

Werk

Titel: Kriterien der bakteriologischen Forschung

Autor: Paneth , L.

Ort: Berlin

Jahr: 1918

PURL: https://resolver.sub.uni-goettingen.de/purl?34557155X_0006 | LOG_0058

Kontakt/Contact

Digizeitschriften e.V.
SUB Göttingen
Platz der Göttinger Sieben 1
37073 Göttingen

✉ info@digizeitschriften.de

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

Herausgegeben von

Dr. Arnold Berliner und Prof. Dr. August Pütter

Sechster Jahrgang.

15. Februar 1918.

Heft 7.

Kriterien der bakteriologischen Forschung.

Von Dr. L. Paneth, z. Z. im Felde.

Die Bakteriologie, als eigene Wissenschaft vor kaum 40 Jahren erst begründet, hat in dieser kurzen Zeit eine Reihe der wichtigsten Probleme ihres Gebiets bereits gelöst: für die Mehrzahl aller Infektionskrankheiten sind die „spezifischen Erreger“ in Form kleinster einzelliger Pflanzen oder Tiere (Mikroorganismen) gefunden und damit der wesentlichste Teil der Ätiologie geklärt. Eine Minderzahl jedoch hat bisher nicht bezwungen werden können, so die akuten Exantheme, darunter das im Kriege zu trauriger Popularität gelangte Fleckfieber. — Nicht, daß es in dieser Hinsicht an Versuchen, Hoffnungen und felsenfesten Überzeugungen Einzelner gefehlt hätte. Gerade in den letzten Jahren wurden in den Fachzeitschriften auffallend oft Entdeckungen publiziert, die, wenn es sich um „interessante“ Krankheiten handelte, merkwürdig rasch den Weg in die Tagespresse fanden und dem staunenden Leser mit scheinbar einleuchtenden Argumenten den soeben aufgefundenen Erreger der betreffenden Seuche präsentierten. Allerdings konnte die rasche Aufeinanderfolge der Entdeckungen stutzig machen, zumal nicht selten eine die andere aufhob. — Aber auch dem Mediziner, bei aufmerksamer Lektüre der Fachzeitschriften, mußte sich oft genug eine gewisse Verwirrung einstellen und die Frage sich aufdrängen, ob die verschiedenen Herren Entdecker, an deren gutem Glauben nicht zu zweifeln war, wohl fähig seien, das Gewicht ihrer eigenen Argumente selbst richtig einzuschätzen, und weiterhin, welche Beweiskraft überhaupt den ins Feld geführten Fakten innewohne, und welche Kriterien ganz allgemein bei Problemen dieser Art anzuwenden seien.

In diesem Punkt möchte vorliegende Untersuchung einsetzen; es soll von allgemein naturwissenschaftlichem Standpunkt aus die Frage diskutiert werden:

Welche Bedingungen müssen erfüllt sein, damit wir einen bestimmten Mikroorganismus als Erreger einer bestimmten Infektionskrankheit ansehen dürfen?

Die Antwort liegt nahe: Der vermeintliche Erreger muß, seinem Namen entsprechend, imstande sein, für sich allein die Krankheit zu erzeugen.

In der Tat wäre mit dieser simplen Bedingung alles getan — wenn sie nur so einfach zu

erfüllen, wie auszusprechen wäre. Gehen wir etwas näher auf das Einzelne ein!

Voraussetzung ist zunächst, daß wir es mit einer bestimmten Infektionskraft zu tun haben, d. h. mit einer solchen, die klinisch gut abgegrenzt und wenigstens in ihren typischen Fällen sicher zu diagnostizieren ist.

Ist z. B. die Krankheit selber erst frisch entdeckt, ungenügend definiert, möglicherweise nur ein annähernder Sammelbegriff unklarer fieberhafter Zustände, die in irgendeiner Gegend und Jahreszeit gehäuft aufgetreten sind — man hat auch dafür Beispiele aus letzter Zeit —, so verliert die ganze Fragestellung ihren Sinn. Und gesetzt, es gelänge, mit dem vermeintlichen Erreger ein der vermeintlichen Krankheit ähnliches Bild hervorzurufen — wie will man entscheiden, ob es wirklich der gleiche und nicht ein anderer, ebenso uncharakteristischer Fieberzustand ist?

Also genaue klinische Charakterisierung einer Krankheit ist Vorbedingung, ehe die ätiologische Forschung einsetzen kann. Hieraus folgt auch, daß man letzterer nicht schlimmer dienen kann, als wenn man es unternimmt, wohlbegründete klinische Unterscheidungen aufzuheben, z. B., wie in letzter Zeit versucht worden, die im vorigen Jahrhundert festgestellte Wesensverschiedenheit des Fleckfiebers (Flecktyphus) vom Abdominaltyphus wieder zu leugnen — welcher Versuch, wenn er allgemeinen Erfolg gehabt hätte, mit Notwendigkeit die ätiologischen Bemühungen hätte auf falsche Wege leiten müssen.

Ein schwierigeres Problem enthält der Ausdruck „für sich allein“ in unserer obigen Antwort. Es ist jetzt wohl allgemein anerkannt und die Meister des Faches haben es eigentlich nie aus dem Auge verloren, viel weniger als das vom Tageserfolg geblendete, gelehrte und ungelehrte Publikum: Mit dem „Erreger“ ist zwar die wichtigste Bedingung der Krankheit gegeben; er ist die konkrete, genau bekannte, sichtbare *conditio sine qua non*; aber er ist nicht die *einzige* Bedingung. Vielmehr müssen auch auf seiten des Makroorganismus (des menschlichen oder tierischen Körpers) gewisse Bedingungen vorhanden sein, die uns noch recht unvollständig bekannt sind und deren Gesamtheit wir als *Disposition* bezeichnen. Ein Eingehen auf dies dunkle Gebiet liegt nicht in unserem heutigen Plan; wir entnehmen daraus nur, daß es zuviel gefordert wäre, ein Erreger müsse unter allen Umständen seine Krankheit erzeugen können; sogar wird man eine günstige Disposition des Versuchstieres nach Möglichkeit herzustellen trachten. So war es, um ein ganz einfaches Beispiel zu nennen, kein Abweichen

von der strengen Regel, wenn *R. Koch*, um mit Cholera vibriationen bei Meerschweinchen Cholera hervorzurufen, deren Magensaft alkalisierte und den Darmtraktus durch Opium ruhig stellte, um so mehr, als ähnlich begünstigende Momente wahrscheinlich auch für die natürliche Cholerainfektion des Menschen unerlässlich sind.

Der Ausdruck „für sich allein“ enthält aber noch eine Forderung, und diese führt uns mitten in die bakteriologische Technik. Wir müssen eine *Reinkultur* des Mikroorganismus in der Hand haben; alle in ihr enthaltenen Individuen müssen die gleichen Speziesmerkmale aufweisen und diese auch bei vielfacher Umzüchtung unter wechselnden Bedingungen beibehalten — sonst könnte man nicht von einem *bestimmten* Mikroorganismus sprechen. In die Technik der Reinzüchtung können wir hier nicht eingehen; die Ausarbeitung einer allgemein anwendbaren Methode (durch *R. Koch*) und der mittels dieser Methode geführte Nachweis, daß die einzelnen Bakterien wohlcharakterisierte, hinreichend konstante Spezies darstellen, schufen erst den Standpunkt, von dem aus die ätiologischen Probleme in Angriff genommen werden konnten.

Eine Reinkultur muß ferner die Sicherheit bieten, daß von dem kranken Körper, aus dem sie gezüchtet worden, nichts außer den gewünschten Mikroorganismen in sie übergegangen ist. Denn dann bestünde die Möglichkeit, daß dieses Andere das pathogene Prinzip, und die vermeintlichen Erreger nur akzidentelle Beimengungen wären. — Das Mitschleppen eines *unbelebten* Virus wird dadurch ausgeschlossen, daß man die Kultur viele Male *durch Überimpfung kleinster Mengen* weiterzüchtet; gesetzt, es wäre in den ersten Kulturen ein krankmachendes Gift enthalten, so würde dessen Konzentration, da es sich nicht mit den Bakterien vermehrt, durch die genannte Prozedur in rascher Progression abnehmen und bald verschwindend gering werden. — Und daß ein vermehrungsfähiges, jedoch invisibles, d. h. mit den gegenwärtigen Hilfsmitteln nicht erkennbares Virus bei allen Überimpfungen unsichtbar mitginge und sich gleichmäßig mitvermehrte, diese theoretisch immerhin bestehende Möglichkeit wird durch sehr zahlreiche Umzüchtungen auf möglichst verschiedenen Nährsubstraten auf ein sehr geringes Maß von Wahrscheinlichkeit herabgedrückt — ist auch praktisch bisher nie störend in die Erscheinung getreten.

Also erst nach vielfacher Umzüchtung unter wechselnden Bedingungen kann im strengen Sinne von einer Reinkultur die Rede sein.

Man wird demnach „Erregern“, die nur wenige Generationen lang auf künstlichem Nährboden fortkommen, insofern skeptisch gegenüberstehen.

Angenommen nun, eine einwandfreie Reinkultur sei zur Verfügung: die Aufgabe ist jetzt, mittels ihrer die Krankheit wiederzuerzeugen. Hier erhebt sich eine neue Bedenklichkeit.

Die Bakteriologie, als ein Teil der Medizin,

hat sich durchaus anthropozentrisch entwickelt: so ganz aufrichtig und von Herzen interessierte man sich seit jeher nur für die Krankheiten des Menschen (allenfalls noch seines Nutzviehs) und von den Tierkrankheiten für jene, deren Erforschung auf menschliche Leiden Licht zu werfen versprach. Für viele menschliche Infektionen sind nun aber sämtliche Tiere — einschließlich der anthropoiden Affen — unempfindlich, andere wieder treten am Tier in so verändertem Bilde auf, daß man sie nicht ohne weiteres als identisch erklären kann.

Bei Tierkrankheiten liegt die Aufgabe relativ einfach, da man die gleiche Spezies, deren Empfindlichkeit bereits feststeht, für die Infektionsversuche benutzen kann. Ebenso bei Krankheiten, die Menschen und Tiere unter gleichen klinischen Symptomen ergreifen, z. B. Milzbrand und Rotz. Die Erreger dieser beiden wurden denn auch schon früh mit aller Exaktheit nachgewiesen. — Allerdings muß man berücksichtigen, daß zum Charakter einer Krankheit auch die epidemiologischen und Immunitätseigenschaften gehören: Als Erreger der Schweinepest war längere Zeit der *Bac. suipestifer* so ziemlich anerkannt; man konnte mit ihm eine der natürlichen Schweinepest ähnliche Erkrankung erzeugen, die sich nur dadurch deutlich unterschied, daß sie nicht kontagiös war und keine Immunität gegen die natürliche Infektion hinterließ. Heute weiß man, daß der *Bac. suipestifer* nur eine, allerdings sehr merkwürdige, konstante Sekundärinfektion darstellt, während der wirkliche Erreger zu den invisiblen Virusarten gehört und von jenem leicht getrennt werden kann, da er feinste Bakterienfilter passiert.

Wenn aber die menschliche Erkrankung beim Tier spontan überhaupt nicht vorkommt und experimentell auch kein genau entsprechendes klinisches Bild zu erzielen ist! — Hier scheint uns eine der häufigsten Quellen übereilter Schlüsse zu liegen. Man bedenke, daß alle akuten Infektionen eine unverkennbare Ähnlichkeit im Verlauf haben, auch gewisse immer wiederkehrende Symptome aufweisen, wie Fieber, Kopfschmerz, Mattigkeit, Appetitmangel, Albuminurie — und man wird verstehen, daß der Entdecker aus den Forscher hinreißen kann, in diesen allgemeinen Erscheinungen *seine* Krankheit wiederzuerkennen. Demgegenüber muß scharf betont werden, daß solche unbestimmte Erscheinungen der Einverleibung einer jeden, belebten oder leblosen, fremden Substanz folgen können, und daß zur Anerkennung einer Infektion, und gar einer bestimmten Infektionskrankheit, viel eindeutiger Zeichen erfordert sind.

Glücklicherweise sind wir nicht auf die klinischen Zeichen allein angewiesen; die pathologische Anatomie lehrt uns charakteristische Veränderungen der Körpergewebe kennen, die mitunter allein zur Diagnose genügen.

So gab das Produkt des tuberkulösen Prozesses,

das Tuberkelknötchen, *R. Koch* die Möglichkeit, die Meerschweinchenkrankheit, welche er mit den präsumptiven Tuberkelbazillen erzeugt hatte, mit voller Sicherheit als Tuberkulose zu erklären (was auf Grund des recht abweichenden klinischen Verlaufs kaum möglich gewesen wäre) und so den Ring des Beweises zu schließen. — Die anatomische Untersuchung gestattete auch, die spontane Meerschweinchentuberkulose von der experimentellen zu unterscheiden. Eine solche Unterscheidung muß natürlich immer vorgenommen werden, sofern das spontane Auftreten der Krankheit unter den Versuchstieren nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Stehen solch deutliche, nur der einen Krankheit zukommende anatomische Veränderungen nicht zu Gebote, so sind wir eines wichtigen Kriteriums beraubt. *Löffler* hat sich über die ätiologische Rolle seines Diphtheriebazillus nur reserviert ausgesprochen, da die diphtheritischen Membranen, die er mit den Kulturen an verschiedenen Versuchstieren erzeugte, in ihrer mikroskopischen Struktur den am Menschen vorkommenden nicht völlig entsprachen.

In der gleichen Arbeit sprach *Löffler* die Hoffnung aus, es möchte die chemische Struktur des Diphtheriegiftes so weit aufgeklärt werden, daß man daraufhin, also mittels chemischer Reaktionen die Diagnose entscheiden könnte. Diese Hoffnung ist bisher nicht nur für die Diphtherie, sondern für alle Infektionskrankheiten unerfüllt geblieben. So genau wir von den meisten bazillären Giften die physiologischen Wirkungen kennen, so dunkel ist uns ihre chemische Natur; und gerade diese müßte bekannt sein, um aus dem Nachweis des Giftes ein Kriterium der Krankheit machen zu können. Die physiologischen Reaktionen beruhen doch immer wieder auf Erzeugung der fraglichen Krankheitssymptome und bringen uns also nicht weiter.

Noch ungünstiger steht es bei Krankheiten, deren Virus auf Tiere überhaupt keine Wirkung ausübt. Der Gonococcus war schon lange entdeckt, und *Neisser* konnte ihn nicht mit voller Bestimmtheit als Erreger der Gonorrhoe proklamieren; erst als, mehrere Jahre später, einige opfermutige Studenten sich fanden und ein vorgeschrittener Paralytiker . . . gefunden wurde, schloß das experimentum crucis die Kette des Beweises ab.

Hier öffnet sich der Ausblick auf ein bedenkliches, vermutlich im stillen viel mehr als in der Öffentlichkeit diskutiertes Gebiet. Sicherlich würden manche derzeit unlösbare Fragen der menschlichen Pathologie der Entscheidung näher gebracht werden können, wenn es uns möglich wäre, Menschen zu Versuchen heranzuziehen (wie dies in außereuropäischen Ländern bereits mehrfach geschehen ist). Gerade während des Krieges sind auch bei uns Vorschläge dieser Art gemacht (z. B. anstatt einer Todesstrafe einen Infektionsversuch zu vollziehen); von

den maßgebenden Stellen aber nicht akzeptiert worden. Für das einfache Gefühl liegt allerdings etwas Empörendes in solcher Benutzung eines Menschenlebens, so „vernünftig“ und dem Delinquenten selbst willkommen das Arrangement auch meistens wäre. Auch die formal juristischen Schwierigkeiten sind derzeit vielleicht unüberwindlich. — Der Zufall, von moralischen wie juristischen Skrupeln unbeschwert, ist der Wissenschaft öfters zu Hilfe gekommen — in Gestalt von Laboratoriumsinfektionen. So sind bereits reichlich viele Bakteriologen nach versehentlichem Aufsaugen einer Typhusreinkultur an Abdominaltyphus erkrankt — meist konnte jede andere Infektionsquelle ausgeschlossen werden — und haben damit die ätiologische Bedeutung des Eberth-Gaffkyschen Stäbchens besiegelt.

Wie dem allen auch sei: auf freiwillige oder unfreiwillige Stellung einer größeren Zahl von Versuchsmenschen wird man keinesfalls rechnen dürfen, sofern es sich nicht um ganz harmlose Infektionen handelt (z. B. Schnupfen, für den auf diese Weise ein filtrierbares Virus als Erreger nachgewiesen wurde); wir müssen also einen Schritt weiter gehen und fragen:

Wenn die zweifelsfreie Wiedererzeugung der Krankheit durch die Reinkultur nicht möglich, die kausale Beziehung also nicht direkt nachzuweisen ist — welche Kriterien stehen uns dann noch zu Gebote?

Es bleibt einmal die Beobachtung zeiträumlicher Koinzidenz. Was diese bedeutet, ist freilich nicht von vornherein gegeben. Werden bei einem Krankheitsprozeß gewisser Art jedesmal gewisse Bakterien gefunden, so müssen diese noch nicht die Ursache jenes sein. Es könnten auch umgekehrt die Bakterien infolge des Prozesses entstanden sein, z. B. durch Urzeugung oder durch Metamorphose sonst harmloser Keime. Beide Hypothesen konnten noch vor einem halben Jahrhundert ernsthaft verfochten werden. Solange sie nicht widerlegt waren, befand man sich natürlich auf grundlosem Boden. Erst mußte nachgewiesen sein, daß — wenigstens innerhalb solcher Zeitspannen, wie sie beim Auftreten von Krankheiten in Frage kommen — weder eine Urzeugung noch eine Artänderung von Bakterien stattfindet: dann erst konnte man daran denken, dem Auftreten bestimmter Arten ursächliche Bedeutung beizumessen. — Ferner mußte der Keimgehalt des gesunden Körpers untersucht werden, bevor man weiter arbeiten konnte. Es ergab sich — zum Glück für die Forschung — die wichtige Tatsache, daß nur dort, wo ein beständiger Verkehr mit der Außenwelt stattfindet, Mikroorganismen vorkommen: auf der Oberhaut, in den Leibesöffnungen und im Magendarmtraktus —, daß aber das Innere des gesunden Körpers steril ist.

Hieraus erhellt ohne weiteres, daß ein bei einer Krankheit neu aufgefundenes Bakterium ganz verschieden zu bewerten ist, je nachdem, ob

es etwa im Dickdarm gefunden wurde, wo auch normalerweise sehr zahlreiche, durchaus nicht vollzählig bekannte Spezies vegetieren — oder aber in der Milz, in der Leber, im strömenden Blut usw., wo sein Vorkommen jedenfalls etwas Abnormes bedeutet. Es wäre wohl kaum gelungen, den Typhusbazillus zu züchten, hätte man ihn nur im Darminhalt gesucht, wo er mit zahllosen ähnlichen, mikroskopisch nicht zu unterscheidenden Keimen vermischt ist; aber in den sonst keimfreien Mesenterialdrüsen und im Milzgewebe konnte er in völliger Reinheit beobachtet und nach Züchtung und Feststellung seiner kulturellen Eigenschaften nunmehr auch aus dem Darminhalt isoliert werden.

Aber auch nach all diesen Feststellungen wird man nicht schließen dürfen: finde ich bei einer Krankheit regelmäßig eine Bakterienart in normalerweise sterilem Gewebe, so habe ich die Erreger der Krankheit vor mir. Denn es steht hinlänglich fest, daß gerade in krankhaft verändertes Gewebe, als einen *locus minoris resistentiae*, sekundär Bakterien einwandern und sich dort vermehren können. Wie soll man solche von den primär angesiedelten Erregern unterscheiden?

Hier müssen wir eine allgemeinere Vorstellung zu Hilfe nehmen.

Die Symptome einer Infektionskrankheit, die pathologischen Veränderungen, gelten uns nicht (wie der populären Meinung) als Ausdruck der Beschädigung des Körpers; wir betrachten sie vielmehr als die *Abwehrmaßregeln*, mittels deren er der eingedrungenen Schädlinge Herr zu werden sucht. Die immer wiederkehrenden Symptome, wie Fieber, Entzündung, Eiterung u. a., lassen sich, wie wir glauben, nur im Lichte dieser Auffassung befriedigend erklären. Demnach werden wir dort, wo solch typischer Prozeß seinen Höhepunkt erreicht hat, z. B. im Innern eines Abszesses, einer tuberkulösen Lungenkaverne, den Erreger viel weniger suchen, als dort, wo die Abwehraktion noch nicht gesiegt hat, z. B. an der Abgrenzungslinie der Entzündung gegen das gesunde Gewebe, im kleinen, eben entstandenen Tuberkelknötchen. — Von der anderen Seite gesehen: Die spezifischen Erreger sind die Pioniere, die am weitesten ins widerstandsfähige Gebiet vordringen, und erst, wenn sie den Boden bereitet (und dabei selbst zugrunde gegangen sind), folgt die träge Masse der Saprophyten nach.

Es ergibt sich aus dieser Betrachtungsweise, daß die entscheidende Vorarbeit hier der *pathologischen Anatomie* zufällt. Sie muß Eigenart und Entstehungsweise der Gebilde studieren, mit deren Produktion der Körper auf die Infektion reagiert, und danach angeben können, in welchen Regionen die Erreger des Prozesses und wo sekundär eingewanderte Saprophyten zu erwarten sind. Je deutlicher die anatomischen Veränderungen, die eine Krankheit setzt, desto klarer sind die Wege der ätiologischen Forschung vor-

gezeichnet. Umgekehrt muß diese außerordentlich erschwert sein, wenn eine Krankheit sich durch heinahe negativen Sektionsbefund auszeichnet, wie z. B. das Fleckfieber.

Wir haben also der Forderung der örtlichen Koinzidenz, auf Grund unserer Vorstellung über das Wesen des pathologischen Vorgangs, einen ganz bestimmten, mit den tatsächlichen Befunden übereinstimmenden Inhalt geben können; und die gleiche Vorstellung bewährt sich, wenn wir die zeitliche Koinzidenz betrachten. Nicht im Höhestadium der Erkrankung (wie man sonst wohl meinen könnte) werden wir den Erreger am zahlreichsten und am typischsten anzutreffen erwarten, sondern im allerersten Beginn, ja noch früher: im Inkubationsstadium. Auch diese Erwartung findet sich — wo nicht besondere Umstände interkurrieren — vollauf bestätigt. Eine einzige Gegenüberstellung möge dies erläutern. Im Blute Typhuskranker gelingt der Nachweis der Bakterien im Beginne der Erkrankung in 90 bis 100 % der Fälle; im weiteren Verlauf sinkt die Chance des positiven Befundes, die ja nur ein anderer Ausdruck für die relative Zahl der Keime ist, allmählich ab und beträgt am Ende der Krankheit kaum über 0 %. — Wenn dagegen *Sanarelli* von seinem Gelbfieberbazillus berichtet, die Häufigkeit des Nachweises betrage im Fieberanfang 0 %, im Fieberabfall 21 %, in der Agonie 30 %, bei Sektionen 60 % — so müßte schon das Verhältnis dieser Ziffern die Vermutung nahe legen, daß es sich nicht um den Erreger, sondern um einen sekundär eingewanderten Saprophyten handelt — was denn auch auf anderen Wegen bewiesen worden ist.

Von Leichenmaterial werden aus dem gleichen Grunde diejenigen Fälle unserem Zweck am besten dienen, wo der Tod in den ersten Krankheitstagen eingetreten, der Körper also dem Ansturm der Bakterien erlegen ist, bevor er seine Abwehrkräfte mobilisieren konnte. Wir werden dann erwarten dürfen, die Erreger in großer Zahl und typischer Anordnung ohne sekundäre Beimengungen anzutreffen.

— Nun sind wir so weit, die präzise Frage stellen zu können: *Genügt* zeitliche und örtliche Koinzidenz in dem geschilderten Sinne, um die Erregernatur eines Mikroorganismus sicherzustellen? Prinzipiell kann es sich, das ist klar, immer nur um einen Wahrscheinlichkeitsschluß handeln. Aber diese Wahrscheinlichkeit kann durch weitgehende Übereinstimmung in den Details und vor allem durch analoge, einander stützende Erfahrungen so sehr gesteigert sein, daß ihr praktisch der Wert völliger Gewißheit zukommt. Ein extremes Beispiel hierfür bietet die Malaria, deren Parasiten, als Protozoen, morphologisch und biologisch bedeutend komplizierter sind als die Bakterien und dementsprechend auch viel reichere Gelegenheiten geben, die Koinzidenz in allen Einzelheiten zu verfolgen: hier ist die Übereinstimmung der Entwicklungszyklen im

Menschen, und andererseits im übertragenden Insekt, mit allen Verhältnissen des klinischen Verlaufs, der Infektiosität und der Epidemiologie so überwältigend, daß an der ätiologischen Rolle dieses Blutparasiten niemand mehr zweifelt -- obgleich wir von einer Reinkultur noch weit entfernt sind. -- Ähnlich stand es bis vor kurzem mit der Syphilis, nur war, abgesehen von der viel weniger ausgeprägten Eigenart des Erregers, dies Problem auch insofern schwieriger, als die *Spirochaete pallida* kein Blut-, sondern ein Gewebeparasit ist, daher in den luetischen Effloreszenzen mit zahlreichen anderen Mikroorganismen vermengt und erst in den tieferen Regionen rein anzutreffen ist.

Nun noch die Kehrseite der Frage! Ist ein Abweichen von der Koinzidenz unter allen Umständen ein Gegenbeweis? -- Im Beginn der bakteriologischen Ära nahm man es mit diesem Punkt sehr streng; Löfflers reservierte Haltung in betreff seiner Entdeckung war auch damit motiviert, daß ihm in einigen wenigen seiner zahlreichen Fälle der Nachweis der Diphtheriebazillen nicht geglückt war, während sie andererseits bei einem (unter vielen) gesunden Kinde zu finden waren. -- Seither haben wir erfahren, daß infolge unserer technischen Unvollkommenheit der Bakteriennachweis auch in sicheren Krankheitsfällen öfters mißlingt; haben andererseits die „Bazillenträger“ kennen gelernt, die sich in jeder Epidemie finden und die, infolge individueller Disposition, virulente spezifische Bakterien beherbergen und auf andere übertragen können, ohne selbst zu erkranken. -- Mehr als sonst noch wird in diesen Punkten das wissenschaftliche Taktgefühl des Forschers in Anspruch genommen, insbesondere in der Bewertung der prozentuellen Verhältnisse und der ihnen entsprechenden Wahrscheinlichkeitsgrade. Denn jedes Abweichen von der Koinzidenz, in negativem wie in positivem Sinne, ist auch heute noch ein gewichtiges Gegenargument, wenn es nicht aus den besonderen, individuellen und epidemiologischen Verhältnissen befriedigend erklärt werden kann.

Daß in den zuletzt besprochenen Momenten ein Faktor der Unsicherheit liegt, ist nicht zu verkennen; nehmen wir hinzu, daß in einer Reihe von Krankheiten durch die mangelhafte anatomische Lokalisation des Prozesses die Situation des Forschers erschwert ist, so kann man ermessen, wie wertvoll für die ätiologische Forschung eine Entdeckung war, die berufen schien, den wichtigsten und schwierigsten Teil des Beweises, nämlich die experimentelle Erzeugung der Krankheit mittels der Reinkultur, vollgültig zu ersetzen. -- Wir meinen die Auffindung der, wenn man so sagen darf, chemischen Abwehrmittel des Körpers -- der spezifischen Antikörper. Denn, wenn (nach einem oft gebrauchten Vergleich) Antigen und Antikörper so ausschließlich zueinander passen wie Schlüssel und Schloß --

wobei man getrost an ein amerikanisches Sicherheitsschloß denken darf -- so könnte es dem Forscher, im Besitz des Schlosses, keine Schwierigkeit bieten, zu entscheiden, ob er den richtigen Schlüssel gefunden habe oder nicht. Anders ausgedrückt: Gesetzt, es sei gelungen, den vermuteten Erreger in Reinkultur zu züchten, so brauchte man diese nur mit dem Serum der an der betreffenden Krankheit Leidenden zusammenzubringen und festzustellen, ob spezifische Agglutination, Bakterizidie, Komplementbindung usw. eintritt: wenn ja, so wäre der Erreger sichergestellt. (Der negative Ausfall würde nichts besagen, weil nicht alle Mikroorganismen nachweisbare Antikörper bilden.) Der Schluß gründet sich also hier auf die Koinzidenz, nicht des Erregers selbst, sondern sozusagen seines Abdrucks mit der Krankheit. -- Beispielsweise ist es mehrmals in Fällen von Nahrungsmittelvergiftung gelungen, mit einer sogar für forensische Zwecke genügenden Sicherheit den Erreger der Vergiftungsepidemie zu konstatieren, indem man den Nachweis führte, daß die aus den beanstandeten Nahrungsmitteln gezüchtete Bakterienspezies von den Seris der Vergifteten spezifisch agglutiniert wurde.

Daß auch dieses, in seiner einfachen Klarheit so bestechende Kriterium nicht unbedingt beweisend ist, haben einige Entdeckungen der letzten Jahre gezeigt. Es wurde erstens das erstaunliche Phänomen der *Paragglutination* gefunden: Saprophyten, die längere Zeit im Körper eines Infektionskranken vegetieren, erlangen unter Umständen die gleiche Agglutinabilität wie die Erreger. Hätte man zum Beispiel vor Entdeckung des Dysenteriebazillus solch ein paragglutinierendes Bakterium *Coli* gezüchtet, so hätte dieses, was spezifische Agglutination anlangt, allen an einen Erreger zu stellenden Ansprüchen genügt. Das Phänomen ist zwar bis jetzt nur vereinzelt beobachtet, mahnt aber doch zu skeptischer Vorsicht. -- Zweitens hat die Erfahrung gelehrt, daß spezifische Antikörper, die einmal gebildet und wieder verschwunden waren, infolge einer Erkrankung *anderer* Art mitunter wieder aufleben: Typhusgeimpfte, die bereits negativ reagierten, zeigen, wenn sie nachmals an Fleckfieber erkranken, meistens ein rasches Wiederansteigen der Typhusagglutinine.

Solche Beobachtungen waren es, die einen Untersucher bewogen haben, den Typhusbazillus (eine kurze Zeit hindurch) als Erreger auch des Fleckfiebers zu proklamieren.

Die Anwesenheit spezifischer Antikörper bekundet eben nur, daß der zugehörige Mikroorganismus im Wirtskörper einmal eine Rolle gespielt hat. Aber *wann*, und *welche* Rolle, darüber sagt ihr Vorhandensein nichts aus. Dies letzte Moment begründet eine dritte, besonders wichtige Einschränkung. Wir müssen es als durchaus möglich anerkennen, daß auch *sekundär eingewanderte Saprophyten* ihre Antikörper er-

zeugen. Können wir doch sogar durch künstliche Einverleibung von Bakterien Antikörper erzeugen, ohne daß das Tier überhaupt erkrankt. Angenommen nun, es handle sich um eine regelmäßige Sekundärinfektion mit regelrechter Antikörperbildung, während der wirkliche Erreger infolge ultramikroskopischer Dimensionen oder sonstwie sich dem Nachweis entzieht — so wird es fast übermenschlicher Härte der Kritik bedürfen, einen solchen Saprophyten, zumal wenn man ihn selbst gezüchtet hat, nicht als den Erreger anzusehen.

Kann aber, so wird man fragen, die genaue Beobachtung zeitlicher und örtlicher Verhältnisse uns nicht auch bei den chemischen, wie früher bei den anatomischen, Abwehrreaktionen die nötige Klarheit bringen? — Von der örtlichen Entstehung und Verteilung der Antikörper (lokaler Immunität) wissen wir noch wenig und sind in der Hauptsache darauf angewiesen, sie im Blutserum kreisend aufzusuchen. Was die zeitliche Verteilung anlangt, so kann man nach den bisherigen Erfahrungen erwarten, daß die Antikörper, ihrer Natur als Defensivmaßregeln entsprechend, dann in höchster Konzentration erscheinen werden, wenn die Abwehraktion des Körpers ihren Höhepunkt erreicht — daß sie sich also in ihrem quantitativen Auftreten umgekehrt wie die Erreger verhalten werden. Die Statistik der bakteriologischen und der serologischen Typhusdiagnosen in den einzelnen Krankheitsabschnitten zeigt dieses gegensätzliche Verhalten sehr schön.

Die Hoffnung scheint mir berechtigt, daß man einmal in der Lage sein wird, durch Analyse der Immunitätskurven Anhaltspunkte zu gewinnen, welche ein Urteil über die spezifische oder aber sekundäre Funktion des Bakteriums gestatten, mit welchem die Immunkörper reagieren; vorläufig harret das ganze Gebiet noch der systematischen Bearbeitung. Aber auch dann ist es fraglich, ob man auf diesem Wege Paragglutination wird ausschließen können.

Beim Fleckfieber wurden noch während des Krieges zwei total verschiedene Mikroorganismen gefunden (Bakt. Plotz-Bachr-Olitzky und Bakt. Weil-Felix). Beide werden regelmäßig aus den Kranken gezüchtet (fast niemals aus der Laus, ein bedenklicher Mangel an Koinzidenz!), beide bilden spezifische Immunkörper. Über die Bedeutung dieser (durch Nachprüfungen bestätigten) Befunde sich zu äußern, wäre verfrüht; jedoch ist es klar, daß zunächst jeder der beiden die Beweiskraft des andern widerlegt. Denn die Hypothese, daß ein und dieselbe Infektionskrankheit von mehreren grundverschiedenen Erregern hervorgerufen werden könne, findet ihre Stütze in keinerlei Erfahrung, sondern nur in den pazifistischen Bestrebungen einiger Autoren, unversöhnliche Standpunkte dennoch zu versöhnen.

Wenn wir zum Schluß versuchen, die eingangs aufgestellte Frage in zusammenfassender Weise

zu beantworten, so könnte dies nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse vielleicht in folgender Weise geschehen:

1. *Ein Mikroorganismus ist als Erreger einer Infektionskrankheit bewiesen, wenn es gelingt, mit einer Reinkultur desselben die Krankheit experimentell zu erzeugen.*

Eine Reinkultur ist erst dann anzuerkennen, wenn durch vielfache Umzüchtung unter verschiedensten Bedingungen die Arteinheit und Artkonstanz bewiesen und die Mitschleppung anderer aus dem kranken Körper stammender Agentien ausgeschlossen ist.

Die Krankheit muß zweifelsfrei als identisch mit jener, von welcher die Reinkultur gewonnen wurde, sichergestellt sein: hierzu wird Übereinstimmung der klinischen Symptome einerseits selten genügen, andererseits nicht unbedingt gefordert werden müssen, besonders wenn man genötigt ist, an einer anderen Tierart zu experimentieren; man wird sich auf charakteristische anatomische Veränderungen zu stützen, aber auch die epidemiologischen und Immunitätsverhältnisse zu berücksichtigen haben.

Die experimentelle Übertragung muß sichergestellt sein, indem man ein spontanes Auftreten der gleichen Krankheit unter den gegebenen Bedingungen ausschließt oder unterscheiden lernt.

Das Mißlingen der experimentellen Übertragung bedeutet keinesfalls eine Entscheidung im negativen Sinne; außer Mängeln der Technik können unbekannte Faktoren der Disposition in Betracht kommen.

2. *Zeitliche und örtliche Koinzidenz von Mikroorganismus und Krankheit hat die Kraft eines starken Wahrscheinlichkeitsschlusses, der, je vollkommener die Übereinstimmung und je zahlreicher die kontrollierbaren Einzelheiten, bis zu praktischer Gewißheit gesteigert werden kann.*

Die Art der Koinzidenz muß unserer Vorstellung vom Wesen des pathologischen Vorgangs entsprechen: insbesondere werden Erreger am regelmäßigsten und zahlreichsten zu finden sein während der Inkubation und des Krankheitsbeginns, beziehungsweise in den Leichen der in diesen Stadien Verstorbenen; und hauptsächlich an jenen Stellen, wo die spezifischen anatomischen Veränderungen noch nicht voll entwickelt sind.

Wenn die Bedingung 1 erfüllt ist, wird 2 im allgemeinen auch eintreffen, jedoch bilden Ausnahmen von der Koinzidenz keinen Gegenbeweis: Unvollkommenheiten der Technik können den Nachweis vorhandener Erreger vereiteln — jedoch muß die Häufigkeit des Nachweises mit dem Charakter der Fälle (siehe oben) im Einklang stehen; Gesunde (Bazillenträger) können den Krankheitserreger beherbergen — aber nicht in der für die Krankheit charakteristischen Verteilung im Gewebe.

Solange die Reinkultur nicht gelungen ist, wird die Identifizierung fraglicher Erreger im allge-