krankheit setzten gerade bei den Streptokokken an. Einige Zitate aus dem Schrifttum mögen dies erläutern:

„Die Differenzen der Betrachtungsweise erschweren die Bearbeitung einer möglichst alle Streptokokken umfassenden Abhandlung außerordentlich und machen vor allem eine befriedigende Disposition des Stoffes zur Zeit fast unmöglich“ (v. LINGELSHEIM, 1928).

„Es ist nun nicht nur a priori wahrscheinlich, sondern durch Versuche erwiesen, daß sich die Erreger im Laufe einer und derselben Infektion ändern oder doch ändern können, sei es spontan, sei es infolge der Einwirkung von mikrobiciden Schutzstoffen, welche im Blute des Wirts entstehen, sei es infolge einer eingeleiteten Chemotherapie“ (DOERR, 1931 [3]).

„Die bahnbrechenden Arbeiten von KOCH und seiner Schule sind nicht widerlegt, geschweige denn unnötig gemacht, nur daß statt der starr fixierten Artmerkmale eine Skala vermutet wird, innerhalb welcher die Artmerkmale schwanken“ (1931).

„Ich glaube, daß mein fast vor 35 Jahren ausgesprochener Satz, daß der Typus der Spaltpilze ebenso von den im befallenen Körper vorhandenen Bedingungen abhängt wie der Typus der Krankheit von den Spaltpilzen, sich immer mehr bewahrheitet hat und weiter bewahrheiten wird“ (LUBARSCH, 1931).

„Viel zu wenig scheint mir aber die Tatsache ins allgemeine ärztliche Bewußtsein eingedrungen zu sein, daß . . . in Anpassung an die Stärke und die Art der Angriffe, denen er von seiten des Körpers ausgesetzt ist, auch die Beschaffenheit des Erregers wechselt. Mehren sich doch die Erfahrungen, daß während des Verlaufs einer Streptokokkenkrankung neue Streptokokkenrassen im Blute gefunden werden, und daß dies nicht auf einer Ablösung eines Typus durch einen anderen, sondern auf einer Verwandlung beruht; es leuchtet an sich ein, daß die Beständigkeit (Konstanz) eines Typus auf dem Nährboden in vitro größer sein muß als in dem lebenden Körper“ (ROESSLE, 1933 [2]).

Derartige Äußerungen ließen sich noch in großer Zahl anführen, ohne daß nun deshalb der Übergang einer „Art“ der im Menschen lebenden Streptokokken in die andere als die Regel anzusehen ist.

Zweifellos hat nämlich die Art des Streptococcus einen engen Zusammenhang mit der *Übertragung der Streptokokkenkrankheiten*, und dadurch kommt ihrer relativen Konstanz eine recht wichtige pathogenetische und klinische Bedeutung zu. Aber das starre System der „Streptokokkenarten“ muß trotzdem aufgelockert werden, denn der für den Typhus geprägte Satz: *omnis typhus e typho*, verliert seine Gesetzmäßigkeit, wenn man ihn sinngemäß auf die Streptokokkenkrankheiten überträgt. Sie sind zum Teil übertragbar, ja sogar manchmal hoch infektiös, aber sie sind es nach klinischer Erfahrung nicht immer. Den Ausdruck dieser mangelnden Übertragbarkeit findet man sowohl darin, daß von einem an einer Streptokokkenkrankheit leidenden Menschen trotz reichlicher „Bacillenstreuung“ auf andere keine Neuerkrankungen ausgehen (Lobärpneumonie!), als auch darin, daß eine an sich als epidemisch bekannte Streptokokkenkrankheit plötzlich auftritt, ohne daß nach ärztlichem Ermessen irgendeine Infektionsmöglichkeit bei einem anderen, an der gleichen Krankheit leidenden Menschen bestand (Scharlach!). Das gilt mutatis mutandis für Erysipel und Lobärpneumonie, für die gewöhnliche Angina und den Scharlach, sowie auch für das Wochenbettfieber; ja man kann diese Beobachtungen bei allen Streptokokkenkrankheiten, sogar dem Gelenkrheumatismus, machen, dessen Zusammenhang mit Streptokokken allerdings verschieden beurteilt wird.

Diese Beobachtungen, die dem Arzt zur Selbstverständlichkeit geworden sind, sprechen also dafür, daß dem „Zustand“ der betreffenden

Streptokokken für die Entstehung der betreffenden Infektionskrankheiten wohl Bedeutung zukommt, daß aber die verschiedenen Streptokokkenkrankheiten auch durch „Autoinfektion“ zustande kommen können und dabei die im erkrankenden Menschen vorhandenen Streptokokken den für die betreffende Streptokokkenkrankheit charakteristischen Zustand annehmen.

Geht man nun *dem für die einzelnen Zustandsformen der Streptokokkenreihe charakteristischen Symbioseverhältnis zum Menschen* nach, so ergibt sich folgendes:

1. Mit einer *cyclischen Infektionskrankheit* reagiert der Wirt unter Umständen auf die beiden erstgenannten Zustandsformen, die hämolysierenden Streptokokken und die Pneumokokken. Das Erysipel kann, wie auf S. 54 ausgeführt, mit Schüttelfrost, d. h. echter kurzfristiger Generalisation, einhergehen; es nimmt dann einen der croupösen Pneumonie sehr ähnlichen Verlauf, besonders im Hinblick auf die Fieberkurve. Freilich verläuft es nur in der Minderzahl der Fälle derartig, weshalb es hier bei den Lokalinfectionen abgehandelt wurde. Diese Verlaufsform findet man, genau wie bei der Pneumonie, besonders bei jugendlichen kräftigen Individuen, die die Voraussetzungen für eine kräftige Durchimmunisierung des Körpers bieten. Das Erysipel verhält sich auch bezüglich der Neigung zu Wiedererkrankungen, also des Rückfalls von einer tertiären in eine primäre Immunitätslage, wie die Lobärpneumonie. Bei anderen, besonders älteren Individuen verlaufen beide Krankheiten dagegen nach Art einer Lokalinfection als Bronchopneumonie bzw. als schleichendes, gering oder gar nicht fieberhaftes Erysipel.

2. Der *cyclischen Infektionskrankheit* stehen die *Anginakrankheiten* pathogenetisch noch sehr nahe, ja es ist fraglich, ob sie zum Teil nicht doch mit einer echten Generalisation einhergehen (s. S. 70, besonders auch den dort angeführten Fall von GUTFELD und MAYER). Für diese Krankheiten ist die hämolysierende Zustandsform des Streptococcus charakteristisch. Bei geeigneter Untersuchungsmethode läßt sich aber am Patienten die allmähliche Entstehung der hämolysierenden aus der anhämolytischen bzw. der vergrünenden Form auf den Tonsillen gut verfolgen (HÖRING [5]). Bei diesen Krankheiten, besonders bei der gewöhnlichen Angina follicularis, gibt es teils hoch infektiöse Fälle, teils solche, die ohne exogene Infektion durch sog. Erkältung od. dgl. ausgelöst werden (s. S. 69); die Streptokokkenbefunde sind stets die gleichen. Bezüglich der hämolysierenden Streptokokken bei Scharlach und Diphtherie vgl. dort. — Bei geringeren Anginen und chronischen Tonsillitiden vermißt man die hämolysierenden Streptokokken und findet dafür stärker oder schwächer vergrünende Streptokokken oder — besonders häufig bei der Grippe-Angina — richtige Pneumokokken. Wie die Erfahrungen bei der postanginösen Sepsis zeigen, handelt es sich oft auch um Streptococcus putrificus, der auf der Blutplatte ebenfalls ein vergrünendes Wachstum aufzuweisen pflegt (KISSLING).

3. Für die *Krankheiten mit hyperergischer Reaktion*, die durch die starke Beteiligung des mesenchymalen Apparats ausgezeichnet sind,

spielen nun die vergrünenden Streptokokken, jene uncharakteristischen und äußerst variablen Zustandsformen des Streptococcus, die Hauptrolle, wenn ihre Bedeutung auch verschieden beurteilt wird. Für die Herdinfektion wird sie wohl kaum noch ernstlich in Zweifel gezogen, um so mehr für die Polyarthrits rheumatica (S. 77). Jedoch ist der Zusammenhang der Mehrzahl der Fälle von Gelenkrheumatismus mit Streptokokkenkrankheiten, und zwar solchen mit hämolysierenden Streptokokken (Angina und Scharlach), ein sicheres klinisches Beobachtungsgut. Meist kommt es erst nach geraumer Zeit zum Ausbruch der „rheumatischen Krankheit“; die hämolysierenden Streptokokken sind dann auf den Tonsillen nicht mehr nachweisbar, man findet nur noch vergrünende. Entsprechend dürfte sich in dieser Zeit die Empfänglichkeitslage des Wirts von der dem Zustand nach Angina entsprechenden Teilimmunität (Unterimmunität) zu einer noch unvollständigeren (Überempfindlichkeit) umgestellt haben. Manchmal allerdings kann der Gelenkrheumatismus in seinem klinischen Verlauf auch einer cyclischen Infektionskrankheit mit hohem, kurzdauerndem Fieber nahekommen, also von einer „primären“ Empfänglichkeitslage ausgehen, wobei dann in der Regel auch eine rasche Abheilung mit Erwerb einer ziemlich hohen „tertiären“ Immunität erfolgt (s. S. 76).

4. Als *normale Symbionten* des Menschen haben besonders die anhämolysierenden und die schwach vergrünenden Streptokokken zu gelten, ferner die Enterokokken, die auf der Blutplatte auch teils anhämolysierend, teils vergrünend wachsen. Die erstgenannten finden sich in jeder normalen Mundhöhle, meist auch in der vorderen Urethra bzw. Vulva und an anderen Orten, die Enterokokken im Darm.

Kommt es nun infolge irgendeiner Gewebsverletzung zu *örtlicher Infektion* durch Streptokokken, so sind alle Zustandsformen des Streptococcus in der Lage, zur reinen Lokalinfektion zu führen. In der Regel kommt die gefundene Zustandsform dann dem hämolysierenden Streptococcus um so näher, je akuter und heftiger der lokale Gewebsprozeß verläuft, dem anhämolysierenden Streptococcus, je chronischer und torpider er ist. Man kann dies besonders gut dort beobachten, wo der Streptococcus nur als „Sekundärinfektionserreger“ auftritt, z. B. bei Diphtherie, PLAUT-VINCENTScher Angina, varikösen, luischen oder carcinomatösen Geschwüren; nimmt hierbei der ursprüngliche Prozeß bösartig entzündlichen Verlauf, so findet man in ihm hämolysierende Streptokokken, verläuft er chronisch ohne stärkere Gewebsreaktion, findet man mehr vergrünende oder anhämolysierende Streptokokken. Auch bei diesen lokalen Streptokokkeninfektionen sind also die Zustandsformen des Streptococcus anpassungsfähig. Ebenso paßt sich aber auch die Gewebsreaktion des Wirts dem Keim an, d. h. „die Front ist auf beiden Seiten beweglich“ (RÖSSLE [2]), und es stellt sich alsbald ein Gleichgewichtsverhältnis her.

Von allen diesen verschiedenartigen Streptokokkenprozessen nun kann es durch einen unglücklichen „Zufall“ zur Verbindung mit der

Blutbahn und damit zur *Streptokokkensepsis* kommen. Deren Verlauf hängt dann von der Zustandsform ab, in der der Streptococcus ins strömende Blut gelangt. Ist doch diese Ausdruck der Immunitätslage des betreffenden Wirts gegenüber dem nun als Sepsisherd dienenden Lokalprozeß und den darin befindlichen Streptokokken.

1. Kommen diese also von einem Prozeß aus, der als Organmanifestation einer cyclischen Streptokokkenkrankheit entstanden ist, ins Blut, so treffen sie auf einen verhältnismäßig *hoch immunen* Wirt, und der Verlauf der Sepsis wird heftig und bösartig. Er gleicht damit der zuerst genannten Form der Sepsis, bei der gegen den Keim eine hohe Organimmunität besteht. Dies gilt vor allem für die Sepsis nach Scharlach, Pneumonie und Erysipel, auch noch für die postanginöse Streptokokkensepsis, während die Schwere des Verlaufs der Streptokokkenwund- oder -puerperalsepsis — also ohne vorausgegangene typische Streptokokkenkrankheit — sich nach der jeweiligen Immunitätslage des betreffenden Wirts richtet und daher viel mehr variiert. Nach Bronchopneumonie oder nach einem schleichend verlaufenden Erysipel ist der Verlauf, wenn es zu Sepsis kommt, gutartiger; die Immunitätslage des Wirts ist hierbei die durchschnittliche, d. h. eine geringe bzw. schwankende Empfänglichkeit gegenüber dem Streptococcus, und ist nicht so hoch wie nach einer eben durchgemachten cyclischen Streptokokkenkrankheit, die zu einer echten, wenn auch stets nur kurzdauernden tertiären Organimmunität führt.

2. Auf S. 144 wurde ausgeführt, warum die Sepsis mit normalen Symbionten meist ebenso heftig verläuft wie diejenige mit Keimen einer cyclischen Infektionskrankheit nach Überstehen derselben. Die Sepsis mit anhämolysierenden Streptokokken, die normale Symbionten des Menschen sind, gehört zu den Seltenheiten. Kommen diese von der Schleimhautoberfläche irgendwo ins Gewebe, was Voraussetzung für die Bildung eines Sepsisherdes ist, so nehmen sie offenbar auch die vergärende Zustandsform an, entsprechend der entzündlichen Gewebsreaktion des Wirts, und damit verläuft die Sepsis blande (s. unten). Ab und zu beobachtet man aber doch auch Sepsis mit anhämolysierenden Streptokokken, und diese Fälle verlaufen dann ziemlich bösartig. Die seltenen Fälle von Enterokokkensepsis, bei denen wir den Enterococcus im Blut in derselben Zustandsform wie im Darm des Gesunden finden, verlaufen ebenso meist recht bösartig.

3. So bleibt den genannten Sepsisverläufen gegenüber noch diejenige Form der Streptokokkensepsis, bei der gegen den Keim eine weder primäre noch tertiäre, sondern eine *sekundäre Immunität* (Unterimmunität) besteht. Sie wird um so gutartiger verlaufen, je schwächer diese Immunität ist, d. h. je weniger nahe sie einer voll ausgebildeten Immunität kommt. Es ist dies die *Endocarditis lenta*, als deren Erreger SCHOTTMÜLLER eine nach seiner Auffassung scharf charakterisierte Form aus der Gruppe der so variablen vergärenden Streptokokken ansah, die er als Streptococcus viridans bezeichnete.

Je genauer man die Streptokokken von subakuten oder chronischen Streptokokken-Sepsisfällen bakteriologisch untersucht, um so weniger von den gezüchteten

vergrünenden Streptokokken entsprechen den strengen Forderungen SCHOTTMÜLLERS für die bakteriologische Diagnose des *Streptococcus viridans*. Sie sind vielmehr in der Mehrzahl schon im mikroskopischen Bild von diesem verschieden und zeigen oft eine große Pleomorphie. Auch in ihren Nährbodenansprüchen sind sie entweder viel genügsamer als der nur sehr schwach wachsende „echte“ *Streptococcus viridans* und wachsen also leicht und üppig, oder aber zeigen sie Beziehungen bald mehr zu den anhämolytischen Streptokokken oder den Enterokokken, bald mehr zu den hämolysierenden Streptokokken. In SCHOTTMÜLLERS Bactericidieversuch werden alle diese Formen abgetötet, er allein reicht aber für die Diagnose im strengen ursprünglichen Sinne nicht aus.

Der Variabilität der vergrünenden Streptokokken entsprechen im klinischen Bilde die *verschiedenartigsten Verlaufsformen*, die sich von dem Bild einer gutartigen rheumatischen Endokarditis stufenweise demjenigen der akuten Endokarditis mit hämolysierenden Streptokokken nähern. Klinisch läßt sich nicht streng zwischen einer chronischen und einer akuten Streptokokkensepsis unterscheiden, da praktisch alle Übergangsformen vorkommen. Sie entsprechen den verschiedenen Abstufungen der Immunitätslage des Wirts einerseits und den verschiedenen Zustandsformen der im strömenden Blut befindlichen Streptokokken andererseits.

Gelten diese Abstufungen für den Sepsisverlauf bei verschiedenen Individuen, so ist er auch in beschränktem Maße *bei ein und demselben Wirtsindividuum wandelbar* und kann von einem mehr chronischen in ein mehr akutes Zustandsbild übergehen, oder auch umgekehrt. Das sind diejenigen Fälle, bei denen man auch eine entsprechende Variabilität der aus dem Blut gezüchteten Streptokokken finden kann, die von der vergrünenden in eine schwach hämolysierende, von der hämolysierenden in eine fast anhämolytische Form übergehen können und über die im Schrifttum an Hand einer größeren Reihe von Fällen von verschiedener Seite berichtet wurde (s. bei HÖRING [4]). Mit RÖSSLE [2] u. a. sind die neuen Stämme nicht als „neue Rassen“, sondern als Veränderung der früheren aufzufassen. Geringe derartige Veränderungen findet man übrigens fast regelmäßig, wenn man die an verschiedenen Tagen, besonders in größeren Abständen gezüchteten Streptokokken vom gleichen Patienten bakteriologisch genau untersucht. Daß ein solcher vom gleichen Patienten stammender Keim vom typischen *Streptococcus viridans* sich bis zum typischen *Streptococcus haemolyticus* verändert, dürfte wohl zu den größten Seltenheiten gehören, wechselt doch auch die Immunitätslage des betreffenden Wirts, nachdem die Sepsis ausgebrochen ist, kaum mehr so stark, daß aus einer sekundären eine vollständige tertiäre Organimmunität wird. Streptokokken, die vom Endokard der Leiche gezüchtet wurden, verhalten sich dagegen sehr häufig anders als die *intra vitam* aus dem Blut des betreffenden Patienten gezüchteten (s. bei HÖRING [4]).

Die Befähigung des Menschen, bei einer Störung der Symbiose mit Streptokokken eine *typische Organmanifestation* herbeizuführen, ist, entsprechend der eigenartig schwankenden phylogenetischen Anpassung beider aneinander, nur gering. Die bakteriellen Infektionsstoffe echter cyclischer Infektionskrankheiten führen demgegenüber im Tertiärstadium pathologisch-histologisch zu ganz charakteristischer „spezifi-

scher Entzündung“ und durch die dabei erworbene Unempfänglichkeit zu typischer, meist auch typisch lokalisierter Organmanifestation. Wir fanden die spezifische Entzündung besonders bei der Gruppe der typhösen und den chronisch cyclischen Infektionskrankheiten. Im Tertiärstadium tritt bei ihnen, wie ausgeführt, die dem Sekundärstadium eigene weitreichende Beteiligung des mesenchymalen Apparats immer mehr zurück hinter den örtlichen Reaktionen, die — zum Teil mit Narbenbildung — ausheilen.

Bei den Streptokokken gibt es als typische tertiäre Organmanifestation nur die örtliche Reaktion in der Haut beim Erysipel und diejenige in der Lunge bei der Pneumonie, vielleicht diejenige in den Tonsillen bei den Anginakrankheiten. Eine spezifische Entzündung dagegen gibt es nicht (soweit nicht das kurzlebige rheumatische Knötchen als eine solche angesehen werden kann, s. unten). Andererseits ist der Streptococcus gegenüber den Staphylokokken, die besser an die lokale Symbiose angepaßt sind und nie zu cyclischer Allgemeininfektion führen, nicht in gleicher Weise zur Eiterbildung fähig; der hämolyzierende Streptococcus wird viel seltener als diese, der vergrünende so gut wie nie als Eitererreger gefunden. Wie auf S. 141 ausgeführt, sind bei der Staphylokokkensepsis und der Miliartuberkulose die lokalen Gewebsreaktionen, d. h. der metastatische Absceß bzw. der Miliartuberkel, als vergebliche Versuche des Wirts, ein Tertiärstadium und damit eine Organmanifestation herbeizuführen, aufzufassen. Bei der Streptokokkensepsis fehlen solche multiplen Organerscheinungen.

Sie wäre daher frei von Organerscheinungen und nur mit den Allgemeinsymptomen der Infektion verbunden, wenn nicht *eine* Eigenschaft der Streptokokken hinzutreten würde, die den klinischen Verlauf charakteristisch macht, das ist ihre *Organotropie zu den Herzklappen*. Sie ist bei allen Zustandsformen des Streptococcus vorhanden und führt dazu, daß eine Entfernung des Sepsisherdes, als welcher sich von Anfang an oder erst sekundär die Herzklappen einschalten, nicht mehr möglich ist und damit auch keine Ausheilung. Die endokarditische Form der Sepsis ist therapeutisch ja fast immer aussichtslos.

Diese Organotropie der Streptokokken ist nichts Einzigartiges: Ansiedlung am Endokard ist auch unter den übrigen Sepsiserregern bekannt: häufig vom Infektionsstoff der Gonorrhöe bei Gonokokkensepsis, selten vom Bang-Bacillus im Tertiärstadium, von den Staphylokokken bei der Staphylokokkensepsis; in Einzelfällen ist sie auch bei anderen Keimen (Meningokokken, Coli- bzw. Friedländer-Bacillen u. a.) beobachtet worden; nicht sicher bekannt ist sie beim Tuberkelbacillus. Zur Regel gehört sie nur bei allen Streptokokkensepsisfällen, einschließlich Pneumokokken, Enterokokken und Streptococcus putrificus.

Das Endokard mit seinem Endothelüberzug ist ein Bestandteil des mesenchymalen Apparats. Dieser reagiert als Ganzes auf die Streptokokkensepsis wie auf jede andere Infektion. Auf ihn beziehen sich, wie ausgeführt (S. 17), die Allgemeinsymptome der Infektion. Auch die Lokalsymptome bei der Organmanifestation gehen gewöhnlich von solchen mesenchymalen Zellen aus, die den Infektionsstoff gewissermaßen besonders stark festhielten. Bei der Streptokokkensepsis kommt es gewöhnlich sonst nirgends zu einer solchen klinisch manifesten Organ-

fixation der Keime (wenn wir von den symptomatisch zurücktretenden Lokalisationen in Milz, Nieren, Knochenmark usw. absehen); nur am Endokard, das mit dem strömenden Blut in engster Berührung steht, entstehen die charakteristischen Veränderungen mit ihren schweren Folgen. Die übrigen serösen Häute, insbesondere der Gelenke, bleiben meist frei; freilich werden auf die Dauer bei der chronischen Form, der Endocarditis lenta, die fortschreitende Anämie und Herdnephritiden immer deutlicher.

Bei der Polyarthrits rheumatica pflegt zunächst ein anderer Teil des mesenchymalen Apparats, die Gelenkkapsel, am stärksten zu reagieren, und erst später kommt es zur Beteiligung des Endokards in der Form der Endocarditis verrucosa. Diese kommt allerdings auch monosymptomatisch nach Angina und Scharlach vor und gleicht dann einer schleichend verlaufenden Endocarditis lenta (septica ulcerosa) zunächst klinisch oft vollkommen. So geht das klinische Bild einer Infektion mit hyperergischer Reaktion fast unmerklich in das der chronischen Sepsis über. Verhältnismäßig oft findet man außerdem bei Endocarditis lenta als Vorkrankheit die Entstehung eines rheumatischen Klappenfehlers, und pathologisch-anatomisch läßt sich noch öfter nachweisen, daß sich eine ulceröse auf eine verruköse Endokarditis aufgepfropft hat. Dies ereignet sich allerdings nur dann, wenn die vorausgegangene rheumatische Gelenkerkrankung ausgeheilt war; beim chronischen Gelenkrheumatismus kommt es kaum je zum Bild einer Streptokokkensepsis. Solange die rheumatische Erkrankung besteht, hält eine sehr schwache Teilimmunität (Überempfindlichkeit) an. Geht diese in eine stärkere über (Unterimmunität), so verschwindet der chronisch-rheumatische Prozeß, gleichzeitig aber entsteht diejenige Empfänglichkeitslage, die Voraussetzung für eine blande Form der Sepsis ist. Der Wirt muß hierzu eine gewisse Befähigung zur Organfixation des Keims bzw. zur tertiär-entzündlichen Gewebsreaktion erworben haben.

Der enge Zusammenhang der Infektionskrankheiten mit hyperergischer Reaktion (Gelenkrheumatismus und Herdinfektion) mit der Endocarditis lenta ist klinisch einwandfrei. Die dargestellte Auffassung läßt ihn auch theoretisch verstehen, wobei jedoch entsprechend den Anschauungen von BIELING, BERGER u. a. (S. 77, 78) nicht jede Polyarthrits eine Streptokokkenkrankheit zu sein braucht. Diese Auffassung der Zusammenhänge von rheumatischen und septischen Streptokokkenkrankheiten ist jedoch noch keineswegs allgemein anerkannt, steht aber in guter Übereinstimmung mit den neueren Ansichten über die Bedeutung der Immunitätslage für den Krankheitsverlauf.

III. Prophylaxe und Therapie.

Ist es vornehmste Aufgabe des Arztes, in seinem Arbeitskreise vorbeugend und heilend zu wirken, so ist es höchste Pflicht der medizinischen Wissenschaft, die theoretischen Unterlagen dafür zu beschaffen. Die ärztliche Persönlichkeit im Verein mit einem gründlichen theoretischen Wissen wird im Einzelfall das richtige Handeln finden lassen.

Auch auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten sind Prophylaxe und Therapie eine ärztliche Kunst, wenn vielleicht auch hier mehr als bei vielen anderen, besonders anderen inneren Leiden eine gewisse Schematisierung möglich, wenigstens aus didaktischen Gründen zu vertreten ist. Prophylaxe und Therapie sind aber auch hier nie allein vom Experiment ausgehend auszuüben. Der Arzt muß sich davor hüten, zu glauben, daß es bei jeder Infektionskrankheit *ein* Mittel gäbe, das die Frage der Therapie und auch der Prophylaxe endgültig und eindeutig löse, und daß, wenn dieses auch heute noch nicht für jede Infektionskrankheit gefunden sei, dies nur eine Frage der Zeit und des Forschungsfleißes wäre. Eine solche Auffassung hatte unter dem Einfluß einer einseitig ätiologischen Betrachtung der Infektionslehre weite Kreise erfaßt. Setzte man voraus, daß das Eindringen des spezifischen Infektionsstoffs die eindeutige Ursache für den ganzen „Mechanismus“ der Infektionskrankheit sei, so hatte die Therapie diesen Infektionsstoff nur wieder „abzutöten“, um auch die Krankheit zu heilen. Daß eine solche Voraussetzung gerade für die Therapie unzutreffend ist, ist die wichtige Erkenntnis, die die Anwendung allgemeinbiologischer Betrachtung auf die Infektionslehre vermittelt.

In der Geschichte der Medizin sieht man immer wieder, daß Voraussetzungen, die sich späterhin als nur teilweise richtig oder gar als falsch herausstellen, zu großen praktischen Erfolgen führen. Und so ist auch den prophylaktischen und therapeutischen Bestrebungen, die nur davon ausgingen, daß sie den Infektionsstoff vernichten wollten, der Erfolg nicht versagt geblieben; ja es sind aus ihnen heraus große Taten der neueren medizinischen Wissenschaft geleistet worden, die sich an die Namen von KOCH, PASTEUR, BEHRING, EHRLICH u. v. a. knüpfen und die unvergänglich sein werden.

Die Zeit hat gelehrt, daß die Erwartung, es müsse sich für jede Infektionskrankheit ein spezifischer Impfstoff, ein spezifisches Serum oder ein spezifisches Chemotherapeuticum finden lassen, das zur Ausmerzung der betreffenden Infektionskrankheit führe, getäuscht hat, und daraus entstand die Erkenntnis, daß auch die Voraussetzungen einer solchen Erwartung unrichtig sein mußten. Die experimentelle Forschung wandte sich daher zunächst der sog. unspezifischen Immunität zu

(PFEIFFER, MUCH, WEICHARDT). Aus solchen Anfängen heraus entstanden die wissenschaftlichen Unterlagen für den immer größer werdenden Schatz der „unspezifischen Therapie“. Die „Umstimmungsmaßnahmen“, zuerst in der Form der Reizkörpertherapie, wieder zum Rang einer wissenschaftlich begründeten Heilmethode erhoben zu haben, ist in erster Linie das Verdienst von SCHITTENHELM.

Es ist hier nicht der Ort, um auf die Methoden der spezifischen Prophylaxe und Therapie im einzelnen einzugehen. Um neben den Erfolgen auch die Grenzen derselben übersichtlich aufzuzeigen, sollen im folgenden nur die spezifischen Methoden an Hand der pathogenetischen Gruppen von Infektionskrankheiten, wie wir sie im vorausgehenden Teil dargestellt haben, in bezug auf ihre Bewährung in der Praxis zusammengestellt werden. Viel Mühe ist auf die experimentelle Ausarbeitung und die klinische Erprobung aller in Betracht kommenden Methoden verwandt worden; der beste Maßstab für ihre Wirksamkeit ist jedoch nicht diese Mühe, sondern ihr Eingang in das allgemeine ärztliche Rüstzeug. In der folgenden Tabelle soll dieser einfach durch + -Zeichen angedeutet werden, wobei ich mir darüber klar bin, daß hier in Einzelheiten subjektive Wertung eine Rolle spielen muß. Eine solche ist aber bei keiner Beurteilung einer therapeutischen Methode zu vermeiden, denn auch in der Infektionslehre ist Therapie keine exakte Wissenschaft, sondern eine ärztliche Kunst.

Die praktischen Erfolge der spezifischen Methoden der experimentellen Therapie.

Erklärung s. Text! (Gesperret sind die Streptokokkenkrankheiten.)

Krankheit	Aktive Immunisierung		Passive Immunisierung			Chemotherapie	
	prophylaktisch	therapeutisch	prophylaktisch (tierisch. Serum)	menschl. Serum (prophyl. od. therapeutisch)	therapeutisch (tierisch. Serum)	prophylaktisch	therapeutisch
Lokalinfektionen							
<i>mit Bakterien ohne Ektotoxinbildung</i>							
Staphylokokken	— ¹	— ¹	—	—	—	—	—
Streptokokken	—	—	—	—	— ²	—	+ ²
Colibacillen	—	—	—	—	— ³	—	—
Aktinomykose	—	—	—	—	—	—	—
Schleimhautinfektionen							
Gonorrhöe	—	— ⁴	—	—	—	—	— ⁴
Infekt. der fakult. sterilen Höhlen							
Bronchopneumonie	—	—	—	—	—	—	—
Infekt. des Darmes							
Enteritis	—	—	—	—	—	—	—
Cholera asiat.	+	—	—	—	— ⁵	—	—
Infekt. der Tonsillen							
Angina simplex	—	—	—	—	—	— ⁶	(+) ⁶
Infekt. mit hypererg. Reakt.	—	—	—	—	—	—	—

Krankheit	Aktive Immunisierung		Passive Immunisierung			Chemotherapie	
	prophylaktisch	therapeutisch	prophylaktisch (tierisch. Serum)	menschl. Serum (prophyl. od. therapeutisch)	therapeutisch (tierisch. Serum)	prophylaktisch	therapeutisch
<i>mit Ektotoxinbildnern</i>							
Milzbrand	+ ⁷	—	(+) ⁷	—	(+) ⁷	—	—
Gasbrand usw.	(+) ⁸	—	+++	—	+	—	—
Tetanus	(+) ⁹	—	+++	—	(+) ⁹	—	—
Botulismus	?	—	++	—	+	—	—
Infekt. des Darmes							
Ruhr	+ ¹⁰	—	(+) ¹⁰	—	+	—	—
Infekt. der Tonsillen							
Scharlach	(+) ¹¹	—	++	+	+	—	(+) ¹¹
Diphtherie	+	—	++	—	++	—	—
Cyclische Infektionskrankheiten							
<i>Akute (vorw. Organman.)</i>							
Croup. Pneumonie.	—	—	—	—	+ ¹²	—	+ ¹²
Epidem. Meningitis	+ ¹³	—	—	—	+ ¹³	—	+ ¹³
Grippe	—	—	—	— ¹⁴	—	— ¹⁴	— ¹⁴
Keuchhusten	(+) ¹⁵	(+) ¹⁵	—	—	—	—	—
Pest	+ ¹⁶	—	(+) ¹⁶	—	(+) ¹⁶	—	—
<i>Akute (vorw. General.)</i>							
Typhus und Paratyphus	+	—	—	—	—	—	—
Malta-Bang	(+) ¹⁷	+	—	—	—	—	— ¹⁷
Fleckfieber	+ ¹⁸	—	—	—	—	—	—
WELLSche Krankheit	+ ¹⁹	—	—	(+) ¹⁹	—	—	—
Rückfallfieber	—	—	—	—	—	—	+++ ²⁰
<i>Chronische</i>							
Tuberkulose	(+) ²¹	(+) ²¹	—	—	—	—	+ ²¹
Lepra	—	—	—	—	—	—	(+) ²²
Syphilis	—	—	—	—	—	—	++
Framboesie	—	—	—	—	—	—	+++
<i>Protozoen- u. Wurmkrankh.</i>							
Schlafkrankheit	—	—	—	—	—	+	++ ²³
Leishmaniose	—	—	—	—	—	+	+++ ²⁴
Malaria	—	—	—	—	—	++	+++ ²⁵
Filariose	—	—	—	—	—	—	—
Trichinose	—	—	—	—	—	—	—
<i>Viruskrankheiten</i>							
Masern	—	—	—	+ ²⁶	—	—	—
Pocken	+++	—	—	—	—	—	—
Encephalitis	—	—	—	+ ²⁷	—	—	—
Poliomyelitis	—	—	—	+ ²⁷	—	—	—
Lyssa	++	—	—	—	—	—	—
Psittakose	—	—	—	+ ²⁷	—	—	—
Gelbfieber	(+) ²⁸	—	—	—	—	—	—
Sepsis	—	—	—	—	—	—	—

Anmerkungen zur Tabelle.

¹ Die Erfolge der Staphylokokkenvaccinen sind umstritten.

² Das Streptokokkenserum hat allgemeine Anhängerschaft nur beim Scharlach. — Prontosil bei Erysipel, Streptokokkenempyemen u. a. darf wohl heute schon zum allgemeinen therapeutischen Rüstzeug gerechnet werden.

³ Das Coliserum wird heute kaum mehr angewandt.

⁴ Die Behandlung der Gonorrhöe mit Gonokokkenvaccinen (Arthigon usw.) ist heute schon ziemlich durch die unspezifische Fiebertherapie verdrängt, woraus geschlossen werden kann, daß die Erfolge der Vaccinebehandlung auch vorwiegend auf unspezifischer Grundlage erzielt werden. — Die Behandlung der Gonorrhöe mit Silbernitratpräparaten kann nicht eigentlich zur spezifischen Therapie gerechnet werden. Das jüngst eingeführte „Uliren“ sei hier noch beiseite gelassen.

⁵ Das Choleraserum hat auch nach Aussagen berufener Beurteiler wie GÖRSCHLICH „enttäuscht“.

⁶ Die vielen prophylaktisch empfohlenen Chemotherapeutica bei Anginen (Panflavin u. a.) wirken wohl mehr durch unspezifische Mundhygiene, wenn überhaupt. — Die Prontosilerfolge bei Anginen sind umstritten.

⁷ Weder die Zugehörigkeit des Milzbrandbacillus zu den echten Ektotoxinbildnern noch das Wesen der Milzbrandimmunität sind restlos geklärt. Bei Tieren hat sich die PASTEURSCHE aktive Immunisierung in der Prophylaxe bewährt. — Die Serumbehandlung des ausgebrochenen menschlichen Milzbrands wird sehr verschieden beurteilt.

⁸ Die Formoltoxoidprophylaxe der anaeroben Wundinfektionen ist in der Praxis noch nicht erprobt, verspricht aber experimentell Gutes.

⁹ Die Anatoxinprophylaxe des Tetanus scheint „hoffnungsvoll“ (LÖHR). — Beim ausgebrochenen Tetanus ist mit Serumbehandlung nur noch wenig zu erreichen.

¹⁰ Bei der spezifischen Ruhrprophylaxe besteht weder in bezug auf die Methodik noch auf die Beurteilung der Erfolge eine größere Übereinstimmung. Der meistbenutzte Impfstoff „Dysbakta“ ist ein Toxin-Serum-Gemisch mit Zusatz von verschiedenen Stämmen abgetöteter Ruhrbacillen.

¹¹ Die Ergebnisse der Scharlach-Schutzimpfungen sind „ermutigend“ (v. BORMANN); prophylaktische Serumbehandlung exponiert gewesener Kinder ist ein bewährtes Verfahren. — Bezüglich Chemotherapie s. oben bei Angina!

¹² Die Serumbehandlung der Lobärpneumonie konnte sich in Deutschland gegenüber der Chemotherapie bisher nicht durchsetzen, in Nordamerika scheint sie allgemein anerkannt zu sein. — Die Behandlung der croupösen Pneumonie mit Chinin und seinen Derivaten gilt heute ziemlich allgemein als Mittel der Wahl. Sie darf wohl als spezifisches Verfahren bezeichnet werden (s. aber auch S. 172).

¹³ Über Schutzimpfung mit Meningokokkenvaccinen ist von amerikanischen Autoren sehr Günstiges berichtet worden. — Über die besonderen Verhältnisse bei der intralumbalen Serumtherapie der epidemischen Meningitis s. S. 161. Die Urotropin-, Trypaflavin- usw. Behandlung kann nicht eigentlich als spezifische Therapie bezeichnet werden.

¹⁴ Spezifische Methoden bei der Grippe sind klinisch äußerst schwer zu beurteilen. Zudem ist die Erregerfrage nicht geklärt. Auch die Rekonvaleszenten-serum-Therapie hat keine eindeutigen Erfolge aufzuweisen. Es erscheint durchaus fraglich, ob man die bei der Grippe prophylaktisch und therapeutisch oft empfohlenen Chemotherapeutica, besonders Chinin und seine Abkömmlinge, als spezifisch bezeichnen kann.

¹⁵ Die Vaccineprophylaxe und -therapie des Keuchhustens ist noch nicht sicher zu beurteilen. Therapie kommt sicher nur in der ersten Krankheitswoche in Frage.

¹⁶ Aktiv-passive Prophylaxe bei der Pest wurde warm empfohlen. Serumtherapeutische Erfolge wurden anerkannt, aber nur bei Beulenpest.

¹⁷ Perorale Maltaprophylaxe wird empfohlen; die prophylaktische Impfung des Viehs mit lebenden Bang-Bacillen ist wieder aufgegeben worden. — An den therapeutischen Erfolgen der Vaccinebehandlung kann, obwohl sie die einzig wirksame Therapie durch aktive Immunisierung darstellt, kaum mehr gezweifelt werden. Auch hier können die angewandten Chemotherapeutica (Neosalvarsan) nicht eigentlich als spezifisch bezeichnet werden.

¹⁸ Der WEIGLSCHER Impfstoff bedeutet für die Bekämpfung des Fleckfiebers einen großen Fortschritt. Es handelt sich auch dabei um abgetötete Rickettsien-Aufschwemmungen.

¹⁹ Aktive Immunisierung gegen WEILSche Krankheit wurde in Japan mit angeblich gutem Erfolg erprobt. — Ob Rekonvaleszentenserum wirklich gute Erfolge zeitigt, ist noch nicht entschieden.

²⁰ Neosalvarsan heilt Rückfallfieber meist schon bei nur einmaliger Verabreichung.

²¹ Das Calmette-Verfahren unterscheidet sich dadurch von den anderen aktiven Immunisierungsmethoden, daß lebende Tuberkelbacillen verabreicht werden, und zwar in einer künstlich erzeugten Abwandlung, die nicht zu Krankheitserscheinungen führen soll. Die Schutzwirkung besteht auch nach Angabe der Autoren nur, solange diese Keime auch lebend im Wirt vorhanden sind. Das Verfahren ist also folgerichtig aus der bei Tuberkulose allein vorkommenden Infektionsimmunität (S. 111) abgeleitet. Die allgemeine Auswertung scheidet bisher vor allem an den äußeren Schwierigkeiten und der noch ausstehenden allgemeinen Anerkennung. — Eine aktive Immunisierungstherapie der Tuberkulose ist die Tuberkulintherapie. Ihre Anwendung ist heute auf ein sehr enges Gebiet der tuberkulösen Krankheiten eingengt. Unspezifische Reaktionen spielen dabei sicher stark mit. — Die Chemotherapie der Tuberkulose, besonders mit Goldpräparaten, leistet, unter strenger Indikation angewandt, Gutes.

²² Chaulmoograöl, Goldpräparate, Jod.

²³ Bayer 205.

²⁴ Neostibosan (Fuadin).

²⁵ Plasmochin-Atebrin.

²⁶ Nur prophylaktisch.

²⁷ Umstritten.

²⁸ Die Erfolge der Vaccinierung mit infizierter Affenleber oder Mäuse-Passagevirus beim Gelbfieber (FINDLAY) sind noch fraglich.

Die 3 Methoden der sog. experimentellen Therapie sind:

1. die aktive Immunisierung durch Einverleibung des Infektionsstoffs;

2. die passive Immunisierung durch Einverleibung eines spezifisch eingestellten menschlichen oder tierischen Serums;

3. die Chemotherapie mit spezifisch wirkenden chemischen Agenzien.

Alle 3 Methoden können sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch angewendet werden.

Zusammenfassend ergibt sich aus vorstehender Tabelle:

a) daß sich *die großen Erfolge der spezifischen Maßnahmen auf vier ganz geschlossene Gruppen von pathogenetisch verwandten Infektionskrankheiten* beziehen:

1. die Prophylaxe und Therapie, die gegen die Gifte ektotoxinbildender Bakterien bei der Lokalinfektion gerichtet ist (Toxinimpfung und Serumtherapie);

2. die Prophylaxe bei den akuten bakteriellen cyclischen Infektionskrankheiten durch Immunisierung mit abgetöteten Bakterien (hinzu kommt noch die Choleraeprophylaxe);

3. die Behandlung der chronischen cyclischen Infektionskrankheiten (hier auch Prophylaxe) mit chemotherapeutischen Mitteln;

4. Prophylaxe durch künstlich (Virus fixe) herbeigeführte leichte Erkrankung, und Prophylaxe, zum Teil auch Therapie, mit menschlichem Rekonvaleszentenserum bei den Viruskrankheiten;

b) daß sich die wenigen *Ausnahmen* von diesen 4 Gebieten praktisch *nur bei den verschiedenen Streptokokkenkrankheiten* ergeben: Chemo-

therapie bei Streptokokkenlokalinfektionen und Anginen, Behandlung mit Rekonvaleszentenserum bei Scharlach, Chemotherapie bei Pneumonie.

Diese Tatsachen sind so auffallend, daß ihnen eine innere Gesetzmäßigkeit zugrunde liegen muß. Sie ist in der verschiedenartigen Pathogenese der Infektionskrankheiten zu finden, und nach den Erörterungen in den vorausgegangenen Abschnitten kann sie folgendermaßen erklärt werden:

1. Die Erfolge der *Serumtherapie* liegen auf dem Gebiet der Ektotoxinkrankheiten. Sie versagt bei lokalen Infektionsprozessen mit solchen Bakterien, die kein echtes Ektotoxin bilden, und bei allen cyclischen Infektionskrankheiten. Sie muß das ihrem Wesen nach tun, da sie nur eine Gegengiftgabe gegen die von Bakterien gebildeten Gifte darstellt, deren Folgen, die Vergiftungssymptome, zu den Symptomen der eigentlichen Infektionskrankheit erst hinzutreten, d. h. sich unabhängig von der eigentlichen Symbiosestörung mit dem lebenden Keim den durch diese hervorgerufenen lokalen Krankheitserscheinungen aufpfropfen. Es sei hier auf S. 29 verwiesen. Die sog. Endotoxine zu entgiften (durch antiendotoxische = antibakterielle = antiinfektiöse Sera), ist nutzlos, da diese für die Pathogenese keine Bedeutung haben (S. 47). Die cyclischen Infektionskrankheiten sind in ihrer Pathogenese unabhängig von Ektotoxinwirkungen, da solche nur bei Keimen der lokalen Infektion vorkommen (S. 69); spezifisches Serum muß daher bei ihnen nutzlos sein. In der Tat hat sich keines der antiendotoxischen Sera in der Praxis größere Anerkennung erringen können; soweit Erfolge gesehen wurden, können sie auch als unspezifisch erklärt werden. — Eine gewisse Ausnahme scheint höchstens die Serumbehandlung der croupösen Pneumonie und der epidemischen Meningitis zu machen. Beide stehen jedoch den Lokalinfektionen noch näher als die übrigen cyclischen Infektionskrankheiten: bei Lobärpneumonie ist wahrscheinlich eine ektotoxische Komponente beteiligt (S. 88), ähnlich vielleicht auch bei der epidemischen Meningitis. Doch kommen bei ihr noch besondere und für die Serumbehandlung einzigartige Verhältnisse hinzu, indem sich bei ihr die Organmanifestation in einem flüssigkeitsgefüllten Hohlraum abspielt, in den das antibakterielle Serum direkt, wie etwa in eine künstliche Bouillonkultur der Keime, hineingebracht werden kann. Bei beiden Infektionskrankheiten, der croupösen Pneumonie und der epidemischen Meningitis, sind die Erfolge der Serumtherapie außerdem sehr umstritten. — Für die Prophylaxe mittels *Einspritzung entgifteter Toxins*, sowie für die *Serumprophylaxe* gilt in pathogenetischer Hinsicht dasselbe wie für die antitoxische Serumtherapie: sie sind nur auf eine beschränkte Anzahl von lokalen Infektionsprozessen anwendbar, aber hier, besonders was die Serumprophylaxe anbetrifft, von überragenden Erfolgen begleitet.

2. Bei den akuten bakteriellen cyclischen Infektionskrankheiten kann durch die *Injektion abgetöteter Bakterien* eine Reaktion des Wirts hervorgerufen werden, die von ferne einer abgeschwächten Erkrankung an der betreffenden Infektionskrankheit gleicht, die im Prinzip jedoch

stets ein Lokalprozeß mit Allgemeinsymptomen bleibt. Der Vorgang ist der Impfung mit lebendem, aber abgeschwächtem Infektionsstoff bei den Viruskrankheiten jedenfalls nicht zu vergleichen (s. unter 4.). Auch wenn die Allgemeinreaktion auf die Impfung mit abgetöteten Bakterien stark ist, wird durch sie die primäre Empfänglichkeitslage nie in eine sichere tertiäre Immunität überführt. Es kommt nur zu einer Feiung gegen die Bacillen-Leibessubstanzen, nicht gegen die Krankheit. Der der Impfung folgende spezifische Schutz scheint zwar die Allgemeinsymptome der Infektion und damit den stürmischen Verlauf zu dämpfen, ist aber weder sicher noch anhaltend. Er kann dies schon deshalb nicht sein, da auch die Krankheitsimmunität nach Überstehen der bakteriellen cyclischen Infektionskrankheiten selbst viel weniger zuverlässig ist als bei den Viruskrankheiten. Ob die — übrigens verschieden beurteilten — Erfolge der Choleraimpfung auf einem gleichen pathogenetischen Vorgang oder auf einer „lokalen Immunität“ des Darms beruhen, ist noch unentschieden.

3. Die gegen den Infektionsstoff gerichtete *Chemotherapie* wird vor allem bei den „vorwiegend von der Lebensweise des Mikrosymbionten abhängigen Infektionskrankheiten“ (S. 118) ihre Erfolge aufweisen; gelingt hier eine Beeinträchtigung von dessen Vitalität, so ändert sich damit auch der Krankheitsverlauf. Die chemotherapeutischen Erfolge bei den chronisch cyclischen Infektionskrankheiten, besonders den Spirochätosen, erklären sich daraus, daß diese pathogenetisch den Protozoenkrankheiten schon näher verwandt sind. Besonders das Rückfallfieber zeigt, wie auf S. 106 ausgeführt, viele Beziehungen zu diesen. Die Erfolge der Chemotherapie bei der Lues sind zwar praktisch von ungeheurer Bedeutung, in ihrer Zuverlässigkeit jedoch bei weitem nicht der Chemotherapie bei den Protozoenkrankheiten zu vergleichen; diejenigen bei Tuberkulose und Lepra sind überhaupt nur noch gering. — Übrigens haben sich auch auf dem Gebiet der Chemotherapie die theoretischen Erklärungen ihrer Wirksamkeit immer mehr der Vorstellung genähert, daß auch sie nicht ohne die aktive Mithilfe des Wirts zum Erfolg führen kann. Es zeigte sich nämlich, daß manche im Wirt gut wirksame Chemotherapeutica *in vitro* auf die Keime oft nur ganz schwach oder gar nicht einwirken, und daß die Chemotherapie in erster Linie zu einer Aktivierung des mesenchymalen Apparats, besonders des reticuloendothelialen Systems, führt. Das EHRlich ursprünglich vorschwebende Ideal der *Therapia magna sterilisans* ist im großen Ganzen als Utopie erkannt worden.

4. Bei „den pathogenetisch in besonderem Maße von der Immunitätslage des Wirts abhängigen Infektionskrankheiten“ (S. 122) ist die vorzügliche Wirkung der *aktiven Immunisierung mit Virus fixe*, die zu leichter, aber echter cyclischer Erkrankung führt, verständlich, da bei ihnen auch bei natürlicher Infektion die Krankheitsimmunität sehr zuverlässig und meist lebenslänglich ist und es hierbei nicht auf die Schwere der überstandenen Krankheit ankommt. Worauf die Wirksamkeit der *menschlichen Rekonvaleszentensera* beruht, ist noch unbekannt, wie so vieles andere in der Pathogenese der Viruskrankheiten und

der Biologie der Vira überhaupt. Ihre Wirkung kann nicht ohne weiteres derjenigen der antitoxischen Sera verglichen werden; auch ihre Bedeutung für die Krankheitsimmunität ist ungeklärt (s. S. 124).

Die Ausnahmen schließlich, die die verschiedenen Streptokokkenkrankheiten machen, entsprechen der im Abschnitt über die Sepsis zusammenfassend besprochenen (S. 147ff.) *Sonderstellung der Streptokokken*: durch die Erfolge des Rekonvaleszentenserums beim Scharlach werden Beziehungen von diesem zu den Viruskrankheiten bestätigt (vgl. S. 71), durch diejenigen der Chemotherapie bei Lokalinfektionen (Prontosil, besonders bei Erysipel, vielleicht auch bei Angina) und bei Allgemeininfektionen (Optochin und Chinin bei der Pneumonie) solche zu den chronisch-cyclischen Infektionskrankheiten (vgl. S. 77 u. 114, Streptokokkenkrankheiten und Tuberkulose).

In dieser Weise lassen sich also die praktischen Erfolge der spezifischen Maßnahmen der experimentellen Therapie auf einige kurze Formeln bringen, die sich aus der Beachtung der Pathogenese der verschiedenen Infektionskrankheiten ergeben.

Fragt man nun, ob die spezifischen Maßnahmen mehr auf dem Gebiet der Prophylaxe oder der Therapie erreicht haben, so ergibt sich folgendes:

Schon bei der Betrachtung der Tabelle fällt auf, daß es, wenn man von der Chemotherapie absieht, in der Überzahl prophylaktische Erfolge sind. Diese vorwiegende prophylaktische Wirksamkeit tritt aber nun noch mehr in den Vordergrund, wenn man die therapeutische Anwendung der spezifischen Immunisierung vom Gesichtspunkt der Pathogenese betrachtet; denn es zeigt sich, daß auch hierbei nie eine Besserung schon vorhandener Krankheitserscheinungen erreicht wird, sondern nur die Verhinderung einer in Aussicht stehenden weiteren Verschlechterung des Krankheitsbildes, d. h. also, strenggenommen, auch nur eine prophylaktische Wirkung. Untersuchen wir die in der Tabelle als therapeutisch erfolgreich bezeichneten Methoden unter diesem Gesichtspunkt, so zeigt sich folgendes:

1. Bei der *aktiven Immunisierung* kann von allgemeinerer Anerkennung eines therapeutischen Wertes überhaupt nur bei 3 Infektionskrankheiten gesprochen werden: Keuchhusten, Brucellosen und Tuberkulose. Die Meinungen über die Vaccinetherapie des Keuchhustens sind noch sehr geteilt; auch die Anhänger dieses Verfahrens betonen, daß es höchstens in der ersten Krankheitswoche wirksam ist, was also auf eine mehr prophylaktische Wirkung, wie bei der Serumtherapie, hinarbeiten würde (s. unten). Bei den Brucellosen hat sich die Vaccinetherapie durchgesetzt und kommt hier im Gegensatz zum Keuchhusten gerade für die Behandlung der lang anhaltenden Fieberzustände in Anwendung. Ähnliches gilt auch für die Tuberkulintherapie, doch ist ihre praktische Bedeutung heute nicht mehr sehr groß, da die Indikation auf eine immer geringere Zahl bestimmter Verlaufsarten von Lungen- und Organtuberkulosen beschränkt worden ist. Das Tuberkulin wird heute in der Praxis vielfach auch als unspezifisches Reizmittel angewandt. Inwieweit die aktive Immunisierung bei der Tuberkulose und

auch bei den Brucellosen auf spezifischer Grundlage wirkt, ist sehr schwer abzugrenzen. Sicher ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche aktive Immunisierung eine chronischere Verlaufsform der betreffenden Krankheit, als sie den meisten akuten Infektionskrankheiten zukommt: sowohl Keuchhusten als auch Maltafieber bzw. BANGsche Krankheit fallen in dieser Beziehung aus dem Rahmen der pathogenetisch ähnlichen Krankheiten heraus, indem sie meist gewissermaßen subakut verlaufen.

2. Bei der *passiven Immunisierung*, der *Serumbehandlung*, ist zum Teil überhaupt nur eine prophylaktische Wirkung anerkannt; in allen anderen Fällen gilt die klinische Regel, daß eine Wirkung um so eher zu erwarten ist, je früher das Serum gegeben wird, während es schon nach wenigen Krankheitstagen überhaupt unwirksam ist.

Beim ausgebrochenen Tetanus und Botulismus vermag Serumbehandlung meist nichts mehr, höchstens kann noch eine weitere Toxinresorption und damit eine noch zunehmende Vergiftung des Körpers unterbunden werden.

Im Prinzip ist das gleiche auch bei Scharlach und Diphtherie der Fall. Ein Unterschied besteht allerdings insofern, als Tetanus und Botulismus ihrer Pathogenese nach reine Toxinvergiftungen sind, woraus sich die Möglichkeit ergibt, durch rechtzeitige Gegengiftgabe gewissermaßen die ganze Krankheit zu unterdrücken; bei Scharlach und Diphtherie dagegen läuft neben und unabhängig von der Toxinvergiftung der örtliche Gewebsprozeß ab, der schon für sich allein seine pathogenetische Gesetzmäßigkeit hat, schon allein zu Fieber und anderen Allgemeinsymptomen der Infektion führt, kurz, keine Vergiftung, sondern eine echte Infektionskrankheit ist, die von der Serumwirkung unberührt bleibt; steht doch die Pathogenese der Anginakrankheiten trotz des vorwiegenden Lokalprozesses den echten cyclischen Infektionskrankheiten schon sehr nahe (S. 70). Die Beurteilung des Serumerfolges ist dadurch bei Scharlach und Diphtherie ungleich viel schwieriger als bei Tetanus und Botulismus; hier gewissermaßen ein Einfaktorenproblem, dort eine Gleichung mit mehreren Unbekannten (zu welchen auch die unten zu besprechende unspezifische Eiweißwirkung des Serums auf die Allgemeinsymptome der Infektion gehört). Die Beurteilung des Serumerfolges bei Scharlach und Diphtherie ist besonders deshalb so schwierig, da die eigentliche Infektionskrankheit der Intoxikation voraussieht und schon vor dieser ihren Höhepunkt erreicht. Diese pflüpft sich erst nachträglich dem durch die eigentliche Infektionskrankheit bedingten Krankheitsverlauf auf. So kann das Exanthem als Hauptausdruck der Scharlachintoxikation bis zum dritten, ja manchmal einem noch späteren Tag auf sich warten lassen, und auch die Diphtherie scheint oft tagelang eine harmlose Angina, bis sich die Intoxikation und damit die Wendung zur Bösartigkeit einstellt (bei den Trachealstenosen beruht die klinische Bösartigkeit allerdings mehr auf dem örtlichen Gewebsprozeß als auf der Intoxikation). Das Serum kann also bei diesen Krankheiten, nach Beginn der eigentlichen Infektionskrankheit gegeben, die Intoxikation noch verhindern, da es in den ersten Krank-

heitstagen zwar nicht mehr in die Inkubation der eigentlichen Krankheit, aber gewissermaßen noch in die „Inkubation der Intoxikation“ hineintritt (HÖRING [8]). Klinisch wirkt es also als Therapeuticum, jedenfalls viel mehr als bei Tetanus und Botulismus; pathogenetisch ist es jedoch auch hier ein reines Prophylacticum. Es kann nur „voraus-schützend“ Kommendes verhindern, jedoch nichts Vorhandenes wieder bessern.

Auf die pathogenetische Verwandtschaft von Diphtherie und Ruhr wurde bereits oben hingewiesen (S. 64). Bei dieser, ferner auch bei Gasbrand und Lobärpneumonie, unterliegt die Beurteilung der Erfolge der Serumtherapie nach Ausbruch der Erkrankung im Prinzip denselben Schwierigkeiten wie bei Scharlach und Diphtherie. Stets läuft neben dem pathogenetisch gesetzmäßigen Vorgang der betreffenden lokalen oder Allgemeininfektion die Intoxikation fast selbständig einher, und nur gegen sie ist eine spezifische Wirkung des Serums zu erwarten.

Ganz unabhängig voneinander sind freilich der örtliche Gewebsprozeß und die Intoxikation nicht. Die Ektotoxine haben zwar zunächst einmal bestimmte Organotropien (das Diphtherietoxin zu Nebenniere, Herzmuskel und Nerven, das Scharlachtoxin zur Haut, Tetanus- und Botulinustoxin zum Zentralnervensystem), die sich auswirken, gleich von welcher Stelle aus das Toxin resorbiert wurde. Außerdem aber haben sie offenbar an der Stelle ihres Eintritts in den Wirt auch noch eine starke gewebsschädigende Eigenschaft, wodurch sie das Gewebe in der Umgebung der sie absondernden Keime für deren Vermehrung vorbereiten. Werden sie nun durch Antitoxingabe schon hier abgebunden, so wird dadurch dem Weiter-schreiten des örtlichen Prozesses Einhalt geboten, und so kann bei den Lokal-infektionen auch eine Beeinflussung des Symbioseprozesses durch antitoxische Sera zustande kommen. Durch eine solche Beeinflussung der Pathogenese der betreffenden Krankheit dürften sich zum Teil die raschen Entfieberungen nach Serumgabe erklären, die manchmal bei mit Serum behandelten Diphtherie- und Scharlachfällen oder auch bei Ruhr- und Pneumoniekranken beobachtet werden; zum anderen Teil ist hierbei aber auch die unspezifische Wirkung des Serums beteiligt (s. unten).

Über die Sonderstellung der intralumbalen Serumbehandlung bei epidemischer Meningitis s. S. 161.

Daß die Therapie mit menschlichen Rekonvaleszentenserum im Grunde auch nur eine Prophylaxe ist, ist bei Kenntnis der über sie gemachten klinischen Erfahrungen ohne weiteres einleuchtend. Dieses Serum ist bei den Masern nach Ausbruch der Krankheit unwirksam, bei Poliomyelitis, wenn überhaupt wirksam, nur im präparalytischen Stadium, bei Scharlach, wie das Tierserum, nur am 1. und 2. Krankheits-tag bzw. in der Inkubation.

Vergleicht man die prophylaktische Wirkung der aktiven und der passiven Immunisierung, so läßt sich ein Unterschied insofern feststellen, als jene stets nur vor der Infektion, diese vorwiegend nach derselben, d. h. in der Inkubation, indiziert bzw. erfolgsversprechend ist.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß — abgesehen von der Chemotherapie — alle spezifischen Maßnahmen der experimentellen Therapie im Grunde nur eine prophylaktische Wirksamkeit entfalten (vgl. auch HÖRING und CASTAÑEDA-PALACIOS). Ihre große praktische Bedeutung verdanken sie vor allem dieser Tatsache, deren noch viel weiter gehende Auswertung eine Aufgabe der Zukunft ist.

Die Therapie bei den einzelnen Grundtypen der Infektion und in den einzelnen Stadien der cyclischen Infektionskrankheiten.

Aus der Betrachtung der Tabelle ergibt sich noch eine weitere Regel für die Erfolgsaussichten der spezifischen Maßnahmen: *Sieht man nämlich einmal von den Erfolgen der gegen echte Ektotoxine gerichteten Verfahren ab, so hat eine spezifische Prophylaxe und Therapie auf dem ganzen Gebiet der Lokalinfectionen keine allgemein anerkannten Erfolge aufzuweisen.* Eine Ausnahme stellt nur die Chemotherapie bei den Streptokokkenkrankheiten, die Behandlung des Scharlachs mit Rekonvaleszentenserum sowie die spezifische Cholera prophylaxe dar.

Bei allen Lokalinfectionen, besonders solchen, die den reinen Typus darstellen, z. B. ein Staphylokokkenabsceß, ist die ärztliche Behandlung auf örtliche Maßnahmen angewiesen, entweder aktiv-chirurgisch, oder konservativ mit Ruhigstellung, Schutz vor äußeren ungünstigen Einflüssen, Wärme- bzw. Hyperämiebehandlung, Anregung der Granulation usw. Auch wenn stärkere Allgemeinsymptome der Infektion, wie Fieber, Kreislaufschädigung usw., bestehen, so sind hierbei durch Beeinflussung der spezifischen Immunitätslage des Wirts keine eingreifenden Veränderungen des Krankheitsablaufs möglich. Diese Tatsache ist aus der Pathogenese der Lokalinfection leicht erklärbar, denn bei ihr ist die Empfänglichkeitslage von vornherein bzw. angeboren (infolge phylogenetischer Anpassung der Symbionten, S. 83) eine tertiäre, d. h. also eine solche, wie sie für die Lokalisierung des Entzündungsprozesses nicht besser erreicht werden kann.

Können nun aber bei den von vornherein lokal verlaufenden Infektionsprozessen durch spezifische Maßnahmen Besserungen nicht erwartet werden, so muß *das gleiche auch bei den Allgemeininfektionen nach Eintritt der tertiären Immunitätslage*, d. h. bei den **cyclischen Infektionskrankheiten im Tertiärstadium** zu erwarten sein, denn die erworbene tertiäre Immunität entspricht ja der Immunitätslage gegenüber den reinen Lokalinfectionen (S. 144). In der Tat haben aktive und passive Immunisierungsmaßnahmen, wie schon oben ausgeführt, bei den cyclischen Infektionskrankheiten fast ausnahmslos nur prophylaktische Wirkung, d. h. sie sind nur vor dem oder im Primärstadium aussichtsreich, späterhin nicht mehr.

Nur eine Ausnahme besteht von dieser Regel: *die Chemotherapie*, deren unerhörte Erfolge in allen Stadien der Protozoen-, auch der chronisch cyclischen Infektionskrankheiten eine nicht hoch genug einschätzbare Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten darstellen. Wenn nun die Chemotherapie in der experimentellen Therapie meist zu den spezifischen Maßnahmen gerechnet wird, so ist sie doch in ganz anderem Sinne „spezifisch“, als dies bei den Immunisierungsmethoden der Fall ist. Die Chemotherapeutica sind körperfremde Stoffe und greifen nicht in den natürlichen Immunisierungsprozeß ein. Darauf beruht nun gerade diese ihre Wirksamkeit auch in späteren Krankheitsstadien: die Pathogenese der Krankheiten ihres Wirkungsbereichs ergibt nämlich, daß bei ihnen die spezifische Empfänglichkeitslage des Wirts

für den Verlauf eine nur untergeordnete oder gar keine Rolle spielt. Bei den Protozoenkrankheiten ist der Verlauf ganz vorwiegend vom Mikrosymbionten abhängig, bei den chronisch-cyclischen Infektionskrankheiten gibt es wohl eine sog. Infektionsimmunität (S. 111), jedoch keine echte Krankheitsimmunität, deren Erwerb für den Verlauf der cyclischen Infektionskrankheiten von ausschlaggebender Bedeutung ist. An der Immunitätslage des Wirts den Hebel anzusetzen, wäre also bei diesen Krankheiten verfehlt, und so wirkt auch die Chemotherapie nicht auf diese, sondern auf den Infektionsstoff selbst bzw. auf dessen Verarbeitung im reticuloendothelialen System. Die Wirksamkeit der Chemotherapie beruht also auf Grundlagen, die nur für die chronisch-cyclischen und die Protozoenkrankheiten, nicht aber für die akuten cyclischen Infektionskrankheiten gegeben sind. — Inwiefern die Chemotherapie der Streptokokkenkrankheiten eine Ausnahme macht und worin hierfür eine Erklärung gesehen werden kann, wurde bereits oben besprochen (S. 163). Die Erfolge bei diesen Krankheiten sind noch umstritten und können keinesfalls mit denjenigen bei den Protozoenkrankheiten verglichen werden.

Die Wirksamkeit der Chemotherapie ist im Gegensatz zu den Immunisierungsmethoden an kein bestimmtes Krankheitsstadium gebunden, so daß sie sowohl prophylaktisch als auch in der Sekundärperiode — und hier oft mit besonders gutem Erfolg (Lues!) — als auch in der Tertiärperiode angewandt werden kann.

Für das Tertiärstadium der cyclischen Infektionskrankheiten stehen also dem Arzt nur dieselben „unspezifischen“ örtlichen Behandlungsmethoden zur Verfügung wie für die Lokalinfektionen.

Fragen wir nun noch nach den *Behandlungsmethoden in den beiden anderen Stadien*, so ergibt sich zunächst für die **primäre Empfänglichkeitslage** vor der Infektion bzw. in der *Inkubation* folgendes:

Die spezifische Prophylaxe ergibt die Möglichkeit, bei den bakteriellen cyclischen Infektionskrankheiten durch Bakterienimpfungen, bei den Viruskrankheiten durch künstliche Hervorrufung abgeschwächter echter Erkrankung oder durch Rekonvaleszentenenserum die primäre Empfänglichkeitslage des Wirts zu beeinflussen. Im ersten Fall wird zwar keine Krankheitsimmunität erreicht, jedoch der stürmische Verlauf abgedämpft, so daß die Allgemeinsymptome der Infektion bzw. das Sekundärstadium weniger heftig auftreten. Die Impfung führt also zu einer „Umstimmung“ der primären Empfänglichkeitslage gegenüber dem betreffenden Infektionsstoff, nicht zu echter Krankheitsimmunität; und das Wesen dieser Umstimmung liegt weniger in einer Verhinderung des „spezifischen Symptoms“ der betreffenden Infektionskrankheit, als vielmehr in der Abschwächung der „unspezifischen“ Allgemeinsymptome. Eine solche Beeinflussung der primären Empfänglichkeit ist aber auf die akuten cyclischen Infektionskrankheiten (einschließlich Viruskrankheiten) beschränkt, deren Verlauf vorwiegend von der Immunitätslage des Wirts abhängt. Bei den chronisch-cyclischen Infektionskrankheiten, den Protozoen- und Wurmkrankheiten, gibt es keine

Beeinflussung der primären Empfänglichkeit durch spezifische Immunisierung; ergibt sich doch auch aus der Pathogenese, daß nur bei jenen der Wirt, an dem die prophylaktischen Maßnahmen ansetzen, für den Verlauf ausschlaggebend ist, während es bei diesen der Infektionsstoff ist.

Von unspezifischen Maßnahmen im Primärstadium kann nicht eigentlich gesprochen werden. Man könnte als solche höchstens die Expositionsprophylaxe und die allgemein hygienischen Maßnahmen zur Erhaltung eines guten körperlichen Gesundheitszustandes beim Gesunden bezeichnen.

Nachdem also die Erfolge der spezifischen Methoden bei cyclischen Infektionskrankheiten auf die primäre Empfänglichkeitslage beschränkt sind und tertiär von ihnen nichts mehr erwartet werden kann, muß hier noch die Frage ihres Verhältnisses zum **Sekundär- bzw. Generalisationsstadium** besprochen werden. Wie ausgeführt, ist dieses durch die bei allen Infektionskrankheiten im Prinzip gleichen Allgemeinsymptome der Infektion gekennzeichnet. Daher läßt schon die Pathogenese erwarten, daß die *spezifischen Maßnahmen* hier *nur von untergeordneter Bedeutung* sein können.

Dieses Stadium ist nun bei den meisten Infektionskrankheiten gerade das kritischste, und es wäre für den Arzt eine mißliche Lage, wenn ihm keine Methoden zur Verfügung stünden, hier einzugreifen. Was ihm hier zu Hilfe kommt, das sind die zahlreichen *Maßnahmen der unspezifischen Therapie* der Infektionskrankheiten, deren wichtigste hier noch in Beziehung zur Pathogenese gebracht seien.

Die Allgemeinsymptome der Infektion, die im Sekundärstadium hervortreten, sind, wie im allgemeinen Teil ausgeführt, pathologisch-histologisch vorwiegend an den mesenchymalen Apparat geknüpft und drücken sich physiologisch in Funktionsstörungen aus, die zum Teil zentral, zum Teil peripher gesteuert sind: Fieber, oft mit Schüttelfrost, Stoffwechsel-, Kreislauf- und Atmungsstörungen, Veränderungen im Hormon- und Vitaminhaushalt (s. Abschnitt I, 1a, b, c und d). Je nach Heftigkeit dieser Funktionsänderungen und der Geschwindigkeit ihres Ablaufs kann das Sekundärstadium die Art einer hyperergischen Reaktion annehmen oder nicht.

Die Therapie des Sekundärstadiums, die eine „Umstimmung“ des Wirts bezweckt, wird im Prinzip *zwei Möglichkeiten* haben: *entweder die genannten Funktionen und damit die Allgemeinsymptome der Infektion zu verstärken bzw. zu beschleunigen, oder sie abzuschwächen bzw. zu verlangsamen*. Sie wird dabei entweder mehr zentral oder mehr peripher angreifen können.

1. *Verstärkung und Beschleunigung* wird erwünscht sein, wenn sich das Sekundärstadium einer Infektionskrankheit symptomarm und langsam hinzieht. Ist es doch eine klinische Erfahrung und eine pathogenetisch leicht verständliche Tatsache, daß durch ein heftiges Sekundärstadium oft rasch eine kräftige tertiäre Organimmunität erreicht wird, während sich diese nur ungenügend und zögernd einstellt, wenn sich die Generalisation ohne kräftige Allgemeinreaktion lange hinzieht. Zum

Zwecke einer Verstärkung und Beschleunigung stehen dem Arzt Reizmittel für Mesenchym und die physiologischen Funktionen zur Verfügung, in erster Linie *die Reizkörper- und die Fiebertherapie*.

Die „*unspezifischen Reizkörper*“ können natürlicher Herkunft sein, wie Tiereserum, Milch, Casein, Omnadin (aus Bakterienleibessubstanzen), Novoprotein (aus Pflanzeneiweißen), oder sie sind künstlich hergestellt, wie Ameisensäure, Schwefel, Aminosäuren, z. B. Histidin u. a. — Die Fiebertherapie wird entweder in der Form der künstlichen Malariainfektion oder mit toten Bakterien (Pyrifer) ausgeführt.

Alle diese Mittel regen das Mesenchym, besonders das reticuloendotheliale System, zu gesteigerter Tätigkeit an, sie führen zu Vermehrung der entzündlichen Geweberscheinungen als sog. Herdreaktion. Physiologisch verstärken sie in der Form der sog. Allgemeinreaktion die Allgemeinsymptome der Infektion; sie erzeugen Fieber, oft mit Schüttelfrost, Stoffwechselveränderungen, wie vermehrten Eiweißzerfall und Verschiebungen im Mineralhaushalt usw. Sie führen außerdem auf unspezifischem Wege zu einer Anregung der vom Wirtskörper gegen die bakteriellen Leibessubstanzen erzeugten „spezifischen“ serologischen Antikörper, die sich am Steigen des Titers nachweisen läßt.

Obgleich auch die Chemotherapie, wie oben ausgeführt, am mesenchymalen Apparat angreift, so gleicht doch die Reizkörper- und Fiebertherapie symptomatologisch viel mehr einem echten Generalisationsstadium als jene. Es muß daraus gefolgert werden, daß die Hauptwirkung der beiden Methoden verschiedener Art ist.

Für die akuten Infektionskrankheiten hat die Verstärkung und Beschleunigung des Sekundärstadiums erst eine klinische Bedeutung durch die *Serumtherapie* bekommen, die anfangs nur die „spezifische“ Wirkung im Auge hatte, aber sicher zum großen Teil auf einem *unspezifischen Stoß ins Mesenchym* beruht, wie sie mit jeder Applikation artfremden Serums verbunden ist. Es ist im Einzelfall unmöglich, zu entscheiden, inwieweit der Erfolg einer Serumbehandlung vom spezifischen oder unspezifischen Anteil eines Heilserums hervorgerufen ist. Darüber sind heftige Auseinandersetzungen zwischen den Anhängern der Spezifitätslehre und einer Reihe von Klinikern geführt worden. Manche Kliniker glauben, von Leerseren bzw. von unspezifischen Seren fast dieselben Erfolge gesehen zu haben wie von den spezifischen. Sicher ist, daß der Arzt am Krankenbett z. B. eines Diphtheriepatienten weder auf die spezifische noch auf die unspezifische Wirkung des Diphtherieserums verzichten wird. Da die Serumbehandlung hauptsächlich bei Lokalinfektionen in Frage kommt, so handelt es sich bei ihrer unspezifischen Heilwirkung meist nicht um eine Beeinflussung eines echten cyclischen Sekundärstadiums; gerade bei Scharlach und Diphtherie ist allerdings, wie ausgeführt (S. 72), ein solches zur Zeit noch nicht auszuschließen. Tritt bei einer reinen Lokalinfektion auf Seruminjektion hin eine starke Allgemeinreaktion auf, so sieht man nicht selten dadurch eine günstige Beeinflussung des örtlichen Prozesses; dies muß darauf beruhen, daß ähnlich wie bei der Malariatherapie aus einem Tertiärstadium ein Rückfall in ein Sekundärstadium gewissermaßen erzwungen wird, worauf eine Verstärkung der Organimmunität erfolgt. Besonders bei der Serumbehandlung der epidemischen Meningitis glauben einige Autoren

bemerkt zu haben, daß eine Heilwirkung überhaupt nur dann auftrat, wenn eine heftige Allgemeinreaktion oder sogar eine Serumkrankheit mit Urticaria auftrat.

Der enge Zusammenhang des anaphylaktischen Shocks mit den wichtigsten Allgemeinsymptomen der Infektion wurde schon auf S. 22 hervorgehoben. Artfremdes Tiereserum ist dasjenige Mittel, mit dem am leichtesten experimentell Anaphylaxie erzeugt werden kann. Es ist daher verständlich, daß es klinisch bei entsprechender Reaktion des Patienten eine Verstärkung der Allgemeinsymptome hervorruft.

Die Maßnahmen zur Verstärkung und Beschleunigung der Sekundärerscheinungen sind im übrigen für die akuten cyclischen Infektionskrankheiten nur von geringer Bedeutung, da ja der akute Verlauf eben auf der schon spontan vorhandenen Stärke dieser Erscheinungen beruht. Eine Ausnahme machen dabei nur die oft mehr schleichend verlaufenden beiden akuten Infektionskrankheiten Keuchhusten und Brucellose, für die auch die aktive Immunisierung aus demselben Grunde empfohlen wird (s. oben).

Das eigentliche Gebiet für die Provokationsmethoden im Sekundärstadium sind naturgemäß die chronischen cyclischen Infektionskrankheiten und besonders die Krankheiten mit hyperergischer Reaktion, d. h. diejenigen, die chronisch in einer sekundären Empfänglichkeitslage steckenbleiben (S. 76).

Ihre Anwendung bei der *Tuberkulose* hat allerdings oft einen unerwünschten Erfolg, indem die Herbeiführung einer kräftigen tertiären Organimmunität zu heftigen Herdreaktionen mit Einschmelzung am Ort der Organmanifestation führen kann, und diese ist wegen ihrer schlechten Heilungstendenz unerwünscht, so besonders die Kavernenbildung bei der Lungentuberkulose. Immerhin wird in neuerer Zeit wieder mehr von der unspezifischen Reizkörpertherapie auch bei der Tuberkulose Gebrauch gemacht, und zwar in der gleichen Indikationsstellung wie von der Tuberkulinbehandlung (S. 163), also bei Knochen- und Gelenktuberkulosen.

Bei der *Lues*behandlung hat sich im Sekundärstadium die unspezifische Therapie gegenüber der Chemotherapie erst wenig einbürgern können. Unter einer besonderen Indikation aber, bei der progressiven Paralyse, ist sie in der Form der *Malaria*therapie das Mittel der Wahl geworden. Es handelt sich hierbei allerdings nicht mehr um eine Erscheinung des Sekundärstadiums, sondern um einen chronischen tertiären (bzw. metasyphilitischen) Organprozeß auf Grund einer mangelhaften Organimmunität des Gehirns. Die Fiebertherapie ist hier eine künstliche Zurückführung des syphilitischen Prozesses in ein Sekundärstadium mit kräftiger Anregung des mesenchymalen Apparats und dem Versuch, dadurch zu einer stärker wirksamen tertiären Organimmunität zu gelangen.

Eine solche Provokation eines Sekundärstadiums, sei es bei einem tertiären Prozeß nach überstandener cyclischer Infektionskrankheit, sei es auch bei einem von vornherein lokal verlaufenden Infektionsprozeß, hat sich, wie schon oben bei der unspezifischen Serumwirkung erwähnt, bei vielen Krankheiten bewährt, so bei Gonorrhöe, Ischias, vielleicht auch Poliomyelitis u. v. a.

Das Hauptgebiet der Verstärkungsmethoden sind die Krankheiten mit hyperergischer Reaktion, die in einem Zustand dauernder Teilimmunität verharren, oft ohne starke Entzündungserscheinungen. Es sind *Gelenkrheumatismus und Herdinfektion*. Bei unbeeinflusstem Verlauf sieht man bei diesen Krankheiten, daß hohes Fieber und starke Schmerzen eine bessere Prognose geben als geringe Symptome; und diese klinische Beobachtung bestätigt den pathogenetischen Zusammenhang, daß ein kräftiges Sekundärstadium rascher zu Organimmunität führt als ein schwaches. So liegt es für den Arzt nahe, mit den Mitteln der unspezifischen Therapie einzugreifen. Sie alle gehören zum Rüstzeug der antirheumatischen Behandlung, und es ist kein Zweifel, daß sich mit ihnen viel Gutes erreichen läßt: es kann gelingen, die dem Gelenkrheumatismus meist zugrunde liegende Teilimmunität zu verstärken, so daß aus der Überempfindlichkeit wenigstens eine Unterimmunität, wenn nicht eine echte Organimmunität wird (vgl. S. 155), woraus sich dann die Abheilung der klinischen Erscheinungen ergibt.

2. *Die Abschwächung bzw. Verlangsamung (Dämpfung) des Sekundärstadiums* ist dann notwendig, wenn die mit demselben verbundenen Allgemeinsymptome der Infektion zu akuter Lebensbedrohung oder zu subjektiv unerträglichen Beschwerden führen, sei es nun auf dem Gebiet der sog. Allgemeingefühle, des Bewußtseins usw., sei es auf dem Gebiet einzelner physiologischer Funktionen, des Kreislaufs, des Fiebers, der peripheren Nervenreizung (Schmerz) u. a.

Die Dämpfungsmaßnahmen zielen stets auf eine Abschwächung der an sich prognostisch begrüßenswerten starken Allgemeinreaktion und fallen also den Bestrebungen des Körpers, sich durchzuimmunisieren, in den Arm. In der Tat vermindert sich oft durch ihre Anwendung die Aussicht auf baldige vollständige Heilung; doch muß das in Kauf genommen werden, wenn die natürliche Reaktion des Körpers über das erträgliche Maß hinausgeht.

Die wichtigsten derartigen Dämpfungsmaßnahmen sind die *Fiebertmittel* der verschiedenen Gruppen, d. h. der Chinin-, Antipyrin- und Salicylgruppe, sowie das *Calcium*.

Die pharmakologische Wirkung der *Antipyretica* hat verschiedene Angriffspunkte, die zu dem gemeinsamen Erfolg, der Temperatursenkung, führen. Es wäre aber falsch, ihre Wirkung nur von der Temperatursenkung her zu betrachten. Das Fieber, besonders bei Infektionskrankheiten, ist eine Teilerscheinung der Gesamtreaktion des Menschen; klinisch stellt es wohl ein isoliertes Symptom dar, pathogenetisch läßt es sich aber nicht aus dem Komplex der Allgemeinsymptome der Infektion herauschneiden (vgl. S. 22). Ebenso wenig ist die Wirkung der sog. Antipyretica nur eine solche auf die Temperatur, vielmehr setzen sie gleichzeitig an den verschiedensten Stellen des mesenchymalen Apparats und der pathologisch-physiologischen Veränderungen im Sekundärstadium an, die eine Gruppe mehr hier, die andere mehr dort.

Wenn man sagt, daß das Fieber an sich nur Steigerung von Stoffwechsel, Puls und Atmung mache, während alle anderen Störungen direkt auf die fieberhafte Noxe zu beziehen seien, so gilt das nur für experimentell erzeugtes Fieber.

GRAFE sieht in der Tatsache, daß antipyretische Maßnahmen in der Regel zugleich mit der Temperatursenkung auch die koordinierten anderen Störungen und Belästigungen herabdrücken, eine „merkwürdige Verknüpfung“. Für das im Verlauf einer Infektionskrankheit auftretende Fieber ist das keineswegs nur ein bloßer Zufall, sondern beruht auf dem innigen Zusammenhang aller dieser Störungen einerseits, auf dem Angriff der Antipyretica auf diesen Komplex andererseits.

Allen diesen dämpfenden Mitteln ist eine „toxische“ narkotische Wirkung gemeinsam. Sie setzen die Hyperergie bzw. die Normergie herab und können unter Umständen zu vorübergehender künstlicher Anergie führen, die gelegentlich bei der Behandlung des übermäßig Reagierenden erwünscht sein kann; denn die Anergie hebt die Reaktion des Körpers ebenso auf wie die Immunität, die auch eine bestimmte, und zwar natürliche Form der Anergie ist (RÖSSLE [1]).

Das *Chinin* greift teils peripher, teils zentral in den Wärmehaushalt ein. Außer vermehrter Wärmeabgabe bewirkt es als allgemeines Zellgift eine Herabsetzung des Energiewechsels, eine Minderung der Beweglichkeit der Leukocyten, eine Erschlaffung des Gefäßtonus; es ist ferner ein starkes Herzgift. Neben seiner Fieberwirkung wirkt es, kurz gesagt, „entzündungshemmend“. Es liegt also eine Kombination von pharmakologischen Folgen vor, die beim Sekundärstadium eine große Anzahl gerade der hauptsächlichsten Veränderungen betrifft. So ist es bei vielen Infektionskrankheiten ein altes, beliebtes Heilmittel und hält sich heute noch besonders bei Grippe und Anginen. Auf Pneumokokken und Malariaparasiten soll es außerdem direkt einwirken. Ob freilich die in vitro feststellbare abtötende Wirkung des Chinins, besonders seines Abkömmlings, des Optochins, auf Pneumokokken die Hauptursache seiner günstigen Wirkung bei Pneumonien ist, erscheint fraglich; es soll auch imstande sein, die Umwandlung des pneumonischen Infiltrats in die graue Hepatisation aufzuhalten, indem es das Eindringen der Leukocyten und die Phagocytose derselben hemmt. Trotz dieses wichtigen Angriffspunktes am Wirt wird es meist zur „spezifischen Chemotherapie“ gerechnet, weshalb es auch hier bei dieser angeführt wurde (s. Tabelle). Auch die Wirkung des Chinins auf die Malariaplasmodien ist im einzelnen noch ungeklärt; es steht nur fest, daß diese auf Chinin rasch aus dem strömenden Blut verschwinden und sich dann nur noch in Organen, besonders der Milz, finden, wo ihre Dauerformen, die Gameten, vom Chinin gänzlich unbeeinflusst bleiben.

Das *Antipyrin*, besonders dessen Abkömmling, das Pyramidon, wirkt vorwiegend zentral, und zwar in erster Linie auf die Wärmeabgabe. Es erregt die Schweißsekretion, senkt den Eiweiß- und Kohlehydratumsatz und erweitert die Hirn- und Hautgefäße. Auch ist es in seiner Gesamtwirkung entzündungshemmend, jedoch mit anderen Angriffspunkten als das Chinin. Wichtig ist in vorliegendem Zusammenhang die Tatsache, daß viele Menschen gegen Antipyrin „überempfindlich“ sind, was auf eine besonders starke Beeinflussung des mesenchymalen Apparats, als des Organs der Überempfindlichkeit, schließen läßt. Das Pyramidon wird auch in großen Dosen meist gut vertragen. Auch diese Fiebermittel sind im Grunde „giftige“ Substanzen, die wohl mehr lähmend-narkotisch als erregend wirken, wenn sie auch in neuerer Zeit

als Reizungsmittel für die Stoffwechselzentren im Zwischenhirn zu deuten versucht wurden.

Wenn auch das Pyramidon gerade für die Bekämpfung des isolierten Symptoms „Fieber“ das gebräuchlichste Mittel ist und in dieser Indikation besonders bei Typhus und Tuberkulose benützt wird, so hat es doch auch bei dieser Verwendung eine ganze Reihe von Angriffsmöglichkeiten und damit auch Möglichkeiten, erwünscht oder unerwünscht in den Krankheitsverlauf einzugreifen, erwünscht besonders durch seine beruhigende und analgetische Wirkung, unerwünscht durch die starke Schweißvermehrung. Diese ist der Grund, weshalb man es auch, oft zusammen mit Aspirin, gerne für Schwitzkuren verwendet, die eine althergebrachte und wirksame Heilmethode bei vielen Infektionskrankheiten sind. Die Erfolge der Pyramidontherapie des Gelenkrheumatismus mit großen Dosen über mehrere Wochen hin beruhen wohl auf der vielfältigen zentralen und peripheren Beeinflussung des gesamten Mesenchyms, von dem ja bei der hyperergischen Reaktion bestimmte Teile in starke und lang anhaltende übermäßige Funktion versetzt sind.

Die *Salicylsäure*wirkung ist beim Menschen noch nicht geklärt. Im Tierversuch wird der Stoffwechsel gesteigert und eine Entfieberung durch vermehrte Wärmeabgabe erreicht. Beim Menschen tritt die Antipyrese hinter anderen Wirkungen zurück: starke Schweißsekretion und besonders Beruhigung der Schmerzempfindung. Wie beim Chinin tritt eine Lähmung der Leukocyten ein, die am Ort des Gewebsprozesses zu Entzündungshemmung führt. Wenn auch Abkömmlinge der *Salicylsäure*, besonders das Aspirin, bei einigen Infektionskrankheiten, wie der Grippe, gern angewandt werden, so tritt diese Indikation ganz zurück hinter dem Hauptgebiet für die *Salicyl*therapie, der Polyarthrit^{is} rheumatica.

Da die freie *Salicylsäure* in vitro fast ebenso stark antiseptisch wirkt wie Phenol, hat man die Erfolge beim Gelenkrheumatismus als „ätiotrop“ auffassen wollen, d. h. angenommen, daß eine „abtötende Wirkung“ auf das rheumatische Virus stattfindet. Auf Grund dieser Annahme wird die *Salicylsäure* beim Gelenkrheumatismus von manchen zur spezifischen Chemotherapie gerechnet. Nachdem man auch bei den Hauptmitteln aus deren Gruppe heute sieht, daß sie vorwiegend am Menschen und nicht am Infektionsstoff angreifen, wird man eine solche Hypothese zur Erklärung der *Salicylsäure*wirkung gerade beim Gelenkrheumatismus, über dessen Entstehung die Meinungen noch geteilt sind, fallen lassen. Auffallend ist freilich die klinisch feststehende Tatsache, daß die *Salicylsäure* nur bei rheumatischen Gelenkerkrankungen wirkt und nicht bei anderen akuten Gelenkentzündungen wie Gonorrhöe, Serumkrankheit; doch liegt hierin noch kein Beweis für den Angriff am Infektionsstoff selbst, da ja auch die klinischen Verläufe, d. h. die Reaktion des Wirts, bei diesen verschiedenen Gelenkentzündungen verschieden sind: spielt sich die akute rheumatische Arthritis doch mehr als die genannten anderen in der Gelenkkapsel ab, die mit dem Blut in engerer Berührung steht als die Gelenkhöhle.

So greifen also alle Antipyretica teils zentral, teils peripher in verschiedene Teile des mesenchymalen Apparats bzw. in die verschiedenen pathologisch-physiologischen Funktionsstörungen ein, deren Veränderungen das Sekundärstadium der cyclischen Infektionskrankheiten kennzeichnen. Auch die morphologischen und physiologischen Störungen des Sekundärstadiums selbst kommen teils durch zentrale, teils durch periphere Reizung zustande. Die Antipyretica sind also gewissermaßen

Lähmungsmittel für diesen zusammenhängenden Komplex von Veränderungen, der klinisch zu den Allgemeinsymptomen der Infektion führt. Jedes Mittel der Gruppe hat dabei seine Besonderheiten, indem es bald mehr diese, bald jene Störung beeinflusst.

In vieler Beziehung kann die Wirkung der Antipyretica derjenigen der unspezifischen Reizkörper gerade gegenübergestellt werden: bei diesen sind die wichtigsten Symptome Fieber, Stoffwechselsteigerung, Leukocytose, Herdreaktion, Entzündungsreizung, vermehrter Schmerz, meist Vasokonstriktion; bei den Antipyretica dagegen findet man Temperatursenkung, Stoffwechselverminderung (mit Ausnahme der Salicylsäure?), Leukocytolenähmung, Milderung des Herdprozesses, Entzündungshemmung, Schmerzstillung, meist Vasodilatation.

Der Wirkung der Antipyretica verwandt, jedoch „ungiftig“, ist die Wirkung eines körpereigenen Stoffes des *Calciums*. Auch dieses ist ein unspezifisches Dämpfungsmittel im Sekundärstadium bzw. für die Allgemeinsymptome der Infektion. Mit den Reaktionen des Sekundärstadiums gehen starke Verschiebungen im Mineralhaushalt einher. Für den dem Sekundärstadium verwandten anaphylaktischen Shock ist dies schon frühzeitig nach seiner Entdeckung, besonders von SCHITTENHELM, gezeigt worden. Seither gehört die Calciumtherapie zu den wichtigsten Verordnungen bei anaphylaktischen Zuständen, ohne daß man sie als ätiologische Therapie bezeichnen könnte. Vielmehr setzt sie nur an einer der vielen Funktionsstörungen bei der Anaphylaxie an, erreicht dabei aber eine wesentliche, wenn auch nur kurz dauernde Besserung des Gesamtzustandes.

Das Calcium bewirkt, wie die Antipyretica, Veränderungen an den verschiedensten Erfolgsorganen, und zwar ebenfalls teils zentral, teils peripher, vor allem aber an den mesenchymalen Funktionen bzw. am Stoffwechsel. Es dämpft die nervöse Übererregbarkeit, regt den Stoffwechsel an, wirkt durch Kolloidentquellung und Zellabdichtung entzündungshemmend. Im Gegensatz zu den Antipyretica regt es aber die leukocytäre Reaktion an, besonders die Phagocytose im reticulo-endothelialen System; es dichtet die Blutgefäße ab, schädigt den Kreislauf nicht, sondern steigert das Herzminutenvolumen und die Coronardurchblutung und macht keine Beeinflussung der Temperatur. So hat es ihnen gegenüber manche Vorteile, wenn auch auf die stärkere Wirkung der Antipyretica oft nicht verzichtet werden kann.

So hat sich auch Calcium in neuerer Zeit, seitdem man es injizieren kann, in der Therapie vieler Infektionskrankheiten rasch eingebürgert, so besonders bei der Pneumonie in Kombination mit Chinin, wo es die durch die Antipyrese drohende Herzschwäche wieder aufhebt, aber auch bei Grippe, Angina, Diphtherie, ferner bei Masern und den typhösen Erkrankungen.

Durch kluge Anwendung aller dieser teils spezifischen, teils unspezifischen Methoden sind dem Arzt bei allen Infektionskrankheiten Mittel an die Hand gegeben, unterstützend in den Verlauf einzugreifen. Nur bei einem Grundtyp der Infektion, bei der Therapie der Sepsis,

sind diese Mittel stets erfolglos, und wenn es einmal hier zur Spontanheilung kommt, was äußerst selten ist, so hat sich die Natur selbst durch Abriegelung des Sepsisherdes von der Blutbahn geholfen. Wie ausgeführt (S. 137), ist die Sepsis vom biologischen Standpunkt aus eine Entgleisung und fällt aus den Anpassungsbestrebungen von Wirt und Keim, die allen anderen Infektionskrankheiten zugrunde liegen, heraus. Wenn man diese gewissermaßen physiologisch nennen kann — denn die Auseinandersetzung mit der Umwelt gehört nun einmal zum Leben, und Leben ist ohne Umwelt nicht denkbar —, so ist die Sepsis ein „unphysiologischer“ Vorgang. Ihre Therapie kann daher, wie sie selbst, auch nur grob mechanisch, d. h. chirurgisch sein. Wenn es gelingt, operativ den Sepsisherd zu beseitigen, so ist damit auch die Sepsis beendet. Metastasen, die sich schon vorher angesiedelt haben können, müssen zwar dann noch ausgeheilt werden, tun dies aber, sofern sie nicht selbst in neuer Verbindung zur Blutbahn stehen. Ist freilich erst, wie bei der Streptokokkensepsis meist schon sehr frühzeitig, eine Ansiedlung am Endokard erfolgt, dann ist operative Behandlung unmöglich. Auch von der immer wieder empfohlenen Chemotherapie ist bei der Sepsis nichts zu erwarten. Daß sie immer noch empfohlen wird, dürfte nur von der unrichtigen Anwendung des Ausdrucks Sepsis auf Fälle, die keine echte Sepsis sind, herrühren.

Außer der Anwendung aller im vorausgegangenen besprochenen Methoden, die dazu berufen sind, unmittelbar in die Pathogenese der Infektionskrankheiten einzugreifen, hat der Arzt nun noch die Möglichkeit und die Pflicht, einzelne *Symptome zu behandeln*, d. h. einzelne gestörte Teilfunktionen in die richtige Bahn zu lenken. Oft wird er damit rettend auch den Gesamtprozeß beeinflussen. So ist z. B. eine alte klinische Regel, daß im Vordergrund der Pneumoniebehandlung die Stützung des Kreislaufs stehen muß. Auf alle diese therapeutischen Aufgaben, die bei den einzelnen Infektionskrankheiten jeweils verschieden sind, einzugehen, gehört nicht hierher. Die Richtlinien für das ärztliche Handeln in dieser Beziehung ergeben sich zum größten Teil aus einer gründlichen wissenschaftlichen Kenntnis der morphologischen und physiologischen Veränderungen, die bei den Infektionskrankheiten in Betracht kommen; so wird z. B. die Kenntnis der Störungen der Magendarmfunktionen Hinweise auf eine vernünftige Diättherapie geben, diejenige der Stoffwechselstörungen auf die manchmal vorhandene Notwendigkeit, mangelnde Substanzen, wie etwa Vitamin C oder Nebennierenhormon, zu ersetzen. Darüber hinaus ist es schließlich noch ärztliche Pflicht, rein empirische Methoden, wie sie uns Volksmedizin und Naturheilkunde vermitteln, nicht zu vernachlässigen, so etwa die Freiluftbehandlung der Pneumonien. Ein zunehmendes pathogenetisches Verständnis wird weitere Einblicke in die Wege geben, die die natürliche Heilkraft des dem Arzt anvertrauten Lebens beschreitet; und sie darin zu bestärken, ist die Grundlage aller Prophylaxe und Therapie der Infektionskrankheiten.

Schrifttumsverzeichnis.

ASCHOFF: Med. Welt **1937**, 1023.

BENNHOLD: Erg. inn. Med. **42**, 273 (1932). — BERGER: Münch. med. Wschr. **1936**, 751. — BERGMANN-STAEHELIN: Handb. d. inn. Med., 3. Aufl. 1934, Bd. I. Abschnitte von MORAWITZ, MASSINI, LIEBERMEISTER, SCHITTENHELM, HEGLER u. NAUCK, GLANZMANN, KLOTZ. — BIELING: [1] Verh. dtsh. Ges. inn. Med., Wiesbaden **1930**, 438; [2] Medizin u. Chemie Bd. III. Leverkusen 1933; [3] Viruskrankheiten des Menschen. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1938. — BINGOLD: Die septischen Erkrankungen. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937. — BÜRGER: Pathologische Physiologie. Berlin: Julius Springer 1936.

Die ansteckenden Krankheiten, herausgeg. von M. GUNDEL. Leipzig: Gg. Thieme 1935. Abschnitte von HEGLER, GUNDEL, v. BORMANN, GOTSCHLICH, LÖHR. — DOERR: [1] Sein und Vergehen der Seuchen. Basler Universitätsreden Bd. III. Helbig u. Lichtenhahn 1932; [2] Kritik der Lehre von der erworbenen und natürlichen Immunität. Festschr. f. ZANGGER. Zürich: Rascher 1934; [3] Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allg. Darstellung. Lehrb. f. inn. Med., 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1936; [4] Z. Hyg. **118**, 212 (1936). — DOERR u. VÖCHTING: Rev. gén. d'ophth. **34**, 409 (1920). — DORFMAN: Vergleich der lobären Pneumonie in Amerika und Deutschland. Diss. München 1937. — DRBOHLAV: Med. Klin. **1937**, 1006.

EPPINGER, KAUNITZ u. POPPER: Die seröse Entzündung. Wien: Julius Springer 1935.

FEIN: Die Anginose. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1921. — FLEXNER, zit. nach MORAWITZ: Handb. d. inn. Med., 3. Aufl. 1934, Bd. I.

v. GARA u. HERTZ: Arch. Kinderheilk. **103**, 204 (1934). — GERBASI u. GIUFFRÉ: Zbl. Bakt. I Orig. **108**, 58 (1928). — GINS: Beiträge zur Pathogenese und Epidemiologie der Infektionskrankheiten. Leipzig: Gg. Thieme 1935. — GOTTSSTEIN: Epidemiologie, Grundbegriffe und Ergebnisse. Leipzig u. Wien: F. Deuticke 1937. — GRAFE: Münch. med. Wschr. **1933**, 447, 494, 527 u. 1063. — GROTE: [1] Klin. Wschr. **1937**, 41; [2] Münch. med. Wschr. **1920**, 1083; [3] Dtsch. Ärztebl. **1936**, 455. — GUNDEL u. SCHLÜTER: Klin. Wschr. **1933**, 1633. — v. GUTFELD u. MAYER: Zbl. Bakt. I Orig. **124**, 122 (1932).

HALDANE: Die philosophischen Grundlagen der Biologie, übersetzt von A. MEYER. Berlin: Prismen-Verlag 1932. — HAYAKAWA, zit. nach KLOTZ: Handb. d. inn. Med., 3. Aufl. 1934, Bd. I. — HEGLER: Münch. med. Wschr. **1937**, 637. — HIRSZFELD: Klin. Wschr. **1931**, 2153. — HÖRING: [1] Münch. med. Wschr. **1935**, 213; [2] Erg. inn. Med. **52**, 336 (1937); [3] Z. klin. Med. **121**, 231 (1932); [4] Erg. inn. Med. **48**, 364 (1935); [5] Z. klin. Med. **123**, 258 (1933); [6] Klin. Wschr. **1932**, 793; [7] Münch. med. Wschr. **1933**, 883; [8] Med. Klin. **1938**, 352. — HÖRING u. ARJONA: Z. exper. Med. **91**, 549 (1933). — HÖRING u. CASTAÑEDA-PALACIOS: Hippokrates **1937**, 217. — HOME FRANCIS: Edinburgh 1759; zit. nach GLANZMANN: Handb. d. inn. Med., 3. Aufl. 1934, Bd. I. — HÜBSCHMANN: Die pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928. — HUSLER u. SPATZ: Z. Kinderheilk. **38**, 428 (1924).

JOHNSON u. GOODPASTURE: Amer. J. Hyg. **23**, 329 (1936). — JÜRGENS: Grundlagen der Epidemiologie. Leipzig: J. A. Barth 1936.

KLINGE: Dtsch. med. Wschr. **1936**, 1529. — KNAUER u. JAENSCH: Jb. Kinderheilk. **130**, 265 (1931). — KYLIN: Med. Klin. **1935**, 171.

LAUCHE: Handb. d. path. Anat. Bd. III, 1, 915. — LIEBMANN: Med. Klin. **1937**, 1368. — v. LINGELSHHEIM: Handb. d. path. Mikroorg., 3. Aufl. 1928. — LUBARSCH: Z. Chir. **234**, 32 (1931).

MARAGLIANO: Z. klin. Med. **14**, 309 (1888). — MARGULIS: Dtsch. Z. Nervenheilk. **97**, 179 (1927). — MARTINI: [1] Med. Klin. **1933**, 1248; [2] Wege der Seuchen. Stuttgart: F. Enke 1936.

NAEGELI: Münch. med. Wschr. **1936**, 339. — NISSLE: Klin. Wschr. **1932**, 1456. PETÉNYI: Klin. Wschr. **1927**, 1953.

RICHTER: Medizingeschichtliche Untersuchungen über die Entstehung einiger wichtiger Begriffe der Infektionslehre. Diss. München 1938. — RIMPAU: Münch. med. Wschr. **1934**, 1877. — RÖSSLE: [1] Klin. Wschr. **1936**, 804; [2] Klin. Wschr. **1933**, 574. — ROSENOW: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden **1930**, 405. — DE RUDDER: [1] Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Berlin 1931; [2] Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Gg. Thieme 1934. — RUGE, MÜHLENS, ZUR VERTH: Krankheiten und Hygiene der warmen Länder. Leipzig: Gg. Thieme 1930.

SARTORIUS: Med. Klin. **1932**, 777. — SCHITTENHELM: [1] Münch. med. Wschr. **1920**, 1309; [2] Klin. Wschr. **1932**, 905. — SCHITTENHELM u. SCHLECHT: Dtsch. Arch. klin. Med. **86**, 329 (1918). — SCHOTTMÜLLER: Der Typhus abdominalis. Handb. d. inn. Med., 2. Aufl. 1925. — SCHOTTMÜLLER u. BINGOLD: Die Sepsis. Handb. d. inn. Med. von MOHR-STÄHELIN, 2. Aufl. 1925.

v. UEXKÜLL u. KRISZAT: Streifzüge durch die Umwelten von Tieren und Menschen. Berlin: Julius Springer 1934. — URBACH u. WOLFRAM: Med. Klin. **1933**, 1619.

WENCKEBACH: Med. Klin. **1936**, 1594. — WILDGRUBE: Erg. inn. Med. **45**, 643 (1933).

Sachverzeichnis.

- Abszesse 53.
Acetonurie 26.
Acidose 26, 27.
Acne 53.
Agglutination 30.
Agranulocytose 68.
Aktinomykose 12, 20, 55.
Albuminurie 14, 22, 26.
Allergie 17, 20, 37ff., 73ff.
Alles-oder-nichts-Gesetz bei cyclischen Infektionskrankheiten 80.
Alastrim 129.
Allgemeingefühle, Störung der 14, 23.
Allgemeinfektion 8, 9, 48, 50, 78.
—, Therapie der 163.
Allgemeinsymptome der Infektionskrankheiten 14, 17, 23.
Allylamin und -formiat 22.
Amoeba coli 44, 45, 62, 65.
Amöben 118.
Anaphylaxie 22, 38, 74, 170, 174.
Anergie 39, 82, 172.
„Anfallskrankheiten“ 101, 108.
Angina 18, 50, 67, 68, 69f., 131.
—, Nachkrankheiten der 20.
—, Übertragbarkeit der 149.
Anginakrankheiten 50, 51, 64, 67, 79, 150.
Anginose 70.
Anpassung von Makro- und Mikroorganismus 3, 10, 13, 16.
Antikörper, spezifische 25, 29.
— — antibakterielle (antiinfektiöse) 30.
— — — und Immunität 36.
— — antitoxische 29.
— — — in der Pathogenese 30, 34.
— — — und Immunität 36.
—, paraspezifische (übergreifende) 31, 116.
Antiphagine 65.
Antipyretica 171.
Antipyrin 172.
Appendicitis 18.
Arthigon 159.
Arthrose 74.
Arthusscher Versuch 73.
Arzneixanthem 19, 70.
Asthma 74.
Atmung 27.
Ausfallserscheinungen, nervöse 15, 17, 20.
Ausschließungsverhältnis von Lungen- und Miliartuberkulose 115, 146.
Bac. botulinus 56, 67.
— faecalis alcaligenes 58.
— lactis aërogenes 58.
— symbiophiles 61.
Bact. pyocyaneum 142, 145.
— tularense 12, 104.
Bakteriämie 24, 52, 75, 82.
— bei Sepsis 140.
—, terminale 52.
Bakterien als Symbionten 11, 12, 42, 43f.
—, nur von Mensch zu Mensch übergehende 11, 49, 50.
Bakteriophage 64, 125.
Bakterizidieversuch 153.
Bandwürmer 4, 44, 51, 119.
Bangsche Krankheit 12, 21, 100ff., 131.
— —, Immunität bei 36, 39.
— —, Endocarditis bei 154.
— — und Sepsis 146.
Bangbacillus 12, 102.
Bazillenträger 45.
Bilharzia 119.
Bindegewebe 20.
Biozoenose 12, 49, 51.
Bläschenkrankheiten 128.
Blutbildveränderung 15, 17, 19, 27, 40.
Blutdruck 26, 27.
Blutvergiftung 138.
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 26.
Boden (und Infektionskrankheiten) 29.
Botulismus 5, 29, 66f.
Bronchopneumonie 51, 59, 150, 152.
Brucellen 102.
Calcium 171, 174.
Calmette-Impfung 160.
Calorienaufnahme des Fiebernden 26.
Capillarsystem 19.
Chagas-Krankheit 120.
Chemotherapie 162, 166.
Chinin 159, 172.
Chlorgehalt des Harns 26.
Cholangitis lenta 60.
Cholera 14, 21, 40, 63, 65.
Cholera bacillen 11, 62, 65.

- Cholera nostras 63.
 Coli-Bacillen **62**.
 — als Symbionten 9, 11, 45, 58.
 —, Eintrittspforten 15, 32.
 —, elektives Lokalisationsvermögen 48.
 —, Variabilität 46.
 — bei Lokalinfektionen 59, 60, 61.
 — bei Herdinfektion 77.
 — und Bakteriophag 65.
 — Sepsis 142, 144, 154.
 Coli-Infektionen und Herpes 131.
 Colitis gravis ulcerosa 62, 63.
 Continua 24, 40.
 Corynebaccillen 58, 73, 115.
 Cyclische Infektionskrankheiten 4, 36, 50, 79, **80ff**.
 — —, akute 86ff.
 — — — mit vorwiegendem Organmanifestationsstadium 87.
 — — — mit vorwiegendem Generalisationsstadium 95.
 — —, chronische 109ff.
 — —, Therapie 166.
 Cycclus 40, 112.
- Darm, Infektionen des 4, 9, 50, 51, **61**.
 Darmfunktion 26.
 Dengue 13, **136**.
 Dermatotropie 48, 123.
 D'Hérellesches Phänomen s. Bakteriophage.
 Diabetes mellitus 28, 53.
 Diazoreaktion 25.
 Dikrotie 27.
 Diphtherie 9, 15, 21, 50, 67, **72f.**, 131.
 —, Antikörperwirkung bei 30, 164.
 —, Nebennieren bei 29.
 —, Toxine bei 29.
 — und Ruhr 64.
 Diphtheriebacillus 11, 43, 45, 58, 68, **73**.
 —, Variabilität des 47.
 Disposition 27f.
 Drüsenfieber 15, 123, **127**.
 Drüsentuberkulose 114.
 Durchfall 14, 26.
 Durchsuchungspräzession 124.
 Dysbakta 159.
 Dysbakterie des Dickdarms 62, 68.
- Eintrittspforte 15, 32.
 Eisophylaxie 19.
 Eiterung 4, 15, 17, 19, 20, **53f**.
 Eiweißstoffwechsel 25.
 Ektotoxine, Organotropie 165.
 —, örtliche Wirkung 165.
 —, Vorkommen 29.
 — bei Allgemeininfektion 69.
 — bei Lokalinfektion 52.
 — bei cyclischer Allgemeininfektion 80.
 — in der Therapie 161.
- Empfänglichkeit **37ff.**, 82.
 — und Infektiosität 48.
 —, Grade der 37.
 Empyem 54, 61.
 Encephalitis 12, 15, 20, 131, **133f**.
 Endocarditis rheumatica 20, 76, 78.
 —, experimentelle 22, 38.
 — lenta 148, **152**.
 — ulcerosa 155.
 — verrucosa 76, 78, 155.
 Endotoxine beim Keuchhusten 92.
 — in der Pathogenese 30, 47.
 — in der Therapie 161.
 Entamoeba histolytica 65.
 Enteritis infectiosa (paratyphosa) 14, 63, **65f.**, 131.
 — Bacillen 11, 24, 33, 45, 58, **66**.
 Enterokokken 55, 60, **62**, 148, 151, 152, 154.
 Entwicklungszyclus von Keimen 12, 24, 46, 105, 108, 120, 121.
 — von Vira 135.
 Entzündung 16, 17, 20.
 —, allergische (hyperergische) 17, 18, 22, 37, 88.
 —, seröse 17, 22.
 —, spezifische 17, 18, 35, 112.
 —, unspezifische 17.
 Erdinfektionen 55.
 Erkältungskrankheiten 57.
 Erntefieber 105.
 E-Ruhr 64.
 E-Ruhrbacillen 71.
 Erysipel 51, **53f.**, 79, 125, 131, 149, 150, 152.
 — Streptokokken 148.
 Erythema exsudativum multiforme 114, 133.
 — infectiosum 127.
 — nodosum 114.
 — subitum 127.
 Exantheme 14, 15, 16, 19, 107.
 — als Organmanifestation 126.
 —, septische 141.
 —, tuberkulöse 114.
 Exanthemkrankheiten 123, **125ff**.
- Favus 12, 55.
 Febris herpetica 131.
 Feiung, stille 72, 124, 134.
 Felsengebirgskrankheit 107.
 Fettstoffwechsel 26.
 Fieber 14, 22, **23ff**.
 Fiebermittel 171.
 Fiebertherapie 169.
 Fiebertypen 40.
 Fièvre boutonneuse 107.
 Filarien 44, **122**.
 Fleckfieber 12, 14, 25, 40, **107**, 131.
 — Rickettsie 12, **108**.

- Fleischvergifter s. Enteritisbacillen.
 Framboësie 118.
 Fränkelscher Gasbacillus s. Gasbrand.
 Friedländer-Bacillen 58, 59, 154.
 Frühinfiltrat, tuberkulöses 113, 115.
 Führendes Symptom 14, 15, 17, 50.
 Furunkulose 53.
- Gallenwege, Infektion der 4, 9, 51, 60.
 Gasbrandbacillus 55, 62.
 Gasbrandbacillensepsis 144.
 Gelbe Farbstoffbildner 142, 145.
 Gelbfieber 13, 18, 43, 123, 136.
 Gelenkrheumatismus s. Polyarthrit. **s.**
 Generalisation 51, 81, 82.
 —, Therapie in der 168.
 Genickstarre s. Meningitis.
 Genius epidemicus 39, 72.
 Globulin-Albumin-Quotient 25.
 Gonorrhöe 15, 51, 57, 60, 131.
 Gonokokken 11, 43, 45, 58.
 Gonokokkensepsis 144, 154.
 Granulom, venerisches 123, 128.
 Granulome, entzündliche (spezifische)
 17, 20, 95, 112.
 Grippe 14, 21, 26, 90ff., 123, 125, 131,
 135.
 Grundtypen der Symbiosestörung 50.
 Grundumsatz 25.
- Haffkrankheit** 4.
 Harnsäure 25.
 Harnstoff 25.
 Harnwege, Infektion der 4, 9, 15, 50,
 51, 60, 131.
 Hautkrankheiten, infektiöse 51, 52f., 55.
 Heilfieber 22, 23.
 Herdinfektion 48, 54, 73ff., 155.
 Herdreaktion 169.
 Herpes simplex (labialis) 12, 131f.
 — bei den verschiedenen Infektions-
 krankheiten (Tabelle) 131.
 — bei Paratyphus 99.
 — zoster 12, 33, 130.
 Hirnhäute, Infektionen der, s. Menin-
 gitis.
 Histamin 22.
 Hofmannsche Bacillen 58.
 Hormone 27f.
 Hygiene 6.
 — und Spezifität der Erreger 35.
 Hyperergie 39, 73.
 Hyperergische Reaktion bei akuten
 cyclischen Infektionskrankheiten 87.
 — — bei Pneumonie 88.
 — — bei chronischen Infektionskrank-
 heiten 112.
 — —, Infektionen mit 50, 51, 73ff., 79,
 155.
 — —, Infektionen mit, Therapie 170.
- Hypophyse 24, 28.
 Hypo- und Hyperproteinämie 25.
- Idiosynkrasie 40.
 Impfung mit Bakterien 161.
 — mit Toxin 161.
 Immunisierung, aktive 163, 165.
 — — bei Brucellosen 163.
 — — bei Keuchhusten 163.
 —, passive 164, 165.
 Immunität s. auch Unempfindlichkeit.
 30, 36ff.
 —, klinische 4, 36.
 —, lokale bei Cholera 162.
 —, serologische 36.
 —, unspezifische 156.
 — bei cyclischen Infektionskrankheiten
 83/84.
 — und Stadien 41, 81.
 — und Spezifität 34.
 — und Symbiont 43/44.
 Immunitätslehre 36.
 Infektion 5, 8.
 —, latente 8.
 Infektionen mit hyperergischer Reak-
 tion s. hyperergische Reaktion.
 Infektionsdosis 27, 52.
 Infektionsimmunität 84, 102, 111.
 Infektionskrankheit, Definition 3ff.
 —, unspezifische 35.
 Infektionslehre, klinische 5.
 Infektionsresistenz 21, 27, 28, 48, 111,
 143.
 Infektionsschiene 132.
 Infektionsstoffe 3, 10ff.
 Infektiosität 47, 143.
 Influenzabacillen 11, 45, 58, 59, 61, 91f.
 Inkubation 4, 40, 41, 82.
 —, abgekürzte 125.
 — bei cyclischen Infektionskrank-
 heiten 81.
 — bei Lokalinfectionen 72.
 — und toxische Stoffe 25.
 — und Primärstadium 111.
 —, Prophylaxe in der 167.
 Innere Sekretion 27f.
 Intermittens 24, 40.
 Intracutanproben 102.
 Ischias 73, 170.
- Kala-azar** 120.
 Kampf zwischen Mensch und Bacillus 3,
 46.
 Katarrhe der Schleimhäute 9, 17, 21,
 57f.
 Keuchhusten 14, 92f., 125, 131.
 Keuchhustenbacillen 11, 45, 58, 71, 93.
 Kieler Lehre 66.
 Kinderkrankheiten 124.
 Kinderlähmung s. Poliomyelitis.

- Klima 29.
 Knochenmark 19.
 Kochsalzstoffwechsel 26.
 Kollaps 27.
 Kommabacillen 62.
 Komplementbindung 30.
 Konstanz der Erreger 4, 31, 32.
 — der Infektionskrankheiten 4, **31ff.**
 Konstitution 27f.
 Körperfremdheit von Bakterien 45.
 — von Vira 125.
 Körperhöhlen, Infektionen der fakultativ sterilen 59.
 —, Infektionen der obligat sterilen 60.
 Krankheitsimmunität s. Immunität u. Unempfänglichkeit.
 Kreislauf 14, 26f.
 Krise 25.

Lamb 44, 45, 60, 118.
 Latenz 44, 45.
 Lebensalter und Infektionsresistenz 28.
 — und Spezifität 35.
 Lebercirrhose, luische 117.
 Leberschwellung 18, 26.
 Leishmania donovani 120.
 Lepra 31, **115.**
 Leprabacillen **116.**
 Leukämie 5, 14, 68.
 Lobärpneumonie, croupöse 79, **87ff.**, 131, 150.
 —, führendes Symptom bei 14, 15.
 —, hyperergische Entzündung bei 21.
 —, Schüttelfrost bei 24.
 —, Stadien bei 40.
 —, Toxine bei 29.
 —, Übertragbarkeit bei 149.
 —, Urinbefund bei 26.
 Lokalinfection 8, 9, 17, 40, 50, **51ff.**
 —, Therapie 163.
 Lokalisationsvermögen, elektives 48, 75.
 Lokalisatorisches Prinzip 49, 78, 122.
 Lupus vulgaris 114.
 Lymphdrüsenanschwellung (Lymphangitis und -adenitis) 15, 17, 18, 53.
 Lysocyme 57.
 Lyssa, s. Tollwut.

Magen, Infektionen des 60.
 Magenfunktion 26.
 Malaria 18, 27, 32, 102, **121**, 131.
 —, Schüttelfrost bei 15, 24.
 — (Impfmalaria) 169, 170.
 Malariaplasmidien 24, 44, 46, **121.**
 Maltafieber (s. auch Bangsche Krankheit) 12, **100ff.**
 Maltabacillen 12, **102.**
 Masern 12, 14, 40, 43, **125f.**, 131.
 —, Urinbefunde bei 25, 26.
 Masernvirus 127.

Maul- und Klauenseuche 12, **132f.**
 Meningitis 4, **61.**
 — bei Sepsis 140.
 — epidemica 15, 20, **89f.**, 131.
 — tuberculosa 115.
 Meningokokken 11, 38, 43, 45, 58, **90.**
 —, Organotropie der 48.
 Meningokokkensepsis 145, 146, 154.
 Membranbildung 15.
 Mesenchym 17, 38, 74.
 Metastasen 52, 75.
 —, septische 141.
 Micrococcus catarrhalis 43, 45, 58.
 Mikrokokken, gramnegative 11, 58.
 Milärtuberkulose 112, **146f.**
 —, Herpes bei 131.
 —, Tuberkel bei 141.
 — und Stadien der Tuberkulose 113, 115, 145.
 Milzbrand 12, 21, **55.**
 Milzbrandbacillen 12, **55.**
 Milztumor 14, 17, 18.
 Morax-Achsenfeld-Bacillen 58, 59.
 Morbidität 87.
 Mumps 123, **128.**
 Mundspirochäten 105, 110.
 Mundstreptokokken 58.

Nachkrankheiten bei Infektionskrankheiten 102, 112.
 Nasendiphtherie 73.
 Nebennieren 27, 29.
 Neosalvarsan 159, 160.
 Nephritis (nach Scharlach) 71.
 Neurotropie 48, 56, 123.
 Normergisch 17, 38, 82.
 Normierte Infektionskrankheiten 40, 52, 80.

Obstipation 26.
 Ödembildung 20, 21.
 Organaffinität s. Organotropie.
 Organfixation s. Organotropie.
 Organmanifestation 51, 81, **83.**
 —, Therapie in der 166.
 Organotropie 48, 83, 123.
 Organtuberkulosen 115.
 Orientbeule 120.
 Ozaenabacillen 58.

Panaritien 53.
 Pantropie 123, 135.
 Pappataciefieber 13, **136.**
 Paracolibacillen 45, 58.
 Paragglutination 108.
 Parallerie 88.
 Paralyse, progressive 170.
 Paratyphus A **99.**
 Paratyphus B abdominalis 14, 31, 33, **99f.**, 131.

- Paratyphus B-Bacillen 11, 60, **100**.
 — — und Enteritidisbacillen 24, 66.
 — — und Colibacillen 45, 58, 62.
 — —-Sepsis 144.
 Paratyphus C **66**.
 Parotitis epidemica s. Mumps.
 Pathergisch 17.
 Pathogenität 47.
 Pemphigus 133.
 Perlsucht 12, 111.
 Perniziöse Anämie 60.
 Pest 12, 14, 15, 18, **93**, 146.
 Pestbacillen 12, **94**.
 Phagocytose 19.
 Phlegmone 53.
 Phthise 115.
 Phylogenie der Symbiose 2, 7, 11, 12, 13.
 Pilze als Symbionten 42, **43f**.
 Pilzkrankheiten 55.
 Plasmodien s. Malariaplasmodien.
 Plaut-Vincentische Angina 70.
 Pleuritis exsudativa 20, 26, 114.
 Pneumokokken 11, 32, 38, 43, 45, 58,
 61, **88f.**, 148.
 — bei Bronchopneumonie 59.
 — bei Grippe 92.
 — bei Katarrhen 57.
 —, Spezifität 34.
 —, Variabilität 46.
 Pneumokokkensepsis 145/46, 152, 154.
 Pneumonie, croupöse, s. Lobärpneumonie.
 — s. auch Bronchopneumonie.
 Pneumotropie 91, 115, 123.
 Pocken 12, 14, 21, 36, 40, 43, **128f**.
 —, Guarneri-Körperchen bei 124.
 —, Exanthenstadien bei 40.
 Poliomyelitis anterior acuta 12, 15, 20,
43, **134**.
 — — — und Herpes zoster 130.
 — — — und Herpes simplex 131.
 — — — und Tierseuchen 133.
 Polyarthrits enterica 64.
 —, experimentelle 38.
 — rheumatica 21, 46, **74ff.**, 131.
 — — und Rheumatoid 64.
 — — und Sepsis 155.
 — —, Erregerfrage 125, 151.
 — —, Übertragbarkeit 149.
 — —, Therapie 171f.
 Poncetsches Rheumatoid 78.
 Prägranulämie 147.
 Primäraffekt 82, 103, 111.
 Primärkomplex, tuberkulöser 113.
 Primärstadium 111.
 —, Therapie im 167.
 Protosil 158, 159, 163.
 Prophylaxe **156ff**.
 Protozoen als Symbionten 12, 42, **44**,
 46, 118.
- Protozoenkrankheiten 79, **118ff**.
 —, lokale 49, 51, 118.
 Pseudocroup 21.
 Pseudodiphtheriebacillen 11, 45, 47, 58,
 62, 68.
 Psittacose 12, 14, 48, **94**, 123, 131, 135.
 —, Virus **94**.
 Puls 26f.
 Pyramidon 172.
 Pyrifur 169.
 Pyrogene Stoffe 23, 24, 25.
- Rattenbissfieber** 12, **118**, 131.
 —, Spirillen des 12, **118**.
 Recurrens-Fieber s. Rückfallfieber.
 Reifung, serologische 72.
 Reitersche Krankheit 64.
 Reizkörpertherapie 157, 169.
 — und Antipyretica 174.
 Rekonvaleszentensera 162, 165.
 Relaps 101, 105.
 Remittens 24, 40.
 Resistenz s. Infektionsresistenz.
 Reststickstoff 25.
 Reticuloendotheliales System 18, 162.
 Rezidiv 40.
 — bei Bangscher Krankheit 101.
 — bei chronischen Infektionskrankheiten 112.
 — bei Malaria 121.
 — bei Typhus 98.
 — bei Scharlach 98.
 Rezidivstamm 120.
 Rheumatismus 20, 21, **74ff**.
 — und Allergie 39.
 — und Tuberkulose 114.
 Rheumatoid 20, **64**, 71.
 Rickettsia provazeki 108.
 — wolhynica 109.
 Rickettsien als Symbionten 12, 107.
 Rickettsienkrankheiten 106f.
 Röteln 12, **127**.
 Rotz 12.
 Rückfallfieber 12, 26, **105f.**, 131, 146.
 Rückfallfieberspirille 12, **106**.
 Ruhr 4, 9, 14, 20, 21, 50, **63ff.**, 125, 131.
 —, Toxine bei 29, 30.
 —-Rheumatoid 20, **64**.
 Ruhramöben 20, 44, **65**.
 Ruhrbacillen 11, 45, 58, 62, **64**.
- Salicylsäure 173.
 Samoapocken 129.
 Scharlach 14, 19, 39, 50, 67, **70ff.**, 131.
 —, Antikörper bei 29, 30.
 —, Drüsenabsceß bei 53.
 —, Nephritis bei 20.
 —-Rezidiv 98.
 —-Rheumatoid 64.
 —-Übertragbarkeit 149.

- Scharlach, Urinbefund bei 26.
 —, Virusfrage bei 125.
 Scharlachstreptococcus **71**, 148.
 Schlafkrankheit **15**, **119**.
 Schlangenbisse 5, 31.
 Schlammfieber 105.
 Schleimhäute, lokale Infektionen der **57**.
 — s. auch Katarrhe.
 Schmutzinfektionen 11, 12, 49, 50, 55, 118.
 Schüttelfrost 15, 16, **24**, 86.
 Schutzwirkung von Rekonvaleszenten-serum 124.
 Schweine-Rotlaufbacillen 12, 38.
 Schwitzkur 173.
 Sekundärstadium s. Generalisation.
 Sensibilisierung 73.
 Sepsis 4, 9, 51, 79, **136ff.**
 —, Arten 140, 141.
 —, Definition 138.
 —, Durchfälle bei 26.
 —, Erreger **79**, 141.
 —, Herpes bei 131.
 —, lenta s. Endocarditis lenta.
 —, Nebenniere bei 29.
 —, Schüttelfrost bei 15, 24.
 —, Therapie 174.
 — tuberculosa acutissima 147.
 Sepsisherd 139, 140.
 Seröse Häute 20, 38.
 Serumkrankheit 5, 16, 19, 37, 71, 74, 170.
 Serumprophylaxe 161.
 Serumreaktionen, spezifische
 — — als Diagnosticum 30.
 — — bei nichtinfektiösen Krankheiten 31.
 — — bei Tuberkulose 114/15.
 — — bei Viruskrankheiten 124.
 — — und Hormone 28.
 — — und Immunität 36.
 — — und Pathogenese 29, 30.
 — — Verhältnis zu chemischen Reaktionen 34.
 Serumreaktionen, unspezifische 26.
 Serumtherapie 161, 163.
 — bei Diphtherie und Scharlach 164.
 — bei Gasbrand 165.
 — bei Lobärpneumonie 161, 165.
 — bei Meningitis epid. 161, 169.
 — bei Tetanus und Botulismus 164.
 —, unspezifische Wirkung 169.
 Smegmabacillus 43, 45, 110.
 Sodoku s. Rattenbißfieber.
 Soor 59.
 Spezifität 4, 18, 22, **33ff.**
 — und Herpesfrage 132.
 Spirochätosen, tierische 111.
 Splenomegalie, tropische 120.
 Stadienlehre 4, **40ff.**, **81ff.**, 112.
 Staphylokokken **54**.
 — als Symbionten 11, 45.
 — bei Lokalinfektionen 53, 59, 60, 61, 62.
 — bei Sepsis 142, 143, 144, 154.
 Stoffwechsellerscheinungen bei Infektionskrankheiten 23ff.
 Stomatitis aphthosa, s. Maul- u. Klauen-seuche.
 — epidemica 131, **132**.
 Streptococcus mucosus 148.
 — putrificus **61**, 148, 154.
 — viridans 148, 150, **152**.
 Streptokokken **54f.**, **148ff.**
 — als Symbionten 11, 43, 45, 58.
 —, Variabilität 46.
 —, elektives Lokalisationsvermögen 48.
 —, Eintrittspforten 15, 32.
 — und Allergie 38, 40.
 — bei Lokalinfektionen 53, 54, 59, 60, 61, 62.
 — bei Herdinfektion 77.
 — Sepsis **147ff.**
 —, hämolyisierende 148, 150, 151.
 —, — bei Anginakrankheiten 68.
 —, — bei Herdinfektion 77.
 —, — bei Grippe 92.
 —, anhämolytische 148, 150, 151, 152.
 —, vergrünende 150, 151, 152.
 — Infektionen 52, **150ff.**
 — —, Therapie bei 163.
 Symbiose 3, 7, 10, 42.
 Symbionten, normale 7, 11.
 Syphilis 18, 19, 21, 39, 102, **116**, 170.
 Syphilisspirochäte **118**.
 Systematik der Infektionskrankheiten 5.
 Tabardillofieber 107.
 Taboparalyse 117, 170.
 Tetanus 9, 29, 51, 52, **56**.
 Tetanusbacillen 12, **57**.
 Tertiärstadium s. Organmanifestation.
 Therapia magna sterilisans 163.
 Therapie **156ff.**
 —, experimentelle 160.
 —, —, Erfolge der (Tabelle) 157, 158.
 —, symptomatische 175.
 —, unspezifische 157, 168.
 Tod des Wirtsorganismus (Bedeutung desselben für die Phylogenese) 85.
 Tollwut 12, 32, 124, **134f.**
 Tonsillen 18, 19.
 — s. auch Anginakrankheiten.
 — bei Herdinfektion 75.
 Toxine (s. auch Ekto- u. Endotoxine)
 — als Funktionsausdruck der Bakterien 47.
 — und Eiweißfraktionen 25.
 — und Histamin 22.
 — und Pathogenese 23, 29, 34.

- Toxine, prophylaktische Anwendung 161.
- Trachom 59, 123.
- Trias „Typhus-Sepsis-Miliartbc.“ 95.
- Trichina 44, 46, 122.
- Trichinose 4, 122, 131.
- Trichomonas 44, 45, 60, 118.
- Trypaflavin 159.
- Trypanosoma gambiense 120.
- Tsutsugamushi-Fieber 107.
- Tuberkelbacillen 18, 20, 43, 45, 77, 115.
- Sepsis 146/147.
- Tuberkulose 31, 36, 37, 38, 39, 112ff.
- , Diazoreaktion bei 25.
- , morphologische Symptome bei 18, 19, 20, 21.
- , Therapie 160, 163, 170.
- Tuberkulide 114.
- Tuberkulin 160, 163.
- Tularämie 12, 15, 21, 103, 146.
- Tularämiebacillen 12, 104.
- Typhus abdominalis 1, 9, 33, 39, 96ff., 131.
- —, Durchfall bei 14.
- —, Immunität bei 30, 31, 36.
- —, Roseolen bei 19.
- —, Urinbefund bei 25, 26.
- —, Stadien bei 40.
- —, Typhusknoten 21.
- Typhusbacillus 2, 43, 58, 60, 99.
- , Organotropie des 48.
- , Variabilität des 46.
- und Colibacillus 11, 45, 62.
- und Bakteriophag 65.
- als Eitererreger 20.
- Typhusbacillensepsis 144.
- Überempfindlichkeit 39, 41, 82.
- Überempfindlichkeit, angeborene 40.
- Uliren 159.
- Umstimmung 157, 167, 168.
- Umweltslehre 2.
- Undulierendes Fieber 101.
- Unempfindlichkeit (s. auch Immunität) 36ff., 41, 82.
- Unterimmunität 39, 82.
- Urobilinurie 26.
- Urotropin 159.
- Urticaria 74.
- Vaccine 68, 126, 129.
- Variabilität der Bakterien 43, 46, 148.
- Variola s. Pocken.
- Variolois 129.
- Variellen s. Windpocken.
- Veränderlichkeit des Antigens 117.
- Vergiftungen 5, 45.
- Vermehrung von Keimen im strömenden Blut 52, 139.
- Vibrio Metschnikoff 11.
- Vira 12, 43, 122ff.
- , Spezifität der 31, 33.
- , Organotropie der 48.
- und Immunität 84.
- und Bakteriophag 65.
- und Bakterien (Synergismus) 91, 124, 125, 132.
- Virulenz 47.
- Virulenzverhältnis 143.
- Virus fixe 135, 160, 162.
- Viruskrankheiten 50, 122ff.
- , lokale 123.
- , Normierung 40, 123.
- und Schüttelfrost 24.
- und Sepsis 79, 124.
- Vitamine 28f.
- Wassermannsche Reaktion 117, 118.
- Weigertscher Intimatuberkel 115, 147.
- Weigelscher Impfstoff 159.
- Weilsche Krankheit 12, 18, 104, 131.
- Weil-Spirochäten 12, 105.
- Wetter (und Infektionskrankheiten) 29.
- Windpocken 12, 33, 129f., 131.
- Wochenbettfieber 149.
- Wolhynisches Fieber 108f., 131.
- Wunddiphtherie 69, 73.
- Wundeiterungen 4, 15, 51, 53f.
- Wundinfektionen, anaerobe 29, 32, 55.
- Wundinfektionserreger, anaerobe 12, 55.
- Wundscharlach 69.
- Wundsepsis 152.
- Würmer als Symbionten (s. auch Bandwürmer) 12, 42, 44, 45, 46, 119, 122.
- Wurmkrankheiten 51.
- Xerosebacillen 58.
- Zelleinschlüsse 124.
- Zellschmarotzer 124.
- Ziegelmehlsediment 25.
- Zoonosen 11, 12, 15, 49, 50, 93, 100, 102.
- Zungenbelag 14, 26.