

## XVIII.

**Untersuchungen über Tollwut.**

Von

Claudio Fermi,

Vorstand des hygienischen und des Pasteurschen Institutes in Sassari.

## I.

**Die Empfänglichkeit der Muriden der subkutanen Wutinfektion gegenüber.<sup>1)</sup>**

Die gewöhnlichen Versuchstiere, die bisher zum Studium der Tollwut benutzt wurden (Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Katzen), sind bekanntlich, und wie wir später sehen werden, den Einspritzungen des fixen Virus auf subkutanem Wege gegenüber fast gänzlich unempfindlich. Nun wäre es aber sehr nützlich gewesen, sowohl in bezug auf die Schutzimpfung und die Behandlung der Tollwut als auch zum Studium der verschiedenen chemischen Agentien auf das Wutvirus, in der Forschung nach letzteren, in sehr verdünnten Flüssigkeiten, oder wenn man an der Anwesenheit des Virus zweifelt, wie im Harn, im Speichel und in den verschiedenen Organen, ebenso bei Forschungen zu diagnostischen Zwecken mit Wutstoff, welcher sich in beginnender Fäulnis befindet, ein dem Wutvirus gegenüber auf subkutanem Wege empfängliches Versuchstier zu haben.

Tiere von solcher Empfänglichkeit auf subkutanem Wege, dem fixen Virus (aus dem Pasteurschen Institute von Sassari) und dem Straßenvirus gegenüber, habe ich schon seit 1900 in den gewöhnlichen Arten von Muriden, wie *Mus rattus*, *Mus decumanus*, *Mus musculus*, und in den weißen Ratten und weißen Mäusen gefunden.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Eine vorläufige Mitteilung ist in der *Riforma Medica*, Jahrg. XXI, Nr. 36, erschienen.

<sup>2)</sup> Meine ersten Versuche über die Übertragung der Lyssa auf die Muriden auf subduralem Wege stammen aus dem Jahre 1898 und diejenigen auf subkutanem Wege aus 1899. Siehe hierüber die Dissertation zur Doktorwürde des Kandidaten Guzzardi, die im Hygien. Institut der K. Universität zu Rom im Jahre 1898 abgehalten wurde, und meine zwei Arbeiten: *La recettività dei Muridi verso l' infezione ipodermica di virus rabico* und *Il comportamento del virus rabico e di alcuni microrganismi verso i filtri di carta svedese*.

Versuche von anderen Autoren über die Wutübertragung auf die Muriden auf subkutanem Wege vor und nach meinen vorläufigen Mitteilungen, die in der *Riforma Medica* 1905 erschienen sind, fehlen fast vollständig. Die Versuche von Remlinger,<sup>1)</sup> Carlos França<sup>2)</sup> und von Nicolle et Chaltiel,<sup>3)</sup> Galli-Valerio<sup>4)</sup> sind nur auf subduralem, kornealem und intramuskulärem Wege angestellt.

Die Veröffentlichung von Galli-Valerio erschien später als meine erste vorläufige Mitteilung hierüber, die in der *Riforma Medica* veröffentlicht ist.<sup>5)</sup>

An diesen Tieren habe ich die Wirkungen einer großen Anzahl chemischer Substanzen auf das Wutvirus studieren können.

Ich habe die Virulenz der Zerebrospinalflüssigkeit, des Speichels, des Harns, des Knochenmarkes, des Pankreas etc. wutkranker Tiere studiert, Sekretionen, Auswürfe und Organe, die wegen ihrer toxischen Eigenschaften, den Inhalt an Mikroben, oder der einzuimpfenden Flüssigkeitsmenge durchaus nicht in großer Menge, wie die nötig war, sub dura, hätte ertragen werden können, um endgültige Resultate zu erlangen. Diese für das auf subkutanem Wege eingeführte Wutvirus so empfänglichen Tiere dienten mir auch in den angestellten Forschungen in bezug auf die Schutzimpfung gegen die Tollwut, und zwar weit wirksamer als dies die auf subduralem Wege empfänglichen Tiere getan hätten; vielleicht weil es viel leichter ist, gegen Infektionen auf subkutanem Wege zu immu-

1) Remlinger, Soc. de Biol., 1904, Januar 7.

2) Carlos França, Revue de med. veterin, Nr. 40, 1905. Arch. d. l'Institut. R. de Bakt. de Camara Pestana, Lissabon, 1906.

3) Nicolle et Chaltiel, Annales de l'Institut Pasteur, Jahrg. 1904, S. 644.

4) Galli-Valerio, Zentralbl. für Bakt., Abt. I, Bd. XL, 1905, Heft 2.

5) Dem Prof. Galli-Valerio war, wie er mir schrieb, meine oben genannte Mitteilung entgangen, und wahrscheinlich fehlte ihm die Zeit, dieselbe in seiner zweiten Veröffentlichung zu erwähnen, was er ganz gewiß würde getan haben, da ich ihm darüber geschrieben habe und meine Arbeit vor der Veröffentlichung des zweiten Teiles seiner zweiten Mitteilung ihm zugesendet hatte. Dasselbe ist auch Carlos França und Dr. Mazzei zugestoßen.

nisieren, als wenn das Virus direkt in die Nervenzentren eingepfist ist; auch dürfen wir nicht vergessen, daß der praktische Zweck ähnlicher Immunisierungsversuche stets der ist, gebissene Tiere zu retten.

Die Ratten besonders duldeten bis 2—3 ccm täglich einer Emulsion nervöser Substanzen und anderer Organe.

Andere Vorteile, welche diese Tiere bieten, sind der kleine Körperbau, welcher gestattet, sie in Käfigen, in gläsernen Gefäßen, und so in größerer Zahl in kleinen Räumen zu halten, die geringen Beschaffungskosten sowie die nicht kostspielige Erhaltung.

Bei den verschiedenen Hunderten sowohl weißen als schwarzen Mäusen und Ratten, die seit 6 Jahren im Pasteurschen Institute zu Sassari inokuliert wurden und von denen ein Teil zu vorliegenden Versuchen gedient hat, habe ich zu dem Schlusse kommen können, wie man später sehen wird, daß die Muriden, an denen ich die Versuche habe vornehmen können, in bezug auf die Empfänglichkeit der Tollwut gegenüber mit den gewöhnlichen, sub dura geimpften Versuchstieren wetteifern können, so daß man in jenem Institute sowohl für diagnostische Zwecke, als zu Versuchen, sich im großen Umfange der Ratten und Mäuse bediente.

Die Unbeweglichkeit der Mäuse und Ratten erlangte ich mittels Äthernarkose. Seit 15 Jahren halte ich folgendes Verfahren inne:

Handelt es sich darum, bei weißen oder grauen Mäusen, oder bei weißen Ratten subkutane Einspritzungen vorzunehmen, so ergreife ich sie mit einer Zange, bringe sie in ein Glas, welches ein wenig mit Äther getränkte Watte enthält.

Handelt es sich hingegen um schwarze Ratten, so schläferne ich sie ein, indem ich das in ein Metallnetz eingeschlossene, mit Äther durchtränkte und mit einer Schnur befestigte Watteknäulchen in dasselbe Gefäß hineinbringe, in dem sich die Ratte befindet.

Kaum ist das Tier eingeschlafen, so wird die Impfung vorgenommen, sodann kommt es wieder in dasselbe Gefäß, aus welchem zuvor der Äther durch ein 4—5 maliges heftiges Hineinblasen entfernt wurde.

Mittels dieses Verfahrens kann man wochenlang täglich eine große Anzahl dieser Tiere impfen, ohne irgend eine Unannehmlichkeit oder irgendwelche Verluste wahrzunehmen, wie andere sie beklagen.

Sodann bewahre ich die Versuchstiere in gewöhnlichen Gefäßen auf, deren Glasstöpsel ich durch einen mit Scharnieren versehenen und durchlöchernten Metallverschluß ersetze. Das Gefäß wird dann bei Mangel von Torf bis zu ein Drittel mit einer Kohlschicht gefüllt.

Die auf diese Weise bewahrten Tiere verbreiten keinen Geruch. Während man zum Beispiel ohne Kohle nicht die Gegenwart von einigen Mäusen in einem Zimmer ertragen kann (diese verbreiten bekanntlich einen Geruch, der viel unangenehmer ist als jener der Ratten), so kann man mit Kohle hingegen die dauernde Anwesenheit von 50—100 ertragen.

Wenn es der Regel entspricht, daß die mit dem Wutgifte geimpften Tiere voneinander getrennt aufbewahrt werden, so ist dies absolut notwendig, wenn es sich um die *Mus rattus* und *decumanus* handelt, da sehr häufig die eine die andere verzehrt.

Dies ist bei weißen Ratten nur selten und bei den weißen oder grauen Mäusen fast nie der Fall, ausgenommen, daß sie nicht ausgehungert seien. Aus demselben Grunde menge man nie Ratten, wenn auch von den weißen, mit Mäusen. Es ist unumgänglich notwendig, die Mäuse bei einer Temperatur über 10—12° zu halten, da sie der Kälte gegenüber sehr empfindlich sind. Außerdem ist es stets ratsam, besonders im Winter, das eingesteckte Mäuschen, sobald es sich niedergeschlagen und fast dem Tode nahe zeigt, sofort in eine Temperatur von 25—30° zu bringen. Wenn es sich um Erkältung handelt, wird es nicht schwer fallen, dasselbe in kurzer Zeit zu seiner früheren Lebendigkeit wieder zurückkehren zu sehen.

Die undiskutierbare Bedeutung einerseits, die Möglichkeit gefunden zu haben, Tiere ganz sicher und beständig auf subkutanem Wege mit der Tollwut zu infizieren, die Ungläubigkeit andererseits, auf welche diese Tatsache stoßen könnte, zwangen mich, in folgender Tabelle eine gute Anzahl von Versuchen bezüglich der von mir infizierten und an der Tollwut gestorbenen Tiere anzugeben.

Die Zusammenstellung dieser Tabellen war mir ferner unumgänglich notwendig, um die Inkubationsperiode und die

Krankheitsdauer bei den auf verschiedenen Wegen infizierten Muriden (ungefähr 600) studieren zu können.

Da ich keinen schätzenswerten Unterschied in der Empfänglichkeit zwischen dem *Mus rattus* und dem *Mus decumanus* der Tollwut gegenüber gefunden habe, und da beide Arten von Ratten gleichzeitig in ein und demselben Versuche verwendet wurden, habe ich hier der Bequemlichkeit und der Einfachheit wegen beide unter der Benennung „schwarze Ratten“ vereinigt.

Inokulations-zeit	Versuchstiere		Inokulations-wege	Virus-Sorte	Erfolg
	Art	Zahl			
23. April 1898	Weißer Ratten	1	Korneal	FixesVirus (Rom)	† in 9 Tag.
23. „ 1898	„ „	1	„	„ „ „	† „ 7 „
23. „ 1898	„ „	1	„	„ „ „	Überlebt
10. Juni 1899	Schw. Ratten	1	Subkutan	FixesVirus (Sass.)	† in 12 Tag. <sup>1)</sup>
3. Jan. 1902	„ „	1	Subdural	„ „ „	† „ 5 „
3. „ 1902	„ „	1	Peritonäal	„ „ „	† „ 6 „
3. „ 1902	„ Mäuse	1	Subkutan	„ „ „	† „ 7 „
17. „ 1902	„ Ratten	1	„	„ „ „	† „ 7 „
3. „ 1903	Weißer „	1	Subdural	„ „ „	† „ 5 „
3. „ 1903	„ „	1	Peritonäal	„ „ „	† „ 5 „
9. „ 1903	Schw. Mäuse	2	Subkutan	„ „ „	† „ 7 „
17. „ 1903	„ Ratten	1	„	„ „ „	† „ 7 „
28. „ 1903	„ „	2	„	„ „ „	† „ 7 „
29. „ 1903	„ „	1	Peritonäal	„ „ „	† „ 5 „
15. Febr. 1903	Weißer „	2	„	„ „ „	Überlebt
18. „ 1903	„ „	2	Subkutan	„ „ „	† in 9 Tag.
27. „ 1903	„ „	2	„	„ „ „	† „ 8 „
2. März 1903	„ „	1	Peritonäal	„ „ „	† „ 10 „ <sup>2)</sup>
8. „ 1903	Schw. Mäuse	1	Subkutan	„ „ „	† „ 7 „
14. „ 1903	Weißer Ratten	2	Peritonäal	„ „ „	† „ 9 „
17. „ 1903	„ „	1	Subkutan	„ „ „	Überlebt
17. „ 1903	„ „	1	Peritonäal	„ „ „	† in 9 Tag.
31. „ 1903	Schw. Mäuse	2	Subkutan	„ „ „	† „ 6 „
9. April 1903	„ Ratten	5	„	„ „ „	† „ 9 „
9. „ 1903	„ „	1	„	„ „ „	Überlebt
9. „ 1903	„ „	4	„	„ „ „	† in 5 Tag.
17. „ 1903	„ „	1	„	„ „ „	† „ 9 „
2. Mai 1903	„ „	2	„	Straßenvirus	† „ 12 „
18. „ 1903	„ „	2	„	FixesVirus (Sass.)	† „ 14 „
3. Juni 1903	„ „	2	„	„ „ „	† „ 7 „
3. „ 1903	„ „	3	Subdural	„ „ „	† „ 7 „
10. „ 1903	„ „	2	Subkutan	„ „ „	† „ 13 „ <sup>3)</sup>
16. „ 1903	„ „	2	„	Straßenvirus	† „ 8 „
16. „ 1903	„ „	2	„	„	Überlebt

<sup>1)</sup> Filtrierte Emulsion durch zweischichtigen Papierfilter.

<sup>2)</sup> Idem durch einschichtigen Papierfilter.

<sup>3)</sup> „ „ dreischichtigen „

Versuchstiere		Inokulations- wege	Virus-Sorte	Erfolg
Art	Zahl			
Weißer Ratten	2	Subkutan	Straßenvirus	† in 16 Tagen
" " "	26	"	Fixes Virus	† " 7 " "
" Mäuse	3	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 19 " 1)
" " "	4	"	" " "	† " 16 " "
" Ratten	2	"	Straßenvirus	† " 26 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 14 " "
" " "	4	"	" " "	† " 14 " 1)
" Mäuse	2	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 7 " "
" " "	4	"	" " "	† " 9 " 1)
" " "	6	"	" " "	† " 7 " "
" " "	4	"	" " "	† " 8 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 8 " 1)
" " "	6	"	" " "	† " 8 " 1)
" Ratten	2	"	" " "	† " 7 " "
" " "	2	"	" " "	† " 7 " "
" " "	4	"	" " "	† " 19 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 15 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 16 " 1)
" " "	2	"	Straßenvirus	† " 13 " 1)
" " "	2	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 13 " 1)
" " "	8	"	Straßenvirus	† " 13 " "
" " "	2	"	Fixes Virus	† " 9 " 1)
" " "	5	Subdural	Straßenvirus	† " 23 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 13 " "
" " "	1	"	" " "	† " 13 " "
" " "	1	"	" " "	† " 19 " "
" Mäuse	4	Subkutan	Fixes Virus	† " 7 " "
" Ratten	8	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 7 " "
" Mäuse	17	"	" " "	† " 7 " "
Schwarze Ratten	3	Subdural	" " "	† " 7 " "
" " "	3	Subkutan	" " "	† " 7 " "
Weißer Ratten	1	Subdural	" " "	† " 7 " "
" " "	3	Subkutan	" " "	† " 10 " "
" Mäuse	10	"	" " "	† " 19 " 1)
" " "	34	"	" " "	† " 7 " "
" Ratten	6	"	" " "	† " 20 " 1)
" " "	14	"	" " "	† " 7 " "
" " "	2	"	" " "	† " 16 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 16 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 20 " 1)
" " "	4	"	Straßenvirus	† " 19 " 1)
" " "	2	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 17 " 1)
" " "	2	"	Straßenvirus	† " 24 " 1)
" " "	2	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 7 " "
" " "	2	"	Straßenvirus	† " 13 " "
" " "	2	"	" " "	† " 21 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 14 " 1)
" Mäuse	3	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 9 " 1)
" " "	2	"	" " "	† " 9 " 1)
" Ratten	10	"	Straßenvirus	† " 13 " "
Schwarze Mäuse	2	Per os	Fixes Virus (Sassari)	† " 10 " "

1) Unvollkommene Immunisierung.

Versuchstiere		Inokulations- wege	Virus-Sorte	Erfolg
Art	Zahl			
Schwarze Ratten	20	Subkutan	Straßenvirus	† in 13 Tagen
" "	2	"	"	Überlebt
" "	5	"	"	† in 15 Tagen
Weißer Mäuse	1	"	Fixes Virus (Napoli)	† " 8 "
Schwarze Mäuse	1	Per os	" (Sassari)	† " 17 "
" Ratten	3	Subkutan	Straßenvirus	† " 12 "
Weißer Mäuse	2	"	"	† " 13 "
Schwarze Mäuse	1	"	"	† " 17 "
" Mäuse	3	"	"	† " 16 "
Weißer Mäuse	5	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 6 "
" Mäuse	1	"	" (Napoli)	† " 6 "
" Ratten	9	Subdural	Straßenvirus	† " 7 "
Schwarze Mäuse	4	"	"	† " 10 "
Weißer Mäuse	2	Subkutan	"	† " 13 "
" Mäuse	25	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 9 " 1)
" Mäuse	2	"	" " "	† " 12 " 2)
" Mäuse	2	"	" " "	† " 6 "
" Mäuse	4	"	" " "	† " 7 "
" Mäuse	2	"	" " "	† " 7 "
" Mäuse	4	"	" " "	† " 10 " 3)
" Mäuse	2	"	" " "	† " 6 "
" Mäuse	2	"	" " "	† " 10 " 4)
" Mäuse	1	"	" " "	† " 10 "
" Mäuse	2	"	" " "	† " 7 " 5)
" Mäuse	1	"	" " "	† " 12 " 2)
" Mäuse	4	"	" " "	† " 10 " 5)
" Ratten	1	"	Straßenvirus	† " 13 "
" Ratten	1	"	"	† " 12 "
" Mäuse	9	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 9 " 1)
" Ratten	1	"	Straßenvirus	† " 12 "
Schwarze Mäuse	2	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 10 " 6)
Weißer Ratten	7	"	Straßenvirus	Überlebt <sup>3)</sup>
" Mäuse	4	"	"	† in 12 Tagen
" Mäuse	1	"	"	Überlebt <sup>3)</sup>
" Mäuse	2	"	"	† in 5 Tagen
" Mäuse	1	"	"	† " 12 "
" Mäuse	7	"	"	† " 14 "
" Mäuse	1	"	Fixes Virus (Sassari)	† " 15 " 7)
" Mäuse	2	"	" " "	† " 7 "
" Mäuse	5	"	" " "	† " 6 "
" Mäuse	4	"	" " "	† " 6 "
" Mäuse	10	"	" " "	† " 6 "
" Mäuse	8	"	" " "	† " 7 "
" Ratten	20	"	" " "	† " 12 "
" Ratten	2	Endermisch	" " "	† " 10 "

1) Abschwächung des Virus durch Chlornatrium.

2) " " " " Alaun.

3) " " " " Karbolsäure.

4) " " " " Malachitgrün.

5) " " " " Lysoform.

6) " " " " Verdünnung.

7) Larycithlösung-Einspritzungen an der Inokulationsstelle.

Versuchstiere		Inokulations- wege	Virus-Sorte	Erfolg	
Art	Zahl				
Schwarze Ratten	2	Endermisch Subkutan	Fixes Virus (Sassari)	† in 9 Tagen	
„ „	46		„ „ „	† „ 7 „	
Weiße „	2	„	„ „ „	† „ 7 „	
„ „	1	„	„ „ „	† „ 7 „	
„ „	1	„	„ „ (Turin)	† „ 7 „	
„ Mäuse	6	„	„ „ „	† „ 7 „	
Schwarze Ratten	1	„	„ „ „	† „ 7 „	
Weiße „	1	„	„ „ (Sassari)	† „ 9 „	
Schwarze Mäuse	2	„	„ „ (Florenz)	† „ 9 „	
Weiße „	4	„	„ „ (Sassari)	† „ 5 „	
Schwarze Ratten	1	„	„ „ „	† „ 12 „	1)
„ Mäuse	1	„	„ „ „	† „ 13 „	1)
„ „	1	„	„ „ „	† „ 13 „	1)
„ „	1	„	„ „ „	† „ 29 „	1)
„ Ratten	1	„	„ „ „	† „ 7 „	1)
Weiße Mäuse	3	„	„ „ „	† „ 7 „	
Schwarze „	1	„	„ „ „	† „ 24 „	
„ „	1	„	„ „ „	† „ 11 „	1)
„ „	1	„	„ „ „	† „ 24 „	1)
„ „	1	„	„ „ „	† „ 24 „	1)
„ „	1	„	„ „ „	† „ 27 „	1)
„ „	1	„	„ „ „	† „ 25 „	1)
„ „	3	„	„ „ „	† „ 7 „	
„ Ratten	1	„	Straßenvirus	† „ 20 „	
Weiße Mäuse	1	„	„ „ „	† „ 20 „	
Schwarze „	4	„	Fixes Virus (Sassari)	† „ 9 „	2)
„ „	2	„	„ „ „	† „ 22 „	1)
„ „	2	„	„ „ „	† „ 22 „	1)
„ „	2	„	Straßenvirus	† „ 20 „	1)
„ „	1	„	„ „ „	† „ 20 „	1)
„ Ratten	1	„	„ „ „	† „ 16 „	
„ „	1	„	„ „ „	† „ 15 „	
„ Mäuse	2	„	„ „ „	† „ 15 „	1)
„ Ratten	1	„	„ „ „	† „ 22 „	
„ „	1	„	„ „ „	† „ 21 „	
„ „	1	„	„ „ „	† „ 16 „	
„ „	1	„	„ „ „	† „ 18 „	
„ „	2	„	„ „ „	† „ 16 „	
„ „	9	„	„ „ „	† „ 16 „	
„ „	1	„	„ „ „	† „ 20 „	
„ „	2	„	„ „ „	† „ 16 „	
Weiße Mäuse	5	„	Fixes Virus (Rom)	† „ 9 „	
Schwarze „	4	„	Straßenvirus	† „ 20 „	
„ „	3	„	„ „ „	† „ 16 „	
Weiße „	2	„	Fixes Virus (Sassari)	† „ 7 „	
„ „	2	„	„ „ „	† „ 10 „	3)

1) Das Virus ist verdünnt worden (1 : 10000 — 1 : 50000).

2) Abschwächung des Virus durch Kalipermanganat.

3) „ „ „ „ Alaun.



## Resultate:

Aus dieser Tabelle ergibt sich folgendes:

1. Daß sämtliche Muriden, d. h. 564, nämlich 220 weiße Ratten, 141 schwarze, 169 weiße Mäuse und 34 schwarze, die im Antirabischen Institute zu Sassari bis zum 4. Juni 1906<sup>1)</sup> sub cute mit fixem Virus geimpft wurden, an der Tollwut zugrunde gingen.

2. Daß, wenn wir nur die in Sassari mit fixem Virus geimpften und keiner besonderen Behandlung (z. B. Immunisierung oder Schwächung des Virus) unterworfenen Tiere in Betracht ziehen, der Tod unter den verschiedensten Arten von Muriden in folgenden Zeiträumen auftrat:

a) Unter den weißen Ratten, die subkutan mit fixem Virus geimpft wurden, trat der Tod bei 49 % nach 7 Tagen ein, bei 10 % nach 12 Tagen, bei 8 % nach 10 Tagen, bei 6 % nach 9 Tagen und 12 % nach 6 Tagen;

b) von den schwarzen, subkutan mit fixem Virus geimpften Ratten starben 80 % nach 7 Tagen, 11,4 % nach 9 Tagen und 7 % nach 5 Tagen;

c) von den weißen, mit fixem Virus subkutan geimpften Mäusen starben 87 % nach 7 Tagen, 7 % nach 6 Tagen und 4 % nach 5 Tagen;

d) von den schwarzen, mit fixem Virus subkutan geimpften Mäusen starben 77 % nach 7 Tagen und 22 % nach 6 Tagen;

e) von den weißen, sub dura mit fixem Virus geimpften Ratten starben 93,7 % nach 7 Tagen, und 6,2 % nach 5 Tagen; von den weißen, mit Straßenvirus subkutan geimpften Ratten starben 55 % nach 13 Tagen, 4 % nach 16 Tagen, 20 % nach 14 Tagen und 11 % nach 12 Tagen;

f) von den schwarzen, mit Straßenvirus subkutan geimpften Ratten starben 31 % in 13 Tagen, 20 % nach 16 Tagen, 17 % nach 15 Tagen, 11 % nach 12 Tagen, 8,5 % nach 20 Tagen, 2,8 % nach 21—22 Tagen.

## Schlußfolgerung:

1. Die Lebensdauer der mit fixem Virus des Pasteurschen Instituts zu Sassari subkutan geimpften Tiere schwankte

<sup>1)</sup> Gegenwärtig ist die Zahl der gebrauchten Muriden ungefähr bis zu 2000 gestiegen.

sehr bedeutend, je nach den verschiedenen Arten von Muriden, die benutzt wurden. Während in der Tat 80 % der schwarzen Ratten in 7 Tagen verendeten, starben von den weißen nur 61 % in 7 Tagen, während der Rest nach 9—19 Tagen zugrunde ging.

2. Vergleicht man die Empfindlichkeit der weißen Mäuse mit jener der weißen Ratten, so sieht man, daß die Mäuse empfindlicher als die Ratten sind, denn der Prozentsatz der weißen Mäuse, die in 7 Tagen starben, war fast der doppelte (87 % gegen 49 %).

3. Die Muriden und besonders die schwarzen Ratten (*Mus decumanus* und *Mus rattus*) sowie die schwarzen Mäuse (*Mus musculus*), die mit fixem Virus von Sassari sub cute geimpft waren, haben dieselbe Sterblichkeit gegeben wie diejenigen, die von den verschiedenen anderen, per Viam subduralem eingepfunden Tierarten gegeben wird.<sup>1)</sup>

Galli-Valerio impfte im ganzen nur 2 Muriden sub cute, 9 Muriden wurden intramuskulär geimpft, und zwar die weiße Ratte Nr. 22, die schwarzen Ratten Nr. 29, 78, 100, die schwarzen Mäuse Nr. 72, 75, 84, 126, alle andere wurden auf subduralem und kornealem Wege infiziert. Von diesen neun Tieren wurden nur drei gerettet, und zwar die weiße Ratte Nr. 22 und die grauen Mäuse Nr. 72, 75. Von diesen drei Tieren ist außerdem eins, und zwar die weiße Ratte Nr. 22, auszuschalten, die sich der Tollwut gegenüber als vollständig unempfindlich erwies, was spätere wiederholte Einspritzungen sub dura bewiesen.<sup>2)</sup>

1) Frisch erzielte in den sub dura, mit fixem Virus geimpften Kaninchen 1,5 % von negativen Fällen = (14:900) und Högyes 60 % bei den Hunden (6:10). Durch Einimpfung von Straßenvirus erzielt Högyes ein negatives Resultat bei 40 % von Hunden (6:15).

2) Es ist wohl schwer, aber nicht unmöglich, unter den verschiedenen Arten von Tieren, welche der Hundswut gegenüber empfänglich sind, einige zu finden, die sich den subduralen wiederholten Einimpfungen gegenüber als nicht empfänglich zeigen.

Unter mehreren Hunderten von Muriden, die ich mit Wutvirus geimpft habe, fand ich bloß sehr wenige weiße Ratten und Mäuse vollkommen refraktär. Andere

Man hätte also eine Sterblichkeit von 7:10, d. h. von 70 %. Welches auch immer der Wert dieses Prozentsatzes ist, so bestätigt er doch die von mir zum ersten Male nachgewiesene Empfindlichkeit der Nagetiere der subkutanen Infektion der Tollwut gegenüber.<sup>1)</sup>

### Symptomatologisches Bild der Tollwut bei den Muriden.

Das symptomatologische Bild der von experimenteller Tollwut, sei es auf dem Wege subkutaner oder subduraler Einspritzungen, affizierten Ratten oder Mäuse nähert sich sehr dem der Kaninchen und der Meerschweinchen.

Die genannten Symptome sind folgende:

Ein oder zwei Tage vor dem Tode tritt bei dem Tiere Parese und dann eine ausgeprägte Lähmung der hinteren Extremitäten auf; es hat einen schleppenden Gang, beim Laufen fällt es, und bisweilen wälzt es sich. Wenn es stillsteht,

Andere Autoren fanden jedoch einige solcher Fälle bei den Hunden:

Hertwig impfte vergebens einen Hund drei Jahre lang, auf allen möglichen Wegen. Andere Hunde überstanden die Infektion drei- bis viermal, erlagen dann aber.

A. Frisch. Von 900 sub dura geimpften Kaninchen überlebten 14 = 1,5 %.

Ein von Högyes mit einem Stückchen Mark sub cute geimpfter Hund wird wutkrank, heilt aber wieder. Man infiziert ihn dann elfmal sub cute, man läßt ihn von wutkranken Hunden beißen, und impft noch mehreremal sub dura, aber immer vergebens.

Ein anderes, ebenfalls von Högyes mit 1 ccm fixer Virusemulsion sub cute am Genicke geimpfter Hund zeigte nach 17—21 Tagen vorübergehende Symptome der rabies furiosa. Nach 60 Tagen mit fixem Virus sub dura geimpft, zeigte er wiederum nach 25 Tagen vorübergehende Symptome (drei Tage lang) der rabies furiosa. Nach 35 Tagen wieder mit Passagevirus sub dura geimpft, überlebt er auch noch.

<sup>1)</sup> Eine weitere Bestätigung kam noch, wie wir in meiner Arbeit über die Virulenz des fixen Virus der verschiedenen Institute sehen werden, von Professor De Blasi, Leiter des Pasteurschen Institutes zu Palermo, und von Dr. Mazzei aus dem städtischen bakteriologischen Institute zu Messina. Diese beiden erzielten ebenfalls neuerdings unter den sub cute mit fixem Virus inokulierten Muriden auch eine Sterblichkeit von ungefähr 100 %.

biegt es oft den Körper bogenförmig, so daß der Kopf bis an den Bauch kommt. Manchmal kann man auch eine Lähmung der vorderen Beine beobachten. Selten konnte ich unzweifelhaften Trieb zum Beißen beobachten, und zwar nicht nur bei den mit fixem Virus infizierten Tieren, sondern auch bei jenen, die mit Straßenvirus infiziert worden waren. Fast beständig am zweiten Tage, selten an demselben Tage, und noch seltener am dritten Tage nach Beginn der Lähmung ging das Tier zugrunde.

Einen seltsamen und anhaltenden Zustand von Aufregung bemerkte ich nur bei einigen schwarzen Mäusen, die mit fixem Virus, das aus dem Florentiner Institute stammte, geimpft worden waren, und bei einer schwarzen, mit Straßenvirus sub cute infizierten Ratte. Diese biß in einem Anfälle furioser Wut Ratten und Mäuse, die absichtlich in ihren Käfig gesetzt worden waren, ohne denselben die Krankheit zu übertragen.

Die Mäuse, besonders die weißen, nie die Ratten, zeigen oft eine serös-eitrige Konjunktivitis.

Dauer der Krankheit, d. h. Zeitraum, der bei den Muriden vom Anfang der Paralyse bis zu deren Tode notwendig ist.

Der Zeitraum, welcher vom Beginne der Paralyse bis zum Tode der durch fixem Virus subkutan infizierten Muriden verläuft, ist einigen Schwankungen unterworfen.

Meine Beobachtungen haben mich zu folgendem Schlusse geführt:

1. Bei den weißen Ratten war die Dauer der Krankheit bei 60 % ungefähr 2 Tage und bei 40 % 1 Tag. In wenigen seltenen Fällen dauerte die Krankheit noch am 3. Tage an.

2. Bei den schwarzen Ratten hingegen, die, wie gesagt, eine etwas ausgeprägtere Empfindlichkeit besitzen als die weißen, trat der Tod bei 85 % nach 1 Tage, und bei 15 % nach ungefähr 2 Tagen ein. In sehr seltenen Fällen konnte man auch hier eine Krankheitsdauer von 3 Tagen und in anderen von bloß einigen Stunden beobachten.

Folgende Tabelle zeigt uns die Krankheitsdauer bei den Muriden und bei verschiedenen Tierarten und bei dem Menschen:

Minimal-, Mittel- und Maximal-Grenze der  
Wutkrankheitsdauer bei den verschiedenen Tierarten.

Tierart	Dauer der Krankheit		
	Minimum	Medium	Maximum
Ratte und Maus . . . .	einige Stunden	1—2 Tage	3 Tage
Fuchs . . . . .	—	1—2 "	—
Hund . . . . .	2 Tage	3 "	10 Tage
Mustela foina . . . . .	—	2—4 "	—
Katze . . . . .	—	3—4 "	—
Wiederkäuer . . . . .	—	3—4 "	—
Glis vulgaris . . . . .	—	3—4 "	—
Kaninchen . . . . .	einige Stunden	3—5 "	—
Pferd . . . . .	—	3—6 "	—
Mensch . . . . .	1 Tag	2—4 "	15 Tage
Meles Taxus . . . . .	—	6 "	—
Stachelschwein . . . . .	—	15 "	—
Erinaceus europaeus . . . . .	—	15 "	—
Taube . . . . .	3—4 Tage	10 "	7 Monate
Buteo vulgaris . . . . .	—	4 "	—
Eule . . . . .	—	12 "	—
Huhn . . . . .	2—5 Tage	11 "	4 Monate
Ente . . . . .	2—5 "	11 "	25 Tage

Aus dieser Tabelle geht hervor:

1. Daß unter allen beobachteten Tieren (den Menschen einbegriffen) die Muriden diejenigen sind, bei denen die Dauer der Krankheit am kürzesten ist (1—2 Tage).

2. Daß man die längste Dauer der Krankheit bei den Vögeln wahrnimmt (10—17 Tage).

3. Unter den Säugetieren wäre es der Igel, welcher die längste Krankheitsdauer bietet (11 Tage).

4. Unter den Vögeln gibt der Buteus vulgaris die kürzeste Krankheitsdauer (4 Tage), die längste hingegen die Ente (17 Tage) und bisweilen die Taube (10 Tage).

5. Obwohl die Muriden die kürzeste Krankheitsdauer aufweisen, so kann man doch durchaus nicht daraus schließen, daß diese mit dem Körperumfang dieser Tiere in Verbindung stehe. In der Tat ist die Dauer der Krankheit fast die gleiche bei den Mäusen, Kaninchen und bei den Hunden, wie bei dem Pferde und dem Ochsen.

Viel länger als beim Pferde und beim Ochsen scheint sie beim Igel und bei einigen Vögeln zu sein.

Folglich steht die Dauer der Krankheit viel mehr im Verhältnis mit dem Widerstande, den das Nervensystem der Entwicklung und der Verbreitung des Virus und seiner pathogenen Wirkung entgegensetzt, als mit dem Körperrumfang der verschiedenen Tiere.

6. Auch ist die Länge der Inkubationsdauer nicht abhängig vom Körperbau des Tieres, denn dieselbe ist fast die gleiche sowohl bei der Maus als auch beim Kaninchen und beim Pferde.

Vielleicht könnte die Tatsache überraschen, daß, wenn das Virus in demselben Zeitraume (z. B. 3 Tage) bei der Maus einen Weg z. B. von 1 cm zurücklegt, derselbe beim Pferde 25 mal größer ist.

Unterschied bei der Empfänglichkeit der Muriden infolge subkutaner oder subduraler Infektion.

Die Resultate zeigen keine große Verschiedenheit, wenn die Muriden anstatt sub cute, sub dura inokuliert werden.

In folgender Tabelle führe ich den von mir und von Galli-Valerio betreffs der Inkubationsperiode erhaltenen Prozentsatz an.

Subdurale Inokulation nach Galli-Valerio		Subkutane Inokulation nach Fermi		
weiße Ratten	schw. Ratten	weiße Ratten	schw. Ratten	schw. Mäuse
† in 7 Tagen 33,2%	† in 7 Tagen 24 %	† in 7 Tagen 59,4 %	† in 7 Tagen 100 %	† in 5 Tagen 20 %
† in 6 Tagen 16,6%	† in 9 Tagen 3,5 %	† in 9 Tagen 2,6 %		
† in 8 Tagen 50 %	† in 12 Tagen 3,5 %	† in 12 Tagen 28 %		
	† in 4-6 Tagen 8,8 %	† in 10 Tagen 10 %		

1. Die mit dem fixen Virus von dem Antirabischen Institut Sassari subkutan infizierten Muriden gaben dieselbe Mortalität (100%) wie jene, die Galli-Valerio mit dem Turiner fixen Virus durch Subduralwege erhalten hat.

2. Vor dem siebenten Tage starben nach Subdural-Infektion 16,6% der weißen Ratten und 8% der schwarzen und über-

lebten dagegen alle die subkutan infizierten Muriden, starben aber 20% der schwarzen Mäuse.

3. Am siebenten Tage starben 59% der subdural infizierten und nur 32% (fast die Hälfte) der subkutan geimpften weißen Ratten.

4. Am siebenten Tage starben 100% der subdural infizierten und nur 20% der subkutan inokulierten schwarzen Ratten.

5. Am achten und zwölften Tage (d. h. mit Verspätung) starben von den subdural infizierten 50%, und 40% von den subkutan infizierten weißen Ratten.

6. Am achten und zwölften Tage starben von den subdural infizierten 7% und keine der subkutan infizierten schwarzen Ratten.

Schlußfolgerung: Wir können daher, alles zusammengekommen, den Schluß aufstellen, daß die sub cute geimpften Muriden nicht später als jene, die sub dura geimpft worden waren, wohl aber ungefähr in derselben Anzahl von Tagen zugrunde gingen. Kein merklicher Unterschied ist auch bei der Krankheitsdauer.

#### Empfänglichkeit der Muriden gegen die endermische Infektion.

Um diese Frage zu entscheiden, unternahm ich folgende Versuche:

Versuch 1. 1. IX. 1905. Vier weißen Ratten wurden am Munde, an den Beinen und auf dem Rücken leichte Wunden beigebracht, hierauf wurden dieselben mit Emulsion von fixem Virus aus Sassari befeuchtet.

Resultat: Die Tiere starben in 10 Tagen an der Tollwut.

Versuch 2. 1. IX. 1905. Vier weißen Ratten wird der Bauch rasiert, der an einigen Stellen leicht blutet, hierauf wird der Teil mit einer in Emulsion von fixem Virus getauchten Bürste gebürstet.

Resultat: Die Tiere starben aus unbekannten Ursachen nach 20 Tagen.

Versuch 3. 3. IX. 1905. Vier schwarzen Ratten wird ein Stück Schwanz abgeschnitten (5 cm), sodann wird die Wunde mit Emulsion von fixem Virus benetzt.

Resultat: Zwei der Tiere starben an der Wut am 12. IX., d. i. nach 9 Tagen, und zwei gehen nach 16 Tagen aus unbekannter Ursache zugrunde.

Schlußfolgerung: Von zwölf (8 weißen und 4 schwarzen) an leichter Hautwunde mit fixem Virus infizierten Ratten starben 4 an Wut nach 10 Tagen, 2 nach 9 Tagen, und 6 andere starben nach 15—20 Tagen aus unbekannter Ursache. Wir können demnach hieraus schließen, daß die Muriden (Ratten) die Infektion sich auch durch leichte Hautwunden zuziehen können.

## II.

### Über die Virulenz des fixen Virus von verschiedenen antirabischen Instituten.

Wie bei allen infizierenden Agenzien, so ist auch bei dem der Tollwut die Virulenz gewissen Schwankungen ausgesetzt. Diese Veränderungen beobachtet man nicht nur beim Straßenvirus, sondern auch beim fixen Virus.

Pasteur berechnete die Sterblichkeit beim Menschen durch Tollwut infolge von Wolfsbiß<sup>1)</sup> auf 82%, die infolge von Hundebiß auf 6%.

Die Virulenz des fixen Virus ist nicht identisch für die verschiedenen Antirabischen Institute, auch die des fixen Virus eines und desselben Institutes kann sich mit der Zeit ändern. Impft man eine Reihe von Kaninchen mit dem fixen Virus verschiedener Antirabischen Institute, so bemerkt man, daß das Virus des einen oder des anderen dieser Institute die Lähmung schon am 4. Tage hervorrufen und den Tod am 5. bis 6. Tage herbeiführen kann, während jenes anderer Institute die Lähmung am 6. Tage und den Tod am 7. bis 8. Tage verursachen kann.

Frisch z. B. will verschiedentlich den Tod der Kaninchen auch am 4., ja in einem Falle sogar am 3. Tage (!) herbei-

<sup>1)</sup> Pasteur berechnete die Sterblichkeit bei Menschen nach Biß von wütenden Wölfen auf 82%, Bollinger auf 40%, Faber auf 36%, Tralliet auf 53%, Mesnill auf 60%, Renault auf 65% und Vallet auf 68%.



geführt haben, und wie es scheint, handelte es sich um die Tollwut, da andere von ihm als Kontrolle geimpfte Kaninchen mit Lähmung zugrunde gingen.

Daß die Virulenz des Wutvirus äußerst verschieden ist, geht schon aus den sehr verschiedenen Prozentsätzen hervor, welche die verschiedenen Forscher in der Sterblichkeit der sowohl auf subduralem wie intraokularem und subkutanem Wege infizierten Tiere erzielten.

Bei dem Studium der Arbeiten der verschiedenen Verfasser, und zwar Fall für Fall, sowie beim Berechnen der Durchschnittsprozentsätze der Sterblichkeit der verschiedenen Versuchstiere durch die auf verschiedenen Wegen eingepflichten verschiedenen Arten von Virus habe ich folgende Tafel aufsetzen können (S. S. 445).

Aus nebenstehender Tafel können wir folgendes entnehmen:

Während die Sterblichkeit infolge subduraler Infektion durch Straßenvirus nach Pasteur bei den Hunden 100% (5:5) war, war sie hingegen nach Högyes nur 60%.

Was die Infektion auf demselben Wege mit fixem oder Passagevirus betrifft, so habe ich nur den Versuchen von Högyes einen Prozentsatz entnehmen können, und zwar hinsichtlich des fixen Virus eine Sterblichkeit bei den Hunden von 40% (4:10) und in bezug auf den Passagevirus eine solche von 83% (5:6).

In bezug auf den Straßenvirus erhielt Hertwig durch subkutane Infektion eine Sterblichkeit unter den Hunden von 16% (14:16), während Kraïouchkine eine solche von 89% erhält. Während Frisch die auf demselben Wege und stets mit dem gleichen Virus erzielte Mortalität unter den Kaninchen auf 59,4% berechnet, gelangt Kraïouchkine auf 20% (27:39) und in einem anderen Versuche auf 83% (5:6).

Was die Infektion durch Bisse von Hunden betrifft, die von der Tollwut befallen waren (Straßenvirus), so hatte Hertwig bei den Hunden einen Prozentsatz von 20% (5:25) positiver Fälle, Pasteur hingegen bis zu 40% (4:9).

In bezug auf endovenöse Infektion durch Straßenvirus soll Pasteur in den Hunden eine Sterblichkeit von 62% (5:6),

Prozentzahl der Tiersterblichkeit nach Infektion auf verschiedenen  
Wegen und durch verschiedene Wutvirussorten.

Subkutane Infektion von		Infektion durch Biß	Intrakuläre Infektion von Straßenvirus	Subdurale Infektion von			Endovenöse Infektion von Straßenvirus
fixem Virus	Straßenvirus			fixem Virus	Passagiovirus	Straßenvirus	
Högyes, H. <sup>1)</sup> 8 0/0	Hertwig, H. 16 0/0	Hertwig, H. 20 0/0	Högyes 100 0/0	Frisch, K. 98,5 0/0	Högyes 83 0/0	Pasteur, H. 100 0/0	Pasteur, H. 62 0/0
Kraïouchkine, K. 37 0/0	Frisch, K. 59,4 0/0	Pasteur, H. 44 0/0	Helman 100 0/0	Högyes, H. 40 0/0	—	Högyes, H. 60 0/0	Hertwig, H. 18 0/0
Kraïouchkine, K. 27 0/0	Högyes 0 0/0	Högyes 36 0/0	—	Marie, V. 43 0/0	—	—	Remlinger 46 0/0
Kraïouchkine, H. 31 0/0	Helman 100 0/0	Nitsch 62 0/0	—	—	—	—	—
Kraïouchkine, K. 16 0/0	Kraïouchkine 83,3 0/0	—	—	—	—	—	—
Kraïouchkine, K. (intramuskulär)	Kraïouchkine, K. 90 0/0	—	—	—	—	—	—
Kraïouchkine, H. (intramuskulär)	Kraïouchkine, H. 66 0/0	—	—	—	—	—	—
Kraïouchkine 86,5 0/0	Kraïouchkine, K. 83 0/0	—	—	—	—	—	—
Kraïouchkine 87 0/0	—	—	—	—	—	—	—
Remlinger 7,2 0/0	—	—	—	—	—	—	—
Remlinger 20 0/0	—	—	—	—	—	—	—

<sup>1)</sup> H. = Hund, K. = Kaninchen, V. = Vogel.

Hertwig hingegen nur eine solche von 18% (2:12) erreicht haben.

Ich hielt es daher für angebracht, die Virulenz des fixen Virus der verschiedenen italienischen Institute zu studieren.

Der Versuchsplan war folgender:

1. Virulenz des fixen Virus verschiedener Herkunft, der bei gewöhnlicher Konzentration Ratten und Mäusen subkutan eingimpft war.

2. Virulenz des fixen Virus, den verschiedenen Instituten entstammend und den Ratten und Mäusen in verschiedenen Verdünnungen eingimpft zum Zwecke, die tödliche Minimaldosis eines jeden Virus festzustellen.

3. Virulenz des fixen Virus verschiedener Herkunft und in verschiedenen Verdünnungen den Kaninchen und den Meer-schweinchen eingimpft.

Vor der Hand führe ich nur die mit der ersten Reihe der angestellten Versuche erlangten Resultate an, d. h. die mit dem fixen Virus der verschiedenen Institute, welches in gewöhnlicher Konzentration den Mäusen und den Ratten eingimpft wurde.<sup>1)</sup>

Um mich der Virulenz eines jeden Virus zu vergewissern, versuchte ich denselben auch gleichzeitig bei Kaninchen. Da nun alle Nagetiere dem fixen Virus der anderen Institute widerstanden, wurden sie des Vergleiches halber mit dem fixen Virus des Antirabischen Institutes zu Sassari geimpft.

#### A. Fixer Virus aus dem Antirabischen Institute zu Turin.

Versuch 1: Am 23. Januar 1906 werden zwei Kaninchen subdural geimpft.

<sup>1)</sup> Beim Berechnen der Resultate ist nicht zu vergessen, daß, während das fixe Virus aus dem Institute zu Sassari gleich nach dessen Entziehung vom Kaninchen verimpft wurde, jenes hingegen, welches mir aus den anderen Instituten zugeschickt wurde, etwas von seiner Virulenz hat einbüßen können, besonders wenn es auf hypodermischem Wege eingimpft wurde, da es 3—4 Tage in Glyzerin aufbewahrt war. Jedoch das im Glyzerin aufbewahrte fixe Virus Sassari kann auch bis zum 20. Tage seine Virulenz auf die Muriden subkutan eingimpft behalten.

Resultat: Am 5. Tage tritt bei den Tieren Lähmung und am 7. der Tod ein.

Versuch 2: Am 23. Januar 1906 wird eine weiße Ratte subkutan mit  $\frac{1}{2}$  ccm Emulsion geimpft.

Resultat: Das Tier geht in 7 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 3: Am 23. Januar 1906 werden 8 weiße Mäuse subkutan mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion geimpft.

Resultat: Zwei Mäuse verenden nach 1 Tage aus unbekannter Ursache, sechs nach 7 Tagen an der Tollwut.

Versuch 4: Am 27. Januar 1906 werden zwei schwarze Ratten subkutan wie oben geimpft.

Resultat: Eine geht zugrunde nach 1 Tage aus unbekannter Ursache, die andere nach 7.

Versuch 5: Am 15. Januar 1906 werden wie oben vier weiße Ratten geimpft.

Resultat: Nach 16 Tagen waren sie noch am Leben.

Gegenversuche an Muriden, welche den Turiner Virus überlebt haben.

Versuch 6: Am 31. Januar 1906 impfte ich subkutan mit fixem Virus aus Sassari die vier weißen Ratten, die nach den Einspritzungen mit fixem Turiner Virus am Leben geblieben waren.

Resultat: Sämtliche Tiere gingen nach 7—8 Tagen an der Tollwut zugrunde.

### Schlußfolgerung:

1. Das fixe Virus aus dem Turiner Institute tötete sämtliche schwarzen Ratten und Mäuse, die hiermit geimpft wurden, d. h. es lieferte eine Sterblichkeit von 100%.

2. Hingegen tötete es eine der fünf geimpften weißen Ratten. Der Prozentsatz der Sterblichkeit bei den weißen Ratten war deshalb 20%.

3. Die vier Ratten, welche nach dem Einspritzen des Turiner fixen Virus am Leben blieben, gingen nach den Einspritzungen mit jenem von Sassari zugrunde.

4. Das fixe Virus aus dem Institute zu Sassari zeigte sich bei den Nagetieren, subkutan eingespritzt, viel virulenter als jenes des Turiner Institutes.

### B. Fixes Virus aus dem antirabischen Institute zu Florenz.

Versuch 1: Am 28. Januar 1906 werden versuchshalber zwei Kaninchen sub dura geimpft.

Resultat: Die Tiere gehen am 4. Tage ohne Lähmung zugrunde.

Versuch 2: Am 28. Januar 1906 wird eine weiße Ratte subkutan geimpft.

Resultat: Nach 23 Tagen war das Tier noch am Leben.

Versuch 3: Am 28. Januar 1906 werden zwei schwarze Mäuse subkutan geimpft.

Resultat: Nach 7 Tagen zeigen die Tiere neben einer Paresis des hinteren Teiles eine besondere Aufregung; sie laufen, springen, fallen und wälzen sich beständig. Am 8. Tage ist eins noch immer gelähmt. Bei einem läßt die Aufregung nach; das Tier verendet im Laufe des Tages. Das andere erholt sich und bleibt am Leben.

Versuch 4: Am 28. Januar 1906 wird eine schwarze Ratte subkutan geimpft.

Resultat: Das Tier stirbt nach 4 Tagen ohne Lähmung.

Versuch 5: Am 28. Januar 1906 werden fünf weiße Mäuse und drei schwarze subkutan geimpft.

Resultat: Zwei schwarze Mäuse gehen in 9 Tagen, nachdem sie obige charakteristische Aufregungen gezeigt, zugrunde. Die dritte schwarze Maus und eine weiße verenden nach 3—4 Tagen, nicht an der Tollwut, und vier weiße Mäuse überleben.

Gegenversuch an Muriden, die das fixe Virus aus dem Institute zu Florenz überlebt haben.

Versuch 6: Am 6. Februar 1906 werden die vier weißen Mäuse, welche die Einspritzungen mit fixem Virus aus Florenz überlebt haben, mit fixem Virus aus Sassari geimpft (subkutan).

Resultat: Die Tiere gehen in 6—7 Tagen an der Wut zugrunde.

Versuch 7: Am 20. Februar 1906 wird die weiße Ratte, die am 28. Januar mit fixem Virus aus dem Institute zu Florenz geimpft war, mit fixem Virus aus Sassari geimpft.

Resultat: Das Tier verendet nach 9 Tagen an der Tollwut.

### Schlußfolgerung:

1. Von den fünf weißen Mäusen und der weißen Ratte, die mit dem fixen Virus aus dem Florentiner Institute geimpft worden waren, ging keine einzige zugrunde, hingegen verendeten sie alle nach einer neuen Impfung mit fixem Virus aus Sassari.

2. Besonders virulent den schwarzen Mäusen gegenüber zeigte sich das fixe Virus aus dem Florentiner Institute, denn es tötete nicht nur die Tiere; dieselben zeigten auch eine lange Periode einer besonderen Aufregung, welche niemals nach einem anderen Virus beobachtet wurde.

3. Die Virulenz des fixen Virus des Florentiner Institutes erwies sich, wenigstens in meinen Versuchen, nicht nur bedeutend geringer als des aus Sassari, sondern auch als jenes aus Turin.

Ich muß erwähnen, daß die beiden geimpften Kaninchen am 4. Tage ohne Lähmung endeten und daß das Virus infolge seines längeren Aufenthaltes in Glyzerin geschwächt worden sein kann.

### C. Fixes Virus aus dem antirabischen Institute zu Rom.

Versuch 1: Am 10. Dezember 1905 werden mit fixem Virus aus dem römischen Institute vier weiße Ratten und vier weiße Mäuse geimpft.

Resultat: Eine weiße Maus verendet an der Tollwut in 7 Tagen, alle anderen überleben. Am 20. werden die drei Mäuse und die vier Ratten, die am Leben geblieben waren, mit demselben römischen Virus geimpft.

Resultat: Die sieben Tiere bleiben am Leben.

Versuch 2: Am 28. März 1906 werden fünf junge, weiße Mäuse subkutan mit fixem Virus aus dem römischen Institute geimpft.

Resultat: Sämtliche Tiere gehen in 7 Tagen an der charakteristischen Tollwut zugrunde.

Gegenversuch: Als Gegenprobe impfe ich die ersten überlebenden sieben Tiere nach den Einspritzungen mit römischem Virus mit fixem Virus aus Sassari.

Resultat: Sämtliche Tiere gehen in 7—9 Tagen an der Tollwut zu Grunde.

### Schlußfolgerung:

1. Das fixe Virus des römischen Institutes ergab nur eine Sterblichkeit von 25% unter den erwachsenen weißen Mäusen, während es keine einzige der vier weißen Ratten tötete.

2. Dasselbe fixe Virus aus dem römischen Institute tötete hingegen die fünf jungen, geimpften Mäuse mit einer Sterblichkeit von 100%.

3. Alles zusammen betrachtet, erwies sich das fixe Virus aus dem Institute zu Sassari den Mäusen gegenüber auch bedeutend virulenter als das aus dem römischen Institute, denn es tötete sämtliche Tiere, die eine doppelte Einimpfung überstanden hatten.

4. Die jungen weißen Mäuse zeigten sich, wenigstens dem römischen fixen Virus gegenüber, viel empfindlicher als die alten weißen Mäuse.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Auch die jungen Vögel sind empfindlicher als die alten oder erwachsenen (Kraus und Clairmont). Das ist auch der Fall mit den Kindern.

### D. Fixes Virus aus dem antirabischen Institute zu Bologna.

Versuch 1: Am 2. April 1906 impfte ich versuchshalber zwei Kaninchen sub dura.

Resultat: Die Tiere gehen in 7 Tagen an der Tollwut zugrunde

Versuch 2: Am 2. April 1906 werden fünf weiße Mäuse geimpft

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

### E. Fixes Virus aus dem antirabischen Institute zu Mailand.

Versuch 1: 20. April 1906. Zehn weiße Mäuse werden mit fixem Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Mailand geimpft.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Versuch 2: 7. Juni 1906. Fünf schwarze Mäuse werden mit fixem Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Mailand geimpft.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Versuch 3: 7. Juni 1906. Fünf weiße Mäuse wurden mit fixem Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Mailand geimpft.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

#### Versuche an Kaninchen.

Versuch 1: 7. Juni 1906. Ein Kaninchen wird sub dura mit  $\frac{1}{10}$  ccm fixem Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Mailand geimpft.

Resultat: Das Tier stirbt am 12. Juni, vormittags 7 Uhr, jedoch ohne Lähmung aufzuweisen.

Versuch 2: 11. Juni 1906, 5 Uhr abends, wurde ein Kaninchen sub dura mit  $\frac{1}{10}$  ccm fixem Virus aus dem Pasteurschen Institut zu Mailand geimpft.

Resultat: Das Tier bleibt am Leben.

Schlußfolgerung: Die mit dem fixen Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Mailand erzielten Resultate können nicht als endgültig betrachtet werden, da auch die Todesursache der sub dura geimpften Kaninchen unbekannt geblieben ist.

### F. Fixes Virus aus dem antirabischen Institute zu Neapel.

Versuch 1: 6. April 1906, nachmittags 6 Uhr. Mit fixem Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Neapel impfte ich fünf weiße Mäuse.

Resultat: Die fünf Tiere bleiben am Leben.

Versuch 2: 7. Juni 1906. Mit fixem Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Neapel impfte ich fünf weiße Mäuse.

Resultat: Die Tiere sterben am 13. Juni, vormittags 11 Uhr.

Versuch 3: 7. Juni 1906. Mit fixem Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Neapel wurden 5 weiße Mäuse geimpft.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

### Versuche an Kaninchen.

Versuch: 7. Juni 1906. Einem Kaninchen wird sub dura  $\frac{1}{10}$  cem fixes Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Neapel eingeimpft.

Resultat: Das Tier stirbt am 12. Juni, vormittags 7 Uhr, also nach 5 Tagen.

Schlußfolgerung: Auch das fixe Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Neapel müßte neuerdings ausprobiert werden.

### G. Fixes Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Palermo.

Um zu vermeiden, daß infolge der langen Reise das fixe Virus jenes Institutes etwas geschwächt in Sassari ankommen könnte, bat ich den Kollegen De Blasi, Leiter jenes Institutes, mir gütigst zehn weiße Mäuse mit seinem fixen Virus subkutan impfen zu lassen.

Er antwortete mir wie folgt:

„Ich habe zehn weiße Mäuse, subkutan mit ungefähr  $\frac{1}{2}$  cem Emulsion in Wasser von fixem Virus impfen lassen. Sämtliche zehn Mäuse sind schon unter Anzeichen von Wutlähmung gestorben. Die Inokulation wurde am 24. Mai vorgenommen; die Lähmung zeigte sich nach 9—11 Tagen. Der Tod trat 2—3 Tage nach Erscheinung der Lähmung ein.

Schlußfolgerung: Man sieht also, daß man mit dem fixen Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Palermo eine Sterblichkeit unter den weißen Mäusen von 100% hatte, wie dies regelmäßig mit dem fixem Virus des Institutes in Sassari der Fall ist.

Resultate: Vor der Hand führe ich nur die mit der ersten Reihe der angestellten Versuche erlangten Resultate an:

1. Daß die Virulenz des fixen, auf subkutanem Wege injizierten Virus sehr verschieden ist, je nach dem Institute, aus dem es kommt.

2. Daß, wollte man das fixe Virus der verschiedenen Institute der höchsten Virulenz nach einteilen, die gegenwärtige Reihenfolge folgende ist:



A. Fixes Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Sassari, welches eine Sterblichkeit von 100%<sup>1)</sup> gibt. Dieser Prozentsatz wurde bei mehreren Hunderten von Muriden berechnet.

B. Fixes Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Palermo, welches ebenfalls eine Sterblichkeit von ungefähr 100% gab. Dieser Prozentsatz wurde jedoch nur bei 10 Muriden berechnet.<sup>2)</sup>

C. Fixes Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Rom und Turin, das ebenfalls eine Sterblichkeit von 60% gab. Diese Prozentsätze wurden für das römische Virus nur auf 9 Tiere und für das Turiner fixe Virus auf 12 Tiere berechnet.

D. Fixes Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Florenz, welches eine Sterblichkeit von 36% gab. Dieser Prozentsatz wurde nur auf 14 Tiere berechnet.

E. Fixes Virus aus den Pasteurschen Instituten zu Bologna<sup>3)</sup> und Mailand, die beide eine Mortalität von 0%<sup>4)</sup> gaben.

1) Ich führe diese Prozentsätze an, um eine blasse Idee von der Verschiedenheit des fixen Virus aus den verschiedenen Instituten zu geben. Man wird begreifen, daß, um Prozentsätze genau feststellen zu können, es notwendig ist, die Versuche auf eine große Anzahl von Tieren auszudehnen, und zwar nicht nur auf Tiere derselben Gattung, sondern auch desselben Alters; denn in bezug auf die Empfänglichkeit kommen zuerst die jungen schwarzen Mäuse, dann die alten schwarzen Mäuse, dann die jungen weißen, hierauf die schwarzen Ratten, sodann die alten weißen Mäuse und endlich als die am wenigsten empfänglichen, die weißen Ratten.

2) Auch das fixe Virus von Messina soll, wie dies aus einigen noch nicht veröffentlichten Versuchen des Dr. Mazzei hervorgeht, bei den subkutan geimpften Muriden eine Sterblichkeit von fast 100% verursachen.

Es scheint fast, als ob das auf dem Festlande auf von den Inseln stammenden Kaninchen kultivierte Virus auf subkutanem Wege an Virulenz noch zunähme. In der Tat, während die Virus von Sassari, Palermo und Messina eine Mortalität von 100% bei den Muriden ergeben, ist die Sterblichkeit in den Ursprungsinstituten (Turin für dasjenige in Sassari, Neapel für diejenigen von Messina und Palermo) 66% für das antirabische Institut zu Turin und 33% für jenes von Neapel.

3) Ich hebe jedoch hervor, daß dieses Virus fast trocken ankam und daß man nur mit weißen Mäusen experimentierte.

4) Für das fixe Virus aus Mailand hat dieser Prozentsatz wenig Wert, denn nicht einmal die sub dura inokulierten Kaninchen starben und deshalb wurden die Versuche wiederholt.

Die verschiedenen Forscher, die bis jetzt mit dem fixen Virus experimentiert haben, haben sich nicht viel um die Auswahl desselben gekümmert. Jeder hat einfach mit seinem fixen Virus gearbeitet.

Die oben erwähnten Ergebnisse lehren uns aber, daß man, bevor man solche Versuche anzustellen anfängt, die Virulenz des fixen Virus bei verschiedenen Versuchstieren und auf verschiedenen Injektionswegen prüfen muß. Man muß also wie beim Studium der gewöhnlichen pathogenen Mikroorganismen verfahren.

### III.

Können die Mäuse und die Ratten sich die Tollwut durch Genuß von Wutmaterial zuziehen?<sup>1)</sup>

Gohier will zum erstenmal im Jahre 1811 die Tollwut zweimal bei drei Hunden hervorgerufen haben, indem er sie mit dem Gehirne von Tieren nährte, die an der Tollwut gestorben waren. Bestreicht man nach Galtier das Maul mit Wutmaterial, soll man die Tollwut im Verhältnis von 4:30 erzielen. Negative Resultate erlangten hingegen Delafond, Renault, Lafosse, Reynal, Bourrel und auch Decroix, indem er an sich selbst probierte. Nocard konnte die Wut nicht auf einen Fuchs übertragen, dem er das Gehirn und das Rückenmark von sechs tollen Hunden zu fressen gab. Celli und De Blasi gaben kleinen Kaninchen und Meerschweinchen täglich während einer ziemlich langen Zeit eine ziemlich große Menge Markes von tollen Kaninchen. Die Tiere zeigten nie irgendein verdächtiges Zeichen von Wut.

Di Mattei nährte mehrere Monate hindurch zwei Hunde mit Gehirn und anderen Wutorganen, ohne daß die Tiere gelitten hätten. Bei verschiedenen Verletzungen (Wunden und Trauma) im Magen und in den Eingeweiden, oder beim Bewirken künstlicher Katarrhe mittels chemischer Substanzen, oder beim Nähren der Tiere, wie oben gesagt wurde, widerstanden dieselben der Infektion. Die Galle, der Darm- und

<sup>1)</sup> Eine sehr kurze vorläufige Mitteilung wurde im Jahre 1905 in der *Riforma Medica* XXI. Jahrgang, Nr. 36, veröffentlicht.

der Bauchspeicheldrüsensaft erwiesen sich ohne jegliche Wirkung auf das fixe Virus. Auch der Magensaft zeigte sich in den Versuchsbedingungen wenig aktiv.

Die unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtete Wichtigkeit des Gegenstandes und die von den verschiedenen Autoren erhaltenen, miteinander in Widerspruch stehenden Resultate regten mich an, das Studium dieses Themas über die empfindlichen Muriden zu wiederholen.

Ich schicke voraus, daß ich nur gesonnen bin, zu entscheiden, ob die Muriden durch Berührung des Wutmaterials und besonders der Leichen an Tollwut verendeter Tiere — beim Verzehren derselben — sich die Tollwut zuziehen können, und nicht, ob die Übertragung der Wut durch die gesunde Schleimhaut des Magendarmkanals möglich ist, in welchem Falle es notwendig wäre, das Wutmaterial mit der größten Vorsicht, unter Vermeidung allen Kontaktes mit irgendeinem anderen Teile des Körpers, direkt in die verschiedenen Teile des Magendarmkanals einzuführen. — Nun scheint es mir, daß die Autoren, die sich ganz besonders mit der Übertragung der Tollwut durch die Verdauungswege beschäftigten, es vollständig vergessen haben, sich zu überzeugen, ob die Tiere ausschließlich auf diesem Wege infiziert werden, und ob die Infektion absolut nicht durch Inokulation der Bindehaut, der Nasenschleimhaut, der Kutis, oder auch der Mundschleimhaut selbst, beim Benagen spitziger Knochen u. a. habe stattfinden können.

Da es nun aber geschehen könnte, daß die mit Wutmaterial genährten und in ein und demselben Käfig eingeschlossenen Tiere die Wut durch Biß, Kratzen oder auf irgendeine andere Weise übertragen könnten, so stellte ich neben den Versuchen, nach welchen die zum Versuche bestimmten Ratten oder Mäuse sich zu drei oder vier in demselben Käfig befanden, andere an, zu welchen die Tiere einzeln und getrennt gehalten wurden.

#### Versuche mit fixem Virus.

##### A. Die Tiere befinden sich in ein und demselben Käfig.

Versuch 1: 10. Januar 1904. Vier Ratten, welche in ein und demselben Käfig eingeschlossen sind, werden mit Korn und dazwischen gemischtem Gehirn von tollwutkranken Kaninchen (fixem Virus) genährt.

Resultat: Die Tiere sterben in zwölf Tagen paralysiert.

Versuch 2: 18. Februar 1904. Vier in ein und demselben Käfig eingeschlossene Ratten werden mit Korn und dazwischen gemischtem Gehirn von wutkranken Kaninchen genährt.

Resultat: Die Tiere sterben in zwölf Tagen.

Versuch 3: 4. Mai 1905. Zwei in demselben Käfig eingeschlossene Mäuse werden mit Getreide und dazwischen gemischtem Gehirn wutkranker Kaninchen genährt.

Resultat: Die Tiere sterben plötzlich nach neun Tagen, ob an der Tollwut, weiß man nicht.

Versuch 4: 15. April 1905. Vier in demselben Käfig eingeschlossene Ratten werden mit Getreide und dazwischen gemischtem Gehirn wutkranker Kaninchen genährt.

Resultat: Sie sterben paralysiert in zehn Tagen.

Versuch 5: 18. Juni 1905. Sechs Ratten, die sich alle im selben Käfig befinden, werden mit wutkranken Kaninchen genährt, bei denen man das Gehirn, den Magendarmkanal und das Rückenmark entfernt hat.

Resultat: Ein Tier stirbt am 1. August, d. i. nach 42 Tagen, zwei am 3. August, d. i. nach 44 Tagen, und zwei am 5. August, d. i. nach 46 Tagen, eins überlebt.

Versuch 6: 18. Juni 1905. Zehn Ratten, die in ein und demselben Käfig eingeschlossen sind, werden ausschließlich mit den Leichen an Tollwut gestorbener Kaninchen (fixem Virus) genährt.

Resultat: Ein Tier verendet am 1., zwei am 3. und zwei andere am 5. August an der Tollwut. Fünf verenden in verschiedenen Zeiträumen, ohne Paralyse aufzuweisen.

Versuch 7: 18. Januar 1906. Zehn weiße Mäuse, die in ein und demselben Käfig eingeschlossen sind, werden mit Getreide genährt, dem Gehirn von Kaninchen beigemischt worden war, die durch fixes Virus gestorben waren.

Resultat: Zwei Mäuse starben paralysiert nach 16 Tagen, eine starb vor Kälte, und die übrigen lebten noch nach dem 57. Tage.

Um zu sehen, ob vielleicht diese sieben Mäuse sich infolge des fast zweimonatigen Genusses von Wutmaterial immunisiert hätten, impfte ich ihnen am 6. März 1906 subkutan Straßenvirus ein.

Resultat: Die Tiere blieben am Leben. Nach 35 Tagen waren sie noch am Leben. Es ist nicht unmöglich, daß der anhaltende Genuß von fixem Virus diese Tiere gegen das Straßenvirus immunisiert hatte.

Versuch 8: 12. März 1906. Sechs schwarze in ein und demselben Käfig eingeschlossene Mäuse werden mit dem Gehirn und den Knochen von Kaninchen genährt, die durch fixes Virus gestorben sind.

Resultat: Drei Mäuse verenden an der Tollwut am 16. Tage, und drei verenden nach 23 Tagen ohne Lähmung.

Versuch 9: 26. März 1906. Vier schwarze, in ein und demselben Käfig eingeschlossene Mäuse werden mit Wutmaterial genährt

Resultat: Die Tiere leben noch am 19. April, d. i. nach 24 Tagen.

Versuch 10: 24. April 1906. Zehn weiße, im selben Käfig eingeschlossene Mäuse werden ausschließlich mit Gehirn eines wutkranken Kaninchens (fixem Virus), mit Schädelknochen vermischt, genährt.

Resultat: Zwei Tiere zeigen am 4. Mai, d. i. nach 10 Tagen, Lähmung und verenden am Abend desselben Tages.

Zwei andere werden von ihren Leidensgenossen zerrissen. Noch zwei andere verenden, eines nach 24 Stunden, das andere nach 36 Stunden, Ursache unbekannt. Die drei anderen bleiben am Leben. In diesem Versuche zeigte sich also eine Sterblichkeit von 40%.

Versuch 11: 17. Mai 1906. Drei schwarze und sieben weiße Mäuse werden in denselben Käfig gesperrt und werden mit Getreide, dem Gehirn wutkranker Kaninchen beigemischt wurde, genährt (fixes Virus).

Resultat: Bei einer der drei schwarzen Mäuse zeigt sich am 2. Juni, d. i. nach 16 Tagen, Lähmung und eine besondere Aufregung, sie verendet am 3. Juni an der Tollwut. Die anderen zwei bleiben am Leben. In diesem Versuche hatten wir also eine Sterblichkeit von nur 10%.

Die schwarzen Mäuse zeigten sich auch bei Ingestion empfindlicher als die weißen.

## B. Die Tiere werden eines vom anderen getrennt.

Versuch 1: 16. Juli 1905. Sechs Ratten werden getrennt, in ebensoviel Käfige gesperrt und mit dem Gehirn wutkranker, durch fixes Virus verendeter Kaninchen genährt.

Resultat: Ein Tier geht am 29. Juli, d. i. nach 13 Tagen, an der Wut zugrunde, ein anderes verendet ebenfalls an der Tollwut am 30. Juli, d. i. nach 14 Tagen, ein drittes verendet ebenfalls an der Wut am 2. August, d. i. nach 17 Tagen; zwei sterben durch Zufall nach drei Tagen und eins bleibt am Leben.

Wir schließen demnach daraus, daß, zum Unterschiede von dem, was bei Kaninchen, Hunden, Katzen und Füchsen geschieht, die Ratten und Mäuse sich die Wut infolge von Ingestion des Wutmaterials in mehr oder weniger langer Zeit (12—46 Tage) zuziehen.

Versuch 2: 16. Juli 1905. Zwölf Ratten werden in ebensoviel Käfige einzeln eingeschlossen und mit Wutmaterial genährt.

Resultat: Zwei Ratten verenden nach drei Tagen infolge unbekannter Ursache, drei verenden nach neun Tagen mit Lähmung, eine stirbt nach neun Tagen ohne Lähmung, ebenso verenden zwei andere nach zehn Tagen und noch drei andere nach zwölf Tagen ohne Lähmung.

Kontrollversuche, die an anderen Ratten mit dem Gehirn von Ratten, die ohne Lähmung verendet waren, vorgenommen wurden, gaben negative Resultate.

Versuch 3: 9. Februar 1906. Drei schwarze, getrennt gehaltene Mäuse werden mit Getreide genährt, dem Gehirn von einem an der Tollwut (Straßenvirus) verendeten Hunde beigemischt wurde.

Resultat: Nach zwei Monaten lebten die Tiere noch.

Versuch 4: Den 18. Mai mit Straßenvirus subkutan geimpfte Tiere überlebten.

### Schlußfolgerung.

Aus den oben angeführten Versuchen, die ungefähr 70 Tiere in Anspruch nahmen — ohne jene Tiere zu berücksichtigen, die nicht an der Tollwut starben —, hätte man also folgende Resultate zu verzeichnen:

1. Zum Unterschiede von dem, was bei Kaninchen, Hunden, Katzen, Füchsen der Fall ist, können die Ratten und die Mäuse sich die Tollwut beim Fressen von Wutmaterial zuziehen.

2. Von den weißen Ratten, die gemeinschaftlich mit Wutmaterial genährt wurden, starben 78% und von den weißen und schwarzen Mäusen 42%.

Die höhere Sterblichkeit der Ratten den Mäusen gegenüber läßt sich durch die Tatsache der größeren Bissigkeit der Ratten den Mäusen gegenüber erklären.

3. Von den Ratten und Mäusen, die getrennt mit Wutmaterial genährt worden waren, starben 60%.

4. Den Prozentsatz der Tiere, welche getrennt oder zusammen draufgingen, zusammenfassend, hat man eine Gesamtsterblichkeit von 60%.

5. Die Muriden, welche den Genuß von Wutmaterial eine gewisse Zeitlang überleben, können wie wir sehen werden, gegen eine subkutane Straßenvirus- und fixe Virusinfektion immunisiert bleiben.

6. Mehrere der negativen Resultate, die man bei der Infektion ab ingesti erhält, sind vielleicht durch die auf diesem Wege zu gleicher Zeit entstandene Immunisierung zu erklären.

---

### IV.

Maximal-Verdünnung des frischen fixen und des Straßenvirus, mit welcher man mittels hypodermischer und subduraler Infektion die Tollwut noch erzielen kann.<sup>1)</sup>

Nach Högyes wäre die subdurale Einimpfung des fixen Virus zu 1:5000 nicht beständig tödlich bei Kaninchen, und bei 1:10000 wäre es dasselbe nie.

<sup>1)</sup> Eine sehr kurze vorläufige Mitteilung wurde im Jahre 1905 in der *Riforma Medica* XXI. Jahrgang Nr. 36 veröffentlicht.

Impft man hingegen nach Nitsch<sup>1)</sup> 1—2 ccm ein, so würden die Kaninchen selbst noch bei der Verdünnung von 1:10000 zugrunde gehen.

Nun suchte ich die äußerste tödliche Grenze der Verdünnung des Wutvirus festzustellen. Das ist von größter Wichtigkeit, wenn es sich darum handelt, ein verfaultes Material oder ein solches zu versuchen, welches chemische Stoffe enthält, die nur in starken Verdünnungen sub dura vertragen werden, oder sei es endlich ganz besonders um einen Vergleich zwischen der Empfindlichkeit der Hunde, der Kaninchen, der Meerschweinchen, die sub dura geimpft wurden, mit den sub cute geimpften Muriden festzustellen.

Zubereitung der Verdünnung. Man wog ganz genau 1 g Markes ab, zerstieß es, knetete es lange, so daß man eine vollständig homogene Emulsion erlangte, goß es sodann vorsichtig, jeden Verlust vermeidend, in 1 l einer physiologischen Lösung; man schüttelt lange Zeit hindurch den Glaskolben, verdünnt dann 1 cm dieser ersten Emulsion zu 10/00 mit 9, 29, 39, 49, 59, 69, 79 ccm physiologischer Lösung und bereitet die verschiedenen Verdünnungen zu 1:10000, 20000, 30000, 40000, 50000, 60000, 70000, 80000.

Es ist selbstverständlich, daß die verschiedenen Verdünnungen kurz vor dem Gebrauche bereitet werden müssen, und daß sowohl der Glaskolben geschüttelt werden muß, wenn man den Kubikzentimeter heraus-saugt, wie auch die bereitete Verdünnung, indem man mit derselben Spritze hineinbläst bevor die Einimpfung stattfindet.

#### A. Subkutane Impfung auf Ratten und Mäuse von fixem Virus stark verdünnt.

Versuch 1: Am 15. April 1904 impfte ich zwei weiße Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus 1:100.

Resultat: Die Tiere gehen in 7 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 2: Am 15. April 1905 impfte ich zwei weiße Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  einer Emulsion von fixem Virus 1:500.

Resultat: Die Tiere gehen in 7 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 3: Am 15. April 1904 impfte ich zwei weiße Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm einer Lösung von fixem Virus 1:500.

Resultat: Die Tiere gehen in 7 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 4: Am 17. April 1905 impfte ich zwei weiße Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm einer Emulsion von fixem Virus 1:500.

<sup>1)</sup> Um eine so große Menge Flüssigkeit sub dura einzupfropfen, ohne daß etwas davon verloren gehe, macht Nitsch ein kleines Loch in den Schädel und bedient sich eines starken Spritzensatzes.

Resultat: Die Tiere sterben in 7 Tagen an der Tollwut.

Versuch 5: Am 13. Mai 1905 werden zwei weiße Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus zu 1:10000 geimpft.

Resultat: Die Tiere gehen in 10 Tagen an der Wut zugrunde.

Versuch 6: Am 30. Januar 1906 werden zwei schwarze Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus 1:1000 geimpft.

Am folgenden Tage, 31. Januar, wird die Einimpfung wiederholt.

Resultat: Die Tiere gehen zugrunde, eines in 13 Tagen und das andere in 29 Tagen, und zwar an der Tollwut.

Versuch 7: Am 30. Januar 1906 wird eine schwarze Ratte und eine schwarze Maus sub cute mit  $\frac{1}{2}$  und resp. mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus zu 1:20000 geimpft.

Am 31. Januar wird die Einimpfung wiederholt.

Resultat: Die schwarze Ratte stirbt in 12 Tagen paralysiert an Wut, und die Maus nach 29 Tagen ohne Lähmung.

Versuch 8: Am 3. Februar 1906 wird eine schwarze Maus sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus 1:30000 geimpft. Die gleiche Einimpfung wird am 4. Februar wiederholt.

Resultat: Das Tier geht in 24 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 9: Am 3. Februar 1906 werden zwei schwarze Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus 1:40000 geimpft.

Am 4. Februar wird dieselbe Einspritzung wiederholt.

Resultat: Eine verendet in 11 Tagen an der Tollwut, die andere in 24.

Versuch 10: Am 3. Februar 1906 wird eine schwarze Maus sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus 1:50000 geimpft.

Am folgenden Tage wird die Einspritzung wiederholt.

Resultat: Das Tier geht in 27 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 11: Am 26. Februar 1906 werden zwei schwarze Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus zu 1:40000 geimpft.

Am folgenden Tage wird die Einspritzung wiederholt.

Resultat: Die Tiere gehen in 22 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 12: Am 26. Februar 1906 werden zwei schwarze Mäuse subkutan mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus zu 1:50000 geimpft.

Am folgenden Tage wird die Einspritzung wiederholt.

Resultat: Die Tiere gehen in 22 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 13: Am 25. März 1906 werden zwei Mäuse, eine schwarze und eine weiße, subkutan mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus zu 1:60000 geimpft.

Die Einimpfung wird am folgenden Tage wiederholt.

Resultat: Die Tiere überleben. Sie lebten noch am 10. Mai 1906.

Versuch 14: Am 25. März werden zwei Mäuse, eine schwarze und eine weiße, mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus 1:70000 subkutan geimpft.

Die Einimpfung wird am folgenden Tage wiederholt.



Resultat: Die Tiere überleben. Sie lebten noch am 10. Mai 1906.

Versuch 15: Am 25. März 1906 werden zwei Mäuse, eine schwarze und eine weiße, subkutan mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von fixem Virus zu 1:80000 geimpft.

Am folgenden Tage wird die Einspritzung wiederholt.

Resultat: Die Tiere überleben. Sie lebten noch am 10. Mai 1906.

## B. Subkutane Impfung auf Ratten und Mäuse von Straßenvirus stark verdünnt.

Versuch 1: Am 4. März 1906 werden drei Mäuse (schwarze) sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von Straßenvirus zu 1:40000 geimpft.

Am folgenden Tage wird die Einspritzung wiederholt.

Resultat: Die Tiere gehen nach 20 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 2: Am 6. März 1906 werden drei schwarze Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Emulsion von Straßenvirus zu 1:50000 geimpft.

Am folgenden Tage wird die Einspritzung wiederholt.

Resultat: Zwei Mäuse gehen nach 15 Tagen an der Tollwut zugrunde, die andere überlebt.

Versuch 3: Am 22. März 1906 werden zwei schwarze Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Straßenvirusemulsion zu 1:60000 geimpft.

Am folgenden Tage wird die Einspritzung wiederholt.

Resultat: Die Tiere überleben.

Versuch 4: Am 22. März 1906 werden zwei schwarze Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Straßenvirusemulsion zu 1:70000 geimpft.

Am folgenden Tage wird dieselbe Einspritzung wiederholt.

Resultat: Die Tiere überleben.

Versuch 5: Am 22. März 1906 werden zwei schwarze Mäuse sub cute mit  $\frac{1}{4}$  ccm Straßenvirusemulsion zu 1:80000 geimpft.

Eine andere Einspritzung findet am folgenden Tage statt.

Resultat: Die Tiere überleben.

## C. Subdurale Impfung auf Hunde von fixem Virus verdünnt.

Versuch 1: Am 8. März 1906 werden zwei Hunde mit  $\frac{1}{2}$  ccm fixer Virusemulsion von Sassari zu 1:30000 sub dura geimpft.

Resultat: Ein Hund ging in 22 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 2: Am 31. März 1906 wird ein Hund, sub dura mit  $\frac{1}{2}$  ccm fixer Virusemulsion von Sassari zu 1:30000 geimpft.

Resultat: Der Hund geht in 10 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 3: Am 8. März 1906 wird ein Hund, sub dura mit  $\frac{1}{2}$  ccm fixer Virusemulsion aus Sassari zu 1:40000 geimpft.

Resultat: Das Tier bleibt am Leben.

Versuch 4: Am 31. März 1906 wird ein Hund mit  $\frac{1}{2}$  ccm fixer Virusemulsion aus Sassari zu 1:40000 sub dura geimpft.

Resultat: Das Tier geht in 10 Tagen an der Tollwut zu runde.

Versuch 5: Am 8. März 1906 werden zwei Hunde sub dura mit  $\frac{1}{2}$  ccm frischer Virusemulsion aus Sassari zu 1:50000 geimpft.

Resultat: Ein Hund überlebt. Der andere stirbt am 31. März, d. i. nach 22 Tagen, ohne deutliche Zeichen der Tollwut zu geben.

Versuch 6: Am 31. März 1906 werden zwei Hunde sub dura mit  $\frac{1}{2}$  ccm frischer fixer Virusemulsion aus Sassari zu 1:60000 geimpft.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Versuch 7: Am 11. Mai 1906 werden zwei Hunde sub dura mit  $\frac{1}{2}$  ccm frischer fixer Virusemulsion aus Sassari zu 1:50000 geimpft.

Resultat: Die zwei Hunde werden am 16. Mai morgens, d. i. nach 5 Tagen, gelähmt und sterben an Wut den 17. Mai abends d. i. nach 6 Tagen.

Versuch 8: Am 11. Mai 1906 werden zwei Hunde sub dura mit  $\frac{1}{2}$  ccm frischer fixer Virusemulsion aus Sassari zu 1:60000 geimpft.

Resultat: Die zwei Hunde werden am 16. Mai morgens, d. i. nach 5 Tagen, gelähmt und sterben den 17. Mai abends, d. i. nach 6 Tagen, an Wut.

#### D. Subdurale Impfung auf Kaninchen von fixem Virus stark verdünnt.

Versuch 1: Am 13. April 1906 werden zwei Kaninchen sub dura mit  $\frac{1}{4}$  ccm fixer Virusemulsion, aus dem Antirabischen Institut zu Rom, zu 1:30000 geimpft.

Resultat: Die Tiere überleben.

Versuch 2: Am 13. April 1906 werden zwei Kaninchen sub dura mit  $\frac{1}{4}$  ccm fixer Virusemulsion aus Rom zu 1:50000 geimpft.

Resultat: Eines der beiden Kaninchen trägt Anzeichen von Lähmung am Abend des 18. April und verendet in der Nacht vom 20., d. i. nach 7 Tagen.

Versuch 3: Am 13. April 1906 werden zwei Kaninchen sub dura mit  $\frac{1}{4}$  ccm frischer Virusemulsion aus Rom zu 1:60000 geimpft.

Resultat: Eines der Kaninchen zeigt am Abend des 18. April Lähmungssymptome und verendet in der Nacht vom 20., d. i. nach 7 Tagen; das andere geht nach zwei Tagen nach der Operation infolge einer postoperativen Hämorrhagie zugrunde.

#### E. Subdurale Impfung auf Meerschweinchen von fixem Virus verdünnt.

Versuch 1: Am 13. April 1906 wurden zwei Meerschweinchen mit  $\frac{1}{3}$  ccm fixer Virusemulsion aus Rom zu 1:30000 sub dura geimpft.

Resultat: Eines der Meerschweinchen zeigt am 19. April Lähmungssymptome und verendet in der Nacht vom 20. April, also nach 7 Tagen.

Versuch 2: Am 13. April 1906 wurden zwei Meerschweinchen mit  $\frac{1}{3}$  ccm frischer Virusemulsion aus Rom zu 1:50000 sub dura geimpft.

Resultat: Eines der Meerschweinchen zeigt am 21. April Symptome der Lähmung und verendet am 22., d. i. nach 9 Tagen.

Versuch 3: Am 13. April 1906 wurden zwei Meerschweinchen sub dura, mit  $\frac{1}{3}$  ccm fixer Virusemulsion aus Rom zu 1:60000 geimpft.

Resultat: Eines der Meerschweinchen zeigt am 19. April Lähmung und verendet am 20., d. i. nach 7 Tagen; das andere zeigt dieselben Symptome am 29. und verendet am 30., d. i. nach 17 Tagen.

In nebenstehender Tafel werden wir nun die erhaltenen Resultate zusammenfassen.

### Ergebnisse:

Indem wir uns auf die äußerste Verdünnung, bzw. auf die tödliche Minimaldosis stützen, gelangen wir zu folgendem Resultate:

1. Daß die mit fixem Virus aus dem Antirabischen Institut Sassari sub dura geimpften Meerschweinchen nur etwas empfindlicher sich zeigen, als die mit demselben Virus sub cute geimpften Muriden, insofern nämlich, daß, während die Muriden durch die Verdünnung von 1:50000 zugrunde gingen, die Meerschweinchen noch mit 1:60000 unterlagen.

2. Daß die Empfindlichkeit der Ratten und der Mäuse, die subkutan geimpft werden, die gleiche ist, wie die der sub dura geimpften Kaninchen.

3. Daß die subkutan, mit der Verdünnung zu 1:50000 geimpften Ratten und Mäuse sich empfindlicher zeigen, als die Hunde; in der Tat gingen nur 2:3 der Hunde durch subdurale Einimpfung des fixen Virus zu 1:50000 zugrunde, und 2:4 bei 1:60000.

4. Die Meerschweinchen waren nicht nur empfindlicher als die Hunde, sondern auch als die Kaninchen. Unter allen unter den angeführten Bedingungen geimpften Tieren zeigten sich vielleicht die Hunde am wenigsten empfindlich.

5. Mit den Verdünnungen 1:30000, 40000, 50000 hatte man unter den Mäusen und den Ratten immer nach subkutaner Einimpfung eine Sterblichkeit von 92%, während man unter den auf subduralem Wege mit denselben Verdünnungen geimpften Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden insgesamt eine Sterblichkeit von 61% hatte. Hiernach wären auch von

Vergleichstabelle der tödlichen Minimaldosis des fixen Wutvirus Sassari  
und des Straßenwutvirus für verschiedene Versuchstiere.

Virus- ver- dünnung	Zahl der Tiere	Muriden subkutan injiziert	Zahl der Tiere	Hunde subdural injiziert	Zahl der Tiere	Kaninchen subdural injiziert	Zahl der Tiere	Meerschweinchen subdural injiziert
1: 100	2	† in 7 Tagen	—	—	—	—	—	—
1: 500	2	† in 7 Tagen	—	—	—	—	—	—
1: 1000	2	† in 7 Tagen	—	—	—	—	—	—
1: 5000	2	† in 7 Tagen	—	—	—	—	—	—
1:10000	4	† in 11, 13, 29 Tagen	—	—	—	—	—	—
1:20000	1 1	† in 12 Tagen überlebt	—	—	—	—	—	—
1:30000	1	† in 24 Tagen	1 1	† in 10 Tagen † in 22 Tagen	2	überleben	2	† in 7 Tagen
1:40000	7	† in 11, 20, 22, 24 Tagen	1 1	† in 10 Tagen überlebt	—	—	—	—
1:50000	5 1	† in 15, 22, 25 Tagen überlebt	2 2	überleben † in 6 Tagen an Wut	1 1	† in 6 Tagen	2	† in 9 Tagen
1:60000	4	überleben	2 2	überleben † in 6 Tagen an Wut	1	† in 7 Tagen	2	† in 7, 17 Tagen
1:70000	2	überleben	—	—	—	—	—	—
1:80000	2	überleben	—	—	—	—	—	—

diesem anderen Standpunkte aus die sub cute geimpften Ratten und Mäuse empfindlicher gewesen, als die andern, sub dura geimpften Tiere.

6. Den von Högyes erlangten Resultaten zuwider, können die Kaninchen wie auch die Meerschweinchen und die Hunde durch die Tollwut zugrunde gehen, auch wenn sie mit fixem Virus bei einer Verdünnung von 1:60000 subdural geimpft werden.

7. Während sich die Inkubationsdauer bei den Verdünnungen von 1:100 bis 1:5000 sehr regelmäßig verhielt, zeigte sie sich bei größeren Verdünnungen höchst unregelmäßig.

In der Tat hatte man:

Mit der Emulsion von 1:10000 den Tod in 9, 10, 13, ja selbst in 29 Tagen.

Mit der Emulsion 1:20000 in 12 Tagen.

Mit der Emulsion 1:30000 in 24 Tagen.

Mit der Emulsion 1:40000 in 11, 21, 24 Tagen.

Mit der Emulsion 1:50000 in 22, 25 Tagen.

Was das Straßenvirus betrifft, so trat bei der Verdünnung 1:40000 der Tod in 20 Tagen ein und bei der zu 1:50000 in 15 Tagen.

Die Verdünnung des Virus würde also die Inkubationsperiode verlängern, und fast in gleicher Weise, mag es sich um fixes Virus oder um Straßenvirus handeln.<sup>1)</sup>

Die Tatsache, daß die tödliche Minimaldosis des fixen Virus, und jene des Straßenvirus fast gleich sind (1:50000), könnte vielleicht beweisen: a) daß die Anzahl der Keime dieser beiden Arten von Virus, die sich in derselben Menge im Gehirn befinden, ungefähr die gleiche sei; b) daß der Unterschied der beiden Virus folglich nicht in der verschiedenen Menge von Keimen zu suchen sei; c) daß, wenn dieser Unterschied von einem andern Zyklus des angenommenen Parasiten abhängt, so wäre die Verschiedenheit des Zyklus nicht von einer Veränderung in der Gesamtanzahl der Keime begleitet;

<sup>1)</sup> Pasteur hatte gefunden, daß, während das fixe Virus sicherer in kleinen Mengen tötet, das Straßenvirus sicher nur in großen Mengen töte.

Siehe Frisch S. 52 und Kraiöuskine a. a. O.

d) außerdem, auch wenn die Anzahl der Keime im Gehirn der Tiere gleich wäre, ungeachtet ob dieselben durch fixen oder durch Straßenvirus gestorben sind, so darf man durchaus nicht auf eine gleiche Schnelligkeit der Entwicklung der beiden Arten von Virus schließen.

Höchstwahrscheinlich ist die Entwicklung des fixen Virus schneller im Nervensystem, als die des Straßenvirus, aber beim Tode des Tieres, wenn die Überschwemmung von seiten des Virus vollständig ist, könnte die Anzahl der Keime in grober Weise gleichgestellt werden.

Es könnte ungefähr dasselbe geschehen, was bei zwei mikrobischen Kulturen in Bouillon geschieht, nämlich, die eine entwickelt sich schnell, die andere langsam. Die mit schneller Entwicklung wird schneller als die andere den Höhepunkt der Entwicklung erreichen, aber einmal auf diesem Punkte angelangt, strebt in beiden die Anzahl der Keime sich auszugleichen.

## V.

Bis zu welchem Schwächungsgrade des fixen Virus nach der Pasteurschen Methode sind die Mäuse und Ratten noch empfindlich?<sup>1)</sup>

Bekanntlich gelangt man immer bei den antirabischen Schutzimpfungen nach der Pasteurschen Methode selbst bis zur Verimpfung der Markemulsion vom dritten und zweiten Tage. Haben wir nun aber die Gewißheit, daß die Einimpfung der Markemulsion vom dritten Tage nicht die paralytische Tollwut beim Menschen verursachen kann?

Können vorhergegangene Einimpfungen von geschwächerter Markemulsion gegen das Mark vom dritten Tage immunisieren, falls dies in irgendeinem Falle seine Virulenz behält?

Ich glaube, daß, selbst angesichts der Kenntnisse, die man in dieser Hinsicht besitzt, diese beiden Fragen immerhin noch erlaubt sind und daß man nicht ohne weiteres diese wichtige Frage als gelöst betrachten kann.

<sup>1)</sup> Eine vorläufige Mitteilung wurde im Jahre 1905 in der *Riforma Medica* XXI. Jahrgang, Nr. 36, veröffentlicht.

Indessen schreibt Pasteur, daß das bei 23—25° getrocknete Mark nach vier bis fünf Tagen seine Virulenz verliert. Gamaleia hingegen, daß das getrocknete Mark seine Virulenz nach fünf bis sechs Tagen verliert.

Ferner meint Pasteur, das Mark vom sechsten Tage wirke tödend nach einer Inkubation von fünfzehn Tagen, jenes vom fünften, vierten, dritten Tage nach einer Inkubation von acht Tagen, und jenes von zwei und von einem Tage hätte dieselbe Virulenz wie das frische Mark.

Wie man sieht, wäre also nach Pasteur nicht nur die Infektion mit dem Mark vom fünften Tage, sondern auch mit noch schwächerem fast sicher.<sup>1)</sup> Nach Frisch ferner wäre das Mark vom dritten bis vierten Tage bisweilen virulent; das Mark vom sechsten und vom siebenten Tage hätte einmal tödlich gewirkt nach einer Inkubation von acht Tagen, das Mark vom achten Tage hätte einmal durch Tollwut nach elf Tagen getötet, jenes vom zehnten und zwölften Tage einmal in acht Tagen, jenes vom fünfzehnten Tage in zehn Tagen, jenes vom sechzehnten Tage einmal nach fünfzehn Tagen. Gewöhnlich aber ist das Mark vom fünfzehnten und zwanzigsten Tage nicht mehr virulent.

Wie man also sieht, wäre nach den genannten Verfassern das Mark vom dritten Tage nicht sicher unschädlich.

Frisch unternahm sogar Forschungen, um nachzuweisen, daß die bloße Einimpfung nach der Pasteurschen Weise gesunde Tiere durch Tollwut töten kann.

Bei dieser Gelegenheit will ich die beiden folgenden Versuche von Frisch anführen, die sich auf Seite 94—97 seiner erwähnten Monographie befinden, deren Resultate uns später dienen werden.

Versuch 12: 14 Kaninchen und 4 Hunde werden intensiv von zwei zu zwei Stunden mit Pasteurscher Impfe von M15—M1 behandelt. Nach 2 Tagen wird die Immunisierung wiederholt.

<sup>1)</sup> Je nach der Dicke des Marks, der Temperatur, der Menge von Kali und der Größe des Gefäßes ist, wie ich es mehrmals habe wahrnehmen können, die Geschwindigkeit des Austrocknens und demzufolge die Schwächung des Virus verschieden. Das Mark dicker Kaninchen trocknet weniger schnell und behält länger seine Virulenz.

Resultat: 13 dieser 18 Tiere gehen an der Tollwut zugrunde. Kontrollkaninchen, die mit dem Gehirn dieser 13 Tiere geimpft wurden, gingen in 36 Tagen an der Tollwut zugrunde.

Versuch 13: 10 Kaninchen und 3 Hunde werden, ohne sie zu infizieren, 10 Tage hindurch nach der Pasteurschen Methode behandelt.

Resultat: Sämtliche Tiere, eins ausgenommen, gehen an der Tollwut zugrunde.

Frisch kommt daher zu dem Schlusse, daß die bloße Immunisierung nach der Pasteurschen Methode ihm 90 % der Kaninchen tötete und daß dieses Verfahren auch gesunde Menschen töten könne.

Obwohl die Resultate von Frisch nicht bestätigt worden sind, ist jedoch der absolute Beweis, daß das Mark vom dritten oder vom vierten Tage gesunde Menschen durch die Tollwut nie umbringen kann, noch nicht geliefert worden; ja einige Fälle von paralytischer Tollwut, die hier und da sich unter den nach der Pasteurschen Methode geimpften gezeigt haben, dienen leider nur zu sehr zur Aufrechterhaltung dieses Zweifels.

Diesen von Frisch erhaltenen Resultaten gegenüber erwähne ich, daß Ferran mehr als 1000 Personen mit Emulsion von frischem fixem Virus, ohne irgendeinen Zwischenfall impfte, daß Wyssokowicz<sup>1)</sup> ohne Gefahr 70 Personen die Emulsion von frischem Virus in die Venen einimpfte, und daß Nitsch<sup>2)</sup> sich unter die Cutis des Bauches die Emulsion von 5 mm frischen Marks einimpfte, ohne irgendwelche Störung zu empfinden.

Daß, während die Fälle von Hundswut bei Tierärzten infolge von Sezierung der an Straßenwut verendeten Tiere nicht selten sind, man nie in so langen Jahren einen Wutfall durch Infektion mit frischem Virus bemerkt hat, obwohl die zufälligen Inokulationen unter dem Personale der zahlreichen antirabischen Institute sehr häufig sind.

Hingegen drängt sich, als Ursache neuer Zweifel, der traurige Fall<sup>3)</sup> vor die Augen, welcher Bareggi zugestoßen ist, der beim Impfen verschiedener Personen mit fixem frischem Virus nicht weniger als fünf Todesfälle zu verzeichnen hatte. Bei diesen fünf Individuen soll jedoch neben

<sup>1)</sup> Angeführt von Krasmitzki (Annales de l'Institut Pasteur, 1902).

<sup>2)</sup> Nitsch, Wien. Kl. Woch., 1904, Nr. 36.

<sup>3)</sup> Bareggi, Gazzetta med. lombarda, 1889.



der Paralysis der unteren Glieder auch Kopfschmerz, Fieber und Erbrechen beobachtet worden sein.

Daß man auf die Wirkung der immunisierenden Mark-einspritzungen, die jener vom zweiten Tage vorausgehen, um den Menschen gegen das virulente  $M_2$  zu schützen, weder absolut rechnen kann noch darf, beweisen zahlreiche Versuche.

Auch ich habe zur Genüge nachweisen können, daß es äußerst schwer ist, Tiere zu immunisieren, die, sei dies auch nur auf subkutanem Wege, durch fixes Virus infiziert sind.

Jedenfalls habe ich es für gut erachtet, das Studium dieser Frage wieder aufzunehmen.

Für diesmal begnüge ich mich, die wenigen zu Ende geführten Versuche anzuführen, und behalte mir vor, die jetzt sich im Verlauf befindlichen in einer besonderen Arbeit zu veröffentlichen.

### A. Versuche an Ratten.

Versuch 1: 8. Mai 1903. Bevor ich das seit einigen Tagen geschwächte Mark versuchte, probierte ich zuerst das vom zweiten Tage. Ich impfte somit zwei schwarze Ratten mit 1 ccm Markemulsion vom zweiten Tage, sub cute.

Resultat: Die Tiere starben in sieben Tagen an der Tollwut.

Versuch 2: 3. März 1904. Mit dem Mark vom ersten, zweiten und 3. Tage impfte ich sechs weiße Ratten mit 3 ccm (je zwei Ratten für eine Sorte Mark).

Resultat: Die beiden mit dem Mark vom dritten Tage geimpften Ratten blieben am Leben; hingegen gingen die vier mit dem Mark vom ersten und vom zweiten Tage geimpften Ratten zugrunde.

Versuch 3: 28. März 1904. Ich wiederholte den Versuch an drei schwarzen Ratten und erhielt dasselbe Resultat; d. h. die beiden mit dem Mark vom ersten und zweiten Tage geimpften starben, die mit dem Mark vom dritten Tage geimpfte blieb am Leben.

Versuch 4: 24. April 1904. Ich bereitete Markemulsionen zu 1:5 vom ersten bis sechsten Tage und impfte von jedem 1 ccm zwei weißen Ratten ein.

Die Resultate befinden sich in nachstehender Tabelle.

Resultat: Aus dieser Tabelle geht hervor, wie bei den weißen Ratten sich nur das Mark vom ersten und zweiten Tage virulent zeigt.

Daß man ferner das  $M_3$  und  $M_4$  in großer Menge (selbst bis zu 2 ccm täglich 15 Tage hindurch) nicht nur ohne Gefahr, sondern sogar die Tiere immunisierend gegen das Straßenvirus einimpfen kann, kann man aus folgenden Versuchen ersehen.

Abschwächungstag des Markes	Resultate
2 M. Nr. 1 (von 24 Stunden)	Tot nach 7 Tagen an der Wut
2 " " 2 " 48 "	" " 7 " " " "
2 " " 3 " 72 "	Bleiben am Leben " "
2 " " 4 " 96 "	" " " "
2 " " 5 " 120 "	" " " "
2 " " 6 " 144 "	" " " "

Versuch 7: 15. März 1906. Zwei schwarze, sub cute mit Straßenvirus geimpfte Ratten werden 15 Tage lang mit 2 cem Emulsion von frischem Virus vom dritten Tage, im ganzen mit 30 cem, immunisiert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Versuch 8: 16. März 1906. Zwei schwarze, mit Straßenvirus, sub cute, inokulierte Ratten werden 15 Tage hindurch mit 2 cem täglich, also im ganzen mit 30 cem Emulsion von fixem Virus, vom vierten Tage immunisiert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

### Schlußfolgerung:

Aus den zahlreichen, an 71 Nagetieren (42 weißen Ratten, 9 schwarzen Ratten und 20 weißen Mäusen) vorgenommenen Versuchen ergibt sich, daß das fixe Virus aus dem Pasteurschen Institute zu Sassari, vom dritten Tage, selbst den empfindlichsten Tieren (wie dies die Nagetiere sind) subkutan eingespritzt, sich stets dem auf subkutanem Wege eingespritzten fixen Virus gegenüber als jeglicher Virulenz entbehrend zeigte. Sämtliche Tiere überlebten.

## XIX.

### Untersuchungen über hämatogene Siderosis der Leber, ein Beitrag zur Arnoldschen Granulalehre.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Heidelberg.)

Von

Gabriel Gambaroff.

(Hierzu Taf. IX.)

Seit der Arbeit von Breschet sind über die Pigmentfrage und die damit eng verbundene Theorie der Hämolyse zahlreiche und bedeutungsvolle Untersuchungen erschienen. Es