

(Aus der Prosektur des Franz-Josef-Spitals in Wien. — Vorstand: Prosektor
Dr. Fritz Paul.)

Über Negri-negative Wutfälle.

Von

Dr. Fritz Schweinburg.

(Eingegangen am 31. Januar 1927.)

Die Entstehung und Natur der *Negri*-Körper ist noch nicht einwandfrei festgestellt. Verschiedene Forscher glauben, daß sie für Wut *charakteristische*, aber nicht *spezifische* Degenerationsprodukte der Ganglienzellen oder von Teilen derselben [Kern, Nucleolus (*Lentz, Sanfelice, Benedek* und *Porsche*), Mitochondrien (*Goodpasture*)] sind. Andere halten sie für Chlamydozoen (*v. Prowazek, Lipschütz, Volpino, Babes, J. Koch usw.*) Noch andere halten an der alten Theorie *Negrismus* fest, daß die *Negri*-Körper in ihren verschiedenen Formen verschiedene Stadien des Wuterregers sind. Letztere Ansicht, die eine Zeitlang stark in den Hintergrund getreten war, gewinnt in neuerer Zeit wieder an Wahrscheinlichkeit. Neuere Arbeiten, insbesondere von *Williams* und *Lowden*, von *Watson*, von *Levaditi* und seinen Mitarbeitern, von *Manouélian* und *Viala*, von *Paul* und *Schweinburg*, scheinen die ursprüngliche Auffassung *Negrismus* beträchtlich zu stützen. Auch in der neuen, umfassenden Lyssamono-graphie von *Kraus, Gerlach* und *Schweinburg* und in dem eben erschienenen großen und sehr sorgfältig zusammengestellten Sammelbericht von *Lubinski* und *Prausnitz* wird die Parasitennatur des *ganzen Negri*-Körperchens als wahrscheinlich angenommen. Immerhin wird es noch viel eingehender Arbeit bedürfen, bis diese Frage endgültig geklärt ist. Wahrscheinlich wird eine einwandfreie Lösung erst dann gelingen, wenn die Kultur des Lyssaerregers geglückt sein wird.

Dagegen ist die diagnostische Bedeutung der *Negri*-Körper heute ganz allgemein anerkannt. Alle Untersucher, gleichgültig auf welchem Standpunkt bezüglich der Entstehung der *Negri*-Körperchen sie stehen, sind überzeugt, daß der Nachweis eines einzigen *Negri*-Körperchens im Gehirn (Ammonshorn) genügt, um in dem betreffenden Fall mit Sicherheit die Diagnose Wut stellen zu können. Nur *Tanakamaru* hat vor einigen Jahren behauptet, daß die *Negri*-Körperchen nichts für die Lyssa Charakteristisches darstellen, sondern als Altersveränderungen der Ganglienzellen (Lipochrom, Lipofuscin) aufzufassen sind, die sich in allen möglichen gesunden und kranken Gehirnen nachweisen lassen. Diese Ansicht *Tanakamarus* hat sich aber nicht bestätigen lassen und ist zweifellos

unrichtig. Schon *Negri* selbst und seine Mitarbeiter haben ihre Befunde im Vergleich mit zahlreichen Vergleichen erhoben. Die Nachprüfungen durch andere Untersucher bei allen möglichen Erkrankungen von Mensch und Tier haben einwandfrei ergeben, daß sich bei keiner einzigen Erkrankung Körperchen von dem charakteristischen Aussehen und dem charakteristischen Bau der *Negri*-Körperchen nachweisen lassen. Auch von anderen Körperchen, die bei den sog. „Einschlußkrankheiten“ in den Ganglienzellen des Gehirnes auftreten (Staupekörperchen, Borna-, Hühnerpest-, Herpeskörperchen usw.), lassen sie sich bei einiger Übung durch ihren Sitz und die charakteristische Anordnung der Innenkörperchen stets mit Sicherheit unterscheiden. Ebenso von den unstrukturierten kleinen Körperchen, die *Luzzani* und *Jastremsky* gelegentlich im Ammonshorn gesunder Katzen gefunden haben. Es scheint mir also vollkommen zweifellos, daß der Nachweis auch nur eines *Negri*-Körperchens stets zur Diagnose Tollwut genügt, und es ist einigermaßen verwunderlich, wenn *Krinitzky* in einer jüngst erschienenen Arbeit schreibt, daß *Negri*-Körper auch bei nicht tollwutkranken Tieren gefunden wurden, eine Angabe, die bei ihm durch keinerlei Literaturhinweis belegt erscheint. Meines Wissens ist diese Angabe unrichtig, und ich konnte bei genauer Durchsicht der ganzen diesbezüglichen Literatur nicht einen einzigen Fall finden, in dem N.K. nachgewiesen wurden, ohne daß der Tierversuch die Diagnose bestätigt hätte. Die Diagnose Wut bei Nachweis von N.K. gilt vielmehr ganz allgemein als derart sicher, daß nunmehr schon seit Jahren bei *Negri*-positiven Gehirnen auf den Nachweis der Wut durch den Tierversuch verzichtet wird. Ich kann auch *Krinitzky* nicht bestimmen, wenn er sagt, daß der Nachweis der N.K. „technisch schwer und verwickelt ist und größere Übung erfordert“. Ganz im Gegenteil ist der Nachweis der N.K. schon im ungefärbten Ausstrich bei Behandlung mit verdünnter Essigsäure oder im gefärbten Ausstrichpräparat mit einer einfachen Färbemethode (etwa die Carbolfuchsinsmethylenblau-methode von *Gerlach*) äußerst einfach und in wenigen Minuten zu erbringen. Schnittpräparate des Ammonshorns sind wohl in den wenigsten Fällen notwendig. Wir haben uns immer wieder überzeugt, daß das Ausstrichpräparat für diagnostische Zwecke vollständig genügt, wenn man die außerordentlich einfache Färbung nur einigermaßen beherrscht und weiß, wie ein *Negri*-Körperchen ausschaut. Es kann meiner Ansicht nach keinerlei Zweifel bestehen, daß der Nachweis von N.K. heute ein völlig sicherer und stets leicht zu erbringender Beweis dafür ist, daß in dem betreffenden Falle Wut vorhanden war.

Ganz anders freilich liegen die Verhältnisse, wenn der Nachweis der N.K. nicht gelingt. Es ist leider nicht so, daß wir dann mit Sicherheit sagen können, daß keine Wut vorliegt. Vielmehr zeigt es sich, wenn auch verhältnismäßig selten, daß sich im Tierversuch Wut gelegentlich nach-

weisen läßt, auch wenn sich keine N.K. finden. Diese Fälle, die ich im folgenden kurz als *Negri*-negative Wutfälle bezeichnen möchte, sind sehr lehrreich. Sie erfordern zunächst vom theoretischen Standpunkte aus besondere Beachtung, denn sie bilden ein Hauptbeweisstück derjenigen Forscher, die behaupten, daß die *Negri*-Körperchen nicht die Parasiten der Wut sein können, weil sie sich eben sonst ausnahmslos in jedem Falle finden lassen müßten. Sie sind aber darüber hinaus auch in praktischer Beziehung für die Anzeige zur Schutzimpfung von hervorragender Bedeutung. Wäre der Nachweis der N.K. auch in dem Sinne von sicherem diagnostischen Wert, daß ihre Abwesenheit Wut ausschließt, so wäre ja die Indikation zur Schutzimpfung eine außerordentlich einfache. Man würde dann eben nur solche Leute schutzimpfen, die von Tieren gebissen sind, in deren Ammonshorn sich N.K. nachweisen lassen, und alle anderen von der Behandlung abweisen. Da das aber nicht der Fall ist, so ist man gezwungen, alle Leute zu impfen, bei denen das beißende Tier eingegangen ist oder getötet wurde, auch dann, wenn sich keine N.K. nachweisen lassen. Denn das Ergebnis des Tierversuches, das sich ja erst nach Wochen oder Monaten zeigt, kann natürlich nicht abgewartet werden. Nun ist andererseits, wie bereits erwähnt, der Tierversuch, wenn N.K. nicht vorhanden sind, nur äußerst selten positiv. Infolgedessen werden zweifellos überall ziemlich viele Leute schutzgeimpft, bei denen sich dann nach Monaten herausgestellt, daß die Impfung überflüssig war. Das ist ein Zustand, dem bisher nicht abzuhelpfen war, der aber in keiner Weise wünschenswert ist. Denn nicht nur, daß die Leute überflüssigerweise aus ihrer Tätigkeit gezogen werden und unnötige Ausgaben haben, können sie ja gelegentlich sogar zu Schaden kommen, da wir ja derzeit kein sicheres Mittel kennen, die allerdings sehr seltenen postvaccinalen Lähmungen zu vermeiden. Es wäre also äußerst wünschenswert, ein Mittel zu kennen, das auch in *Negri*-negativen Fällen eine rasche Diagnose der Wut ermöglichte.

Über diese *Negri*-negativen Fälle hat man sich lange Zeit den Kopf zerbrochen und nach allen möglichen Gründen gesucht, warum solche negative Wutfälle vorkommen. Ich möchte die Möglichkeiten, die da in Betracht kommen, ganz kurz erörtern. Vorerst ein paar statistische Daten, die die Häufigkeit dieser Fälle beleuchten sollen.

Statistik	Gesamtzahl der untersuchten Gehirne	N.K. + N.K. -	N.K. negativ			Summe aller Wutfälle	Davon durch % Tierversuch nachgewiesen	
			Tierversuch positiv	Tierversuch negativ	Tierversuch unverwertbar od. nicht ausgeführt			
<i>Negri-Luzzani</i>	4961	3058	1903	222	1544	137	3280	6,7
Breslau 1906—1925 . . .	3612	2284	1328	119	607	600	2403	4,9
Wien-Mödling 1919—1926	3778	1737	2041	96	906	1039	1833	5,23

Diese Zahlen zeigen, daß sich etwa in 5% aller Wutfälle der Nachweis der Wut nur durch den Tierversuch erbringen ließ. Die 3 Statistiken stimmen ja so annähernd überein. Ähnliche Ergebnisse findet man in der Literatur sehr häufig; Zahlen, die von diesem Durchschnitte abweichen, hier und da in kleinen Statistiken, stets in dem Sinne, daß die Zahl der nur durch Tierversuch nachgewiesenen Wutfälle eine geringere ist.

Eine sehr bemerkenswerte und auffällige Tatsache ergibt sich, wenn man die gleiche Statistik aufstellt wie die eben angeführte, aber nach der Art der beißenden Tiere getrennt.

Wien-Mödling, 1919—1926.

	Gesamtzahl der untersuchten Gehirne	N.K. +	N.K. -	N.K. negativ			Gesamtzahl aller Wutfälle	Davon durch Tierversuch nachgewiesen %
				Tierversuch positiv	Tierversuch negativ	Tierversuch unverwertbar od. nicht ausgeführt		
Hunde	3439	1638	1801	73	781	947	1711	4,27
Katzen	270	69	201	20	106	75	89	22,50!
Pferde	14	6	8	2	3	3	8	25,00
Rinder	20	11	9	1	3	5	12	8,33!
Schweine	18	7	11	0	6	5	7	0
Ziegen	10	5	5	0	3	2	5	0
Kaninchen	4	0	4	0	2	2	0	0
Eichkätzchen . . .	1	0	1	0	1	0	0	0
Huhn	2	1	1	0	1	0	1	0
Summe	3778	1737	2041	96	906	1039	1833	5,23

Diese Tabelle zeigt, daß die Zahl der Negri-negativen Wutfälle bei Hunden sehr gering ist, dagegen wurde bei Katzen und ähnlich auch bei Pferden fast $\frac{1}{4}$ aller Wutfälle erst durch den Tierversuch nachgewiesen. Auch bei Rindern ist die Zahl dieser Fälle fast doppelt so hoch wie bei Hunden. Wenn es sich auch bei den Rindern und Pferden vielleicht um Zufallsbefunde handeln kann, da die Zahl der untersuchten Tiere sehr gering ist, so scheint dem Befund bei den Katzen doch eine gewisse Bedeutung zuzukommen. Denn bei 270 untersuchten Tieren kann wohl von einem Zufall kaum gesprochen werden. Es ist mir nicht bekannt, daß derart auffallende Unterschiede im Nachweis der N.K. von anderer Seite schon festgestellt worden sind. Eine Nachprüfung meiner Angaben durch entsprechende Statistiken anderer Institute wäre sehr erwünscht. Jedenfalls zeigt sich, daß bei wutkranken Katzen der Nachweis der N.K. wesentlich seltener gelingt als beim Hund.

Bemerkenswert sind auch die diesbezüglichen Verhältnisse beim Menschen. Während bei Nichtschutzgeimpften der Nachweis der N.K. mit großer Regelmäßigkeit, man kann sagen, in fast 100% gelingt, zeigt sich bei Schutzgeimpften, daß sich N.K. häufig gar nicht finden, oder daß man erst nach mühseligem Suchen ganz vereinzelte kleine Formen

findet. Auf diese Tatsache haben auf Grund der Breslauer Statistik in letzter Zeit *Lubinski* und *Prausnitz*, meines Wissens als erste, hingewiesen. Eine von mir an dem Material des Wiener Institutes durchgeführte Durchsicht der menschlichen Todesfälle hat sie vollauf bestätigt. Diese Befunde scheinen mir einen wichtigen Hinweis auf Natur und Abstammung der N.K. zu geben; sie werden seinerzeit, wenn die diesbezüglichen Tierversuche abgeschlossen sind, die gemeinsam mit Dr. *Gerlach* bereits begonnen wurden, in einer eigenen Arbeit veröffentlicht werden.

Wenn wir uns jetzt den Gründen zuwenden, die eine Erklärung der *Negri*-negativen Wutfälle geben könnten, so kommt dafür mehreres in Betracht. 1. Das Nächstliegende wäre natürlich, ein schlechtes und flüchtiges Durchschauen der mikroskopischen Präparate dafür verantwortlich zu machen. Das ist aber sicher nicht richtig. Im Wien-Mödlinger Institut werden die Präparate und außerdem noch Hirnstückchen jedes *Negri*-negativen Falles so lange aufgehoben, bis der Tierversuch abgeschlossen ist. Wenn er positiv ausfällt, werden die Präparate natürlich noch einmal durchgesehen und von den aufgehobenen Hirnstückchen noch zahlreiche neue Schnitte angefertigt. *Es ist in keinem einzigen Falle gelungen, bei erneuter Durchsicht nachträglich N.K. nachzuweisen.*

2. Es könnte sich um eine atypische Lokalisation des Wutvirus, bzw. der N.K. handeln, die dann ausnahmsweise nicht an ihrem typischen Fundort, dem Ammonshorn, sondern an irgendeinem anderen nicht bearbeiteten Hirnteil hätten gefunden werden können. Diese Möglichkeit wird sich wohl nie ganz sicher ausschließen lassen, weil es ja begreiflicherweise unmöglich ist, ein ganzes Hundehirn in Serienschnitten zu untersuchen. Aber sehr wahrscheinlich ist das nicht. Wir haben wiederholt in *Negri*-negativen Fällen Teile der Großhirnrinde, der Stammganglien, des Kleinhirns, der Brücke, des verlängerten Markes, des Hals- und Lendenmarkes auf N.K. untersucht und niemals welche nachweisen können.

3. Es könnte das Fehlen der N.K. auf eine Eigentümlichkeit des betreffenden Wutstammes zurückzuführen sein. Er könnte, ähnlich dem Virus fixe, eine Modifikation oder Mutation des ursprünglichen Straßenvirus sein, der aus irgendeinem Grunde die Fähigkeit, N.K. zu bilden, verloren hat. Dagegen spricht, daß diese *Negri*-negativen Wutfälle nicht etwa aus der gleichen Gegend stammen oder gleichzeitig auftreten, sondern ganz vereinzelt nur in weit auseinanderliegenden Zeiträumen und aus verschiedenen Örtlichkeiten stammen. Ein unbedingter Gegenbeweis gegen diese Auffassung liegt aber in folgendem: *Die mit den Negri-negativen Gehirnen geimpften Versuchstiere haben, wenn sie an Wut eingegangen sind, im Gehirn reichlich N.K.*

4. Auch kann für das Fehlen der N.K. nicht etwa eine Eigentümlichkeit in der Tierrasse verantwortlich gemacht werden. Wir haben uns,

wenigstens bei den Hunden, überzeugt, daß die *Negri*-negativen Wutfälle den verschiedensten Rassen und Mischrassen angehören.

5. Es könnte der Grund auch an mangelhaftem Material liegen, indem die für die Untersuchung wichtigen Hirnteile nicht vorhanden oder sehr stark verfault sind. Besonders der erstere Umstand könnte einen Teil der Fälle erklären. Was die Fäulnis anlangt, so haben *Paul* und *Schweinburg* experimentell nachgewiesen, daß die N.K. gegen Fäulnis sehr widerstandsfähig sind. Sie konnten sie auch bei hochgradigster Fäulnis des Gehirns, wenn die Zellen schon sehr stark geschädigt waren, noch mit Leichtigkeit nachweisen. Davon abgesehen fehlen die N.K. zweifellos gelegentlich auch in geeignetem, gut konserviertem Material.

6. Es bestünde noch die Möglichkeit, daß der Nachweis der N.K. deshalb mißlingt, weil die Tiere nicht tatsächlich an Wut erkrankt waren, sondern sich erst im vorgerückten Inkubationsstadium befanden und getötet wurden, also zu einer Zeit, da das Gehirn bereits infektiös war, aber noch keine N.K. enthielt. Dieser Einwand ist schwer zu widerlegen, da ja begreiflicherweise die Krankengeschichten der Tiere häufig nicht vorliegen. Immerhin wissen wir bei einzelnen, daß klinisch eine voll ausgebildete Wuterkrankung bestand und die Tiere von selbst eingingen. Es kann also auch dieser Grund nur einen Teil der *Negri*-negativen Wutfälle erklären.

Weitere Annahmen wüßte ich nicht anzuführen. Auch in der Literatur konnte ich keine finden; keiner dieser Erklärungsversuche genügt. Selbst wenn man annimmt, daß durch die unter 2, 5 und 6 angeführten Gründe die Erklärung für einen Teil der *Negri*-negativen Wutfälle gegeben ist, so ist deren Zahl doch zu groß, als daß man sie alle auf diese Art erklären könnte. *Es bleibt die Tatsache bestehen, daß sich in seltenen Fällen auch bei klinisch voll ausgebildeter Wut der Tiere, bei geeignetem, gut konserviertem Material, bei voller Beherrschung der Untersuchungstechnik und genauerer Durchsicht der Präparate N.K. bei Wut nicht nachweisen lassen. Für diese Fälle fehlt bisher eine Erklärung.*

Es ist nach dem früher Gesagten begreiflich (und das wäre ja nicht nur theoretisch wichtig, sondern auch von hervorragender praktischer Bedeutung), daß man nach einer Methode sucht, die in *Negri*-negativen Wutfällen die Diagnose ebenso rasch und sicher stellen läßt, wie dies der Nachweis der Körperchen in den *Negri*-positiven Fällen erlaubt. Eine solche Methode müßte freilich, um allen Zwecken zu genügen, derart beschaffen sein, daß nicht nur der Nachweis irgendwelcher, für Wut charakteristischer Veränderungen die schnelle Diagnose gestattet, sondern, daß auch das Fehlen dieser Veränderungen Wut ausschließen läßt. Von der Erfüllung der letzteren Forderung sind wir weit entfernt. Versuche, charakteristische Veränderungen festzustellen, die wenigstens,

wenn sie vorhanden sind, die Diagnose sichern, sind schon vor langer Zeit angestellt worden. Es wurde fast ausschließlich versucht, pathologisch-histologische Veränderungen zum Zwecke der Diagnose zu verwerten. Schon die ersten Arbeiten, die sich mit der Histopathologie des Nervensystems bei Wut befaßten, haben ja eine ganze Reihe schwerer Veränderungen nachgewiesen, die von vielen Untersuchern als charakteristisch für die Lyssa angesehen wurden. Es liegt nicht im Rahmen dieser Mitteilung, die histologischen Veränderungen bei der Lyssa hier eingehend zu besprechen. Es sei nur kurz angeführt, daß der Ansicht einer großen Reihe von Forschern (*Babes, Fermi, Golgi u. v. a.*), die behaupten, daß es für Wut charakteristische Veränderungen des Zentralnervensystems gibt, die Ansicht ebenso vieler anderer Untersucher gegenübersteht, die zwar die gleichen Veränderungen finden, sie aber nicht für charakteristisch halten. In einer sehr sorgfältigen Arbeit aus jüngster Zeit hat *Krinitzky* auf Grund eines Materials von 20 menschlichen Wutfällen die Histopathologie der Lyssa neuerlich eingehend studiert, und zwar vorwiegend von dem Standpunkte aus, ob die Veränderungen in irgendeiner Weise derart charakteristisch seien, daß sie eine Diagnose ermöglichen. Die sehr exakten, mit großer Genauigkeit durchgeföhrten Befunde haben bezüglich der Art der gefundenen Veränderungen nichts wesentlich Neues ergeben. Dagegen glaubt *Krinitzky* aus deren Lokalisation diagnostische Schlüsse ziehen zu können. Er findet nämlich, daß der pathologisch-histologische Befund wohl in allen Teilen der grauen Hirnsubstanz nachweisbar ist, daß aber die Veränderungen in den verschiedenen Hirnabschnitten von verschiedener Stärke sind. Und zwar sind nach *Krinitzky* die Veränderungen am schwächsten ausgeprägt und nicht charakteristisch in der Hirnrinde, im Kleinhirn, in den subcorticalen Ganglien und im Ammonshorn. Dort haben sie im allgemeinen die gleiche Stärke, nur ist im Ammonshorn die Neuronophagie stärker. Die Veränderungen nehmen gegen den Hirnstamm hin an Intensität zu, sind in der Brücke bereits wesentlich stärker, am ausgeprägtesten im verlängerten Mark, am Boden des vierten Ventrikels, in der Höhe der Pyramidenkreuzung. Im Halsmark sind die Veränderungen wieder geringer und nehmen nach unten zu weiterhin ab. *Krinitzky* schreibt wörtlich: „Das vorzugsweise Entarten dieser Abschnitte des Mittelhirns halten wir bei der Wutkrankheit für spezifisch, und scheint ein Auffinden der beschriebenen Erscheinungen uns zu einer richtigen Diagnosenstellung zu berechtigen.“ Zahlreiche Vergleichsuntersuchungen *Krinitzkys* bei Fleckfieber, Unterleibs- oder Rückfalltyphus, Rotz, Pocken, Milzbrand, Tetanus, Cholera, Pneumonie, komatöser Malaria, spanischer Grippe, chronischer epidemischer Encephalitis ergaben niemals jenen Befund, den er für Lyssa für charakteristisch hält, d. h. es war die Lokalisation der Veränderungen eine andere. *Krinitzky* hätte also auf Grund

der Regelmäßigkeit und Gesetzmäßigkeit in der Lokalisation seiner Befunde tatsächlich Veränderungen gefunden, die für Lyssa charakteristisch sind, und die also, wenn ihre Lokalisation wirklich stets so regelmäßig ist, die Diagnose der Wut in Negri-negativen Fällen einwandfrei gestatten. Seine Befunde sind ja theoretisch von außerordentlich großem Wert. Ich kann aber doch meine Bedenken nicht unterdrücken, soweit praktische, diagnostische Schlußfolgerungen aus ihnen gezogen werden. Schon der Satz, mit dem Krinitzky seine Arbeit einleitet, scheint mir — ich möchte vorsichtigerweise sagen, derzeit noch — unrichtig. Krinitzky schreibt nämlich (und von diesem Gedankengange geht ja die ganze Deutung seiner Befunde bei Lyssa aus), „daß bei jeder Infektionskrankheit im Organismus morphologische Veränderungen — streng spezifisch für diese Erkrankung — entstehen müssen“, d. h. daß jeder Parasit ein für ihn charakteristisches pathologisch-histologisches Bild liefern muß. Dem ist aber zweifellos nicht so, wenn es auch Erreger gibt, die die Forderung Krinitzkys erfüllen. Aber eine akute Zellgewebsentzündung kann histologisch ganz gleich aussehen, ob sie nun beispielsweise durch Streptokokken oder Staphylokokken hervorgerufen ist. Eine akute epidemische Cerebrospinalmeningitis, eine akute metastatisch oder fortgeleitet durch Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken hervorgerufene akute Meningitis brauchen sich histologisch nicht voneinander zu unterscheiden, wenn auch im Einzelfalle Unterschiede da sein können, und auch eine Meningitis typhosa acuta, die ich vor Jahren zu untersuchen Gelegenheit hatte, zeigte nichts anderes, was etwa für ihren Erreger charakteristisch gewesen wäre. Die Beispiele ließen sich beliebig vermehren. Die Annahme Krinitzkys besteht meiner Ansicht nach derzeit nicht zu Recht. Noch schwerwiegender scheint mir gegen seine diagnostischen Schlüsse folgender Einwand zu sein. Krinitzky gibt ja selbst zu, daß sich bei andern Krankheiten (Encephalitis und besonders Fleckfieber) dem Wesen nach ganz gleiche Veränderungen finden wie bei der Lyssa. Und nicht aus der Art, sondern nur aus der Lokalisation von vollkommen gleichartigen pathologischen Veränderungen in ein und demselben Organ diagnostische Schlüsse zu ziehen, scheint mir äußerst gewagt. Ich glaube nicht, daß darauf allein hin man eine ätiologische Diagnose mit Bestimmtheit stellen darf, wenn ich auch gar nicht in Abrede stellen will, daß aus dieser Lokalisation gelegentlich Anhaltspunkte und unterstützende Umstände für die Diagnosenstellung gewonnen werden könnten. Wollte man aber gar soweit gehen, aus dem Fehlen der Veränderungen am geforderten Orte die Diagnose Lyssa auszuschließen und daraus praktische Schlüsse zu ziehen (etwa Ablehnung einer Schutzimpfung), so wäre das ein Vorgang, der nicht scharf genug zu verurteilen wäre. Krinitzky gibt selbst zu, daß in einigen Fällen (3 von 20) nur sehr geringe Schädigungen vorhanden

waren. In solchen Fällen eine sichere Diagnose zu stellen ist wohl unmöglich. Wir kennen aber auch Fälle von Wut mit atypischer Lokalisation des Virus (*Schiemann* und andere) und, wenn auch nicht darauf untersucht wurde, so dürfen wir infolgedessen wohl annehmen, daß es auch Fälle mit atypisch lokalisierten histologischen Veränderungen geben wird. Dazu kommt aber noch, daß *Krinitzky* ausschließlich *menschliches* Material untersucht hat. Das nimmt seinen Befunden natürlich keineswegs ihren theoretischen Wert, der hier nochmals ausdrücklich anerkannt sei. Aber praktisch schränkt diese Tatsache ihre Bedeutung gewaltig ein. Denn beim Menschen ist ja im allgemeinen das klinische Bild der Wut so charakteristisch, daß man, ärztliche Beobachtung vorausgesetzt, wohl kaum jemals in ernste diagnostische Schwierigkeiten kommt. Ein Fall, wie der von *Krinitzky* angeführte, wo die Diagnose zwischen Tollwut und Flecktyphus schwankte (leider ist keine Krankengeschichte mitgeteilt), dürfte wohl zu den äußersten Seltenheiten gehören. Andererseits ist im Zweifelsfalle gerade bei der menschlichen Wut die schnelle Stellung der Diagnose meist nicht so wichtig und man kann so gut wie immer den Ausfall des Tierversuches abwarten. Epidemiologische Vorkehrungen, etwa Sperrmaßnahmen od. dgl. kommen ja bei menschlicher Wut nicht in Betracht. Verletzungen durch wutkranke Menschen sind verhältnismäßig selten und nie sehr schwer. Dabei ist es aber klar, daß, wenn einmal jemand von einem wutverdächtigen Menschen verletzt wird, er also das schreckliche Bild der Lyssa gesehen hat, er keinesfalls auf eine Schutzimpfung Verzicht leisten wird, selbst wenn N.K. fehlen sollten und der histologisch-pathologische Befund nicht dem von *Krinitzky* festgestellten entspräche.

Viel wichtiger wäre es, eine Methode zu finden, die bei *Tieren* die schnelle Diagnosenstellung in *Negri*-negativen Fällen ermöglicht. Hier kommen nun noch eine ganze Reihe anderer Erkrankungen differential-diagnostisch in Betracht, die *Krinitzky* naturgemäß gar nicht in den Kreis seiner Untersuchungen einbezogen hat. Beim Hund machen wohl die nervöse Staube und die Pseudowut die größten differential-diagnostischen Schwierigkeiten, beim Pferde die Bornasche Krankheit. Im Tierversuch kämen beim Kaninchen evtl. noch Spontan-Encephalitis (Encephalitozoon cuniculi *Levaditi*), Encephalitis durch Herpes- oder Vaccinevirus in Betracht. Ich habe schon seinerzeit in meiner Arbeit über das Virus *Koritschoner* darauf hingewiesen, daß allen diesen eben erwähnten Krankheiten das gleiche histopathologische Substrat zugrunde liegt, was ja auch aus zahlreichen Arbeiten *Dörrs* und seiner Mitarbeiter, *Levaditis* und seiner Schüler, *Lugers* und *Laudas* usw. hervorgeht. Ich habe mich damals auf den Standpunkt gestellt, daß eine histologische Differentialdiagnose der hier in Betracht kommenden Krankheiten nicht möglich ist, daß diese vielmehr nur durch den Nach-

weis der spezifischen Einschlußkörper gestellt werden kann. Wenn diese aber fehlen, so können meiner Ansicht nach nur serologische Methoden (vor allem der virulicide Versuch) die Entscheidung bringen. Es mag schon richtig sein, daß im allgemeinen die pathologischen Veränderungen bei den einzelnen Erkrankungen sich häufig an denselben Stellen des Gehirns am deutlichsten finden (etwa das verlängerte Mark bei der Lyssa, der Riechlappen bei der Bornaschen Krankheit usw.), aber es scheint mir unmöglich, sich im Einzelfalle diagnostisch nach der Lokalisation zu richten. Ich habe ziemlich zahlreiche Fälle von Lyssa, Staupe, Bornascher Krankheit histologisch untersucht und muß neuerlich feststellen, daß bei diesen Krankheiten Stärke und Lokalisation der histologischen Veränderungen häufig von der Regel abweichen. *Ich möchte also abschließend sagen, daß der Weg, den Krinitzky gegangen ist, zu einer Diagnose der Wut in Negri-negativen Fällen nicht ausreicht, noch viel weniger dürfte man aus dem Fehlen dieser Veränderungen an den typischen Stellen schließen, daß im betreffenden Falle keine Lyssa vorgelegen ist.*

Dagegen schien mir ein anderer Weg möglich, der vielleicht in diesen Negri-negativen Fällen doch eine schnelle mikroskopische Diagnose der Wut gestatten würde. Angenommen, daß die N.K. Parasiten sind, sind sie ja sicherlich nur *ein* Stadium (oder mehrere Stadien) des Wuterregers, gleichgültig, ob man das ganze Körperchen als Parasiten oder als Chlamydozoon auffaßt. Babes und Josef Koch haben seinerzeit als erste darauf aufmerksam gemacht, daß sich bei der Lyssa außerdem noch kleinste Körnchen nachweisen lassen, die als *staubförmige Granulationen* oder *kokkenartige Gebilde* bezeichnet werden. Ihre Größe schwankt zwischen der eines kaum sichtbaren Pünktchens und der eines Staphylokokkernes. Babes, der sie für den eigentlichen Wuterreger hält, fand sie bei Färbung nach Cajal-Giemsa, J. Koch wies sie hauptsächlich mit den Färbungen nach Heidenhain und v. Krogh, gelegentlich auch mit der Methylenblau-Eosinfärbung nach. Nach ihm findet man sie intra- und extracellulär, oft in ungeheurer Menge, ganze Bezirke der grauen Hirnsubstanz durchsetzend. Sie lassen sich in der Großhirnrinde und vor allem im Ammonshorn nachweisen. Koch fand sie auch hier und da in den Ganglienzellen des Rückenmarks, in kleinen Gefäßen, auch in Gefäßen der Speicheldrüsen. Bei zahlreichen Vergleichsuntersuchungen anderer Erkrankungen konnten sie nicht nachgewiesen werden. Koch fand sie auch in einigen Fällen, in denen keine N.K. vorhanden waren. Nach ihm ist ihre Differentialdiagnose gegen andere kleine Körnchen des Zentralnervensystems bei der von ihm ursprünglich allein verwendeten Heidenhain-Färbung sehr schwierig, ja, mitunter unmöglich. Insbesondere vom Lipochrom der Nervenzellen lassen sie sich manchmal nicht unterscheiden. Späterhin konnte Koch sie auch bei der Krogh-

färbung nachweisen, wodurch seine Befunde wesentlich an Wert gewinnen, da hier eine Verwechslung mit Körnchen andern Ursprungs nicht möglich ist. Koch identifizierte sie nach Größe, Form und Färbbarkeit mit den Innenkörperchen der N.K., faßt sie als die Erreger der Lyssa auf und deutet das N.K. als ein Reaktionsprodukt der Ganglienzenlen auf den eingedrungenen Parasiten. Die ausführlichen Arbeiten Kochs sind bereits 1910 erschienen und obwohl meiner Ansicht nach diesen Befunden eine hervorragende Bedeutung für die Frage des Lysserregers zukommt, haben sie eigentlich wenig Beachtung gefunden. Erst in letzter Zeit haben sich Paul und Schweinburg eingehend mit diesen staubförmigen Granulationen und ihrer Beziehung zu den N.K. beschäftigt. Sie konnten in Negri-positiven Fällen, die sie ausschließlich untersuchten, die morphologischen Befunde Kochs bestätigen. Sie fanden bei Untersuchung von 117 Negri-positiven Gehirnen diese kleinen Gebilde so gut wie immer und zeigten, daß sie sich auch bei anderen Färbungen nachweisen ließen. Insbesondere mit den Färbungen von Stutzer, Lentz, Benedek und Porsche konnten sie regelmäßig, hier und da auch mit der Mann-Färbung dargestellt werden. Ganz besonders gute Dienste erwies ihnen aber zur Darstellung der staubförmigen Granulationen die von ihnen erstmalig angewendete Färbung nach Schönwetter. Aus zahlreichen negativ verlaufenen Kontrolluntersuchungen bei einer Reihe anderer Krankheiten kommen sie zu dem Schluß, daß der Nachweis dieser Körnchen für Straßenwut ebenso beweisend ist wie der der N.K. Sie schränken diese Behauptung nur insofern ein, als sie das Vorhandensein solcher Körnchen in den verschiedensten Hirnteilen und extracellulär nicht für unbedingt beweisend halten (wegen der Gefahr der Verwechslung mit Körnchen anderer Entstehung). Wohl aber halten sie ihre Feststellung in den Ganglienzenlen des Ammonshorns für beweisend. Was ihre Beziehung zu den N.K. anlangt, so unterscheidet sich ihre Deutung von der J. Kochs. Paul und Schweinburg zeigten, daß Kochs Angabe, daß sich diese staubförmigen Granulationen wie die Innenkörper der N.K. färben, unrichtig ist, vielmehr färben sie sich bei allen Färbungen genau so wie die Grundsubstanz der N.K., also acidophil und nicht wie die Innenkörper. Da sich nun die größeren dieser staubförmigen Granulationen von den kleinsten N.K. nicht unterscheiden lassen (Näheres siehe in der Arbeit von Paul und Schweinburg), so ziehen sie auf Grund dieser Tatsachen den Schluß, daß nach Form, Färbbarkeit und Vorkommen diese kleinen Gebilde nichts anderes sein können als Vorstufen der N.K. Sie glauben also, daß vom kleinsten, eben sichtbaren Pünktchen bis zum größten N.K. ein ununterbrochener Entwicklungszyklus geht, und daß alle diese Formen nichts anderes darstellen, als Entwicklungsstadien eines und desselben Parasiten — des Wuterregers.

An diese Untersuchungen schließen sich meine jetzigen an, über die nun berichtet werden soll. Sie haben zwar auch keine verwertbare Methode zur Schnelldiagnose ergeben, erscheinen mir aber trotzdem einer Mitteilung wert. Sie gingen von der Überlegung aus, daß der Nachweis dieser für Wut spezifischen, kokkenartigen Gebilde auch in *Negri*-negativen Fällen möglicherweise zu erbringen wäre. Schon in den Arbeiten *J. Kochs* und seiner Mitarbeiter findet sich die Angabe, daß diese staubförmigen Granulationen gelegentlich auch in *Negri*-negativen Fällen gefunden wurden. Doch scheint das nicht stets gelungen zu sein; zahlenmäßige Angaben fehlen. Da *J. Koch* vor allem mit experimentell infizierten Tieren arbeitete, konnte er naturgemäß die Frage nach dem diagnostischen Wert dieser Gebilde nicht näher erwägen. Dieser Nachweis wäre von zweierlei Gesichtspunkten aus sehr wichtig: wenn er regelmäßig gelänge, so müßten die Stimmen derjenigen zum Schweigen kommen, die immer wieder mit Rücksicht auf die *Negri*-negativen Wutfälle jede Beziehung der N.K. zu dem Lyssaparasiten ablehnen. Denn da diese Kokken nach unserer Auffassung nur ein anderes, früheres Stadium des Wuterregers vorstellen, so könnte man dann nicht mehr sagen, daß bei *Negri*-negativer Wut sozusagen keine Parasiten vorhanden sind. Wir müßten dann vielmehr annehmen, daß der Wuterreger in diesen Fällen nur in einem früheren Stadium der Entwicklung stehengeblieben ist, wobei wir freilich wieder nicht wissen, warum das geschieht.

Praktisch wäre dieser Nachweis der kokkenartigen Gebilde für die Diagnose *Negri*-negativer Fälle von großer Wichtigkeit; denn so ließe sich die Diagnose ebenso rasch stellen wie durch den Nachweis von N.K. Freilich müßte auch hier verlangt werden, daß sie in jedem Falle gefunden werden und ihr Nichtvorhandensein Wut ausschließen läßt.

Ich ging demgemäß daran, eine Reihe *Negri*-negativer Wutfälle auf das Vorhandensein dieser kokkenartigen Gebilde zu untersuchen. Das Material verdanke ich Herrn Direktor Dr. *Gerlach* von der „staatlichen Bundesanstalt für Tierseuchenbekämpfung“ in Mödling, wofür ich ihm an dieser Stelle bestens danken möchte. Die Untersuchungen erstrecken sich über fast ein Jahr. Trotzdem ist das Material verhältnismäßig klein. Die *Negri*-negativen Wutfälle sind eben sehr selten. Immerhin genügt es meiner Ansicht nach, um die gestellte Frage zu entscheiden. Die Fälle wurden immer erst dann untersucht, wenn der Tierversuch positiv ausgefallen war. Das Material war inzwischen in 10proz. Formalin aufgehoben worden. Die Inkubationszeit der erkrankten Tiere zeigte keinerlei Besonderheiten. Sie schwankte zwischen 18 Tagen und 4 Monaten. Die klinische Form der Wut bei den Versuchstieren war stets die stille Form. Es gelangte ausschließlich das Ammonshorn zur Untersuchung. Die Gründe dafür sind schon früher angeführt worden. Die Stückchen wurden auf gewöhnliche Art in Paraffin eingebettet und

möglichst dünne Schnitte, meist von zwei verschiedenen Abschnitten des Ammonshorns, untersucht. Es wurden die Färbungen nach *Heidenhain*, *Mann*, *Lentz* und *Schönwetter* angewendet. Ich hatte mich gelegentlich der Arbeit mit *Paul* überzeugt, daß für die von mir beabsichtigten Zwecke mit diesen Färbungen bequem ein Auslangen zu finden sei und glaubte, auf technisch schwierigere und unverlässlichere Färbungen (*Krogh*, *Benedek* und *Porsche* usw.) verzichten zu können. Nativpräparate und gefärbte Ausstriche wurden nicht untersucht. Das war schon durch die Art, wie das Material konserviert war, unmöglich, aber auch überflüssig, denn es ist klar, daß bei ersterem Verfahren derart kleine Gebilde, wie ich sie suchte, unmöglich gefunden werden können; im gefärbten Ausstrich schien mir die Differenzierung der gesuchten Gebilde von allen möglichen unspezifischen Körnchen, wie sie insbesondere durch die Zerreißung der Zellen entstehen, unmöglich.

Zur Untersuchung gelangten 9 Gehirne, bei denen keine N.K. gefunden worden waren, bei denen aber der Tierversuch einwandfrei Wut ergeben hatte. Diese Gehirne stammen von 4 Hunden, 4 Katzen, 1 Rinde. Das Ergebnis dieser Untersuchungen sei im nachfolgenden näher ausgeführt. Vorausgeschickt sei, daß alle Präparate nochmals eingehend auf das etwaige Vorhandensein spärlichster N.K. genau durchmustert wurden, die sich aber in keinem einzigen Falle finden ließen. Alle Belege beziehen sich nur auf das Ammonshorn. Die Präparate wurden alle mit Zeiß-Immersion $1/12$ und Komp. Okular 12 durchmustert.

Katze 445. In weniger differenzierten Präparaten nach *Heidenhain* sieht man das ganze Gesichtsfeld übersät mit kleinsten, mattgraublauen, unscharf begrenzten Punkten und Kügelchen, die sich an keinerlei bestimmte Lokalisation halten, sondern das ganze Gewebe diffus durchsetzen. Das sind zweifellos unspezifische Granula, die nichts mit den gesuchten kokkenartigen Gebilden zu tun haben. Das geht mit Sicherheit daraus hervor, daß in stärker differenzierten Präparaten diese Gebilde vollständig fehlen, während die jetzt zu beschreibenden in stark und schwach differenzierten gleich gut zu sehen sind. Es finden sich nämlich außerdem in einzelnen Ganglienzellen kleinste, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende, hier und da auch etwas größere, scharf begrenzte, kreisrunde Punkte und Doppelpunkte, fast durchwegs von einem hellen Hof umgeben. Sie liegen nur innerhalb der Zellen, aber stets extranuklear, meist einzeln oder zu zweit, sehr selten findet sich eine Ganglienzelle, in der zahlreichere solche Gebilde liegen. In diesen Fällen halten sich die Körnchen streng an die Zellgrenzen. Dieses sind die von *Koch* beschriebenen kokkenartigen Gebilde, die nach ihm und nach den Untersuchungen von *Paul* und *Schweinburg* für Lyssa streng spezifisch sind. Ihr Auffinden ist nicht leicht, da die Zellen, die solche Gebilde führen, sehr spärlich sind. Bei Untersuchung von 3 gut gelungenen *Heidenhain*-Präparaten zeigte eines überhaupt keine Körnchen, im 2. fand sich eine einzige Zelle, die ein kleines, freilich sehr charakteristisches Häufchen solcher staubförmiger Granulationen enthielt. Im 3. Präparat waren sie verhältnismäßig häufiger zu finden. Das Suchen dieser Kokken ist äußerst mühselig und zeitraubend und erfordert große Übung. In 2 nach *Schönwetter* gefärbten Präparaten fand sich nur eine Zelle, die sehr schön in dem durchsichtig bläßblauen Protoplasma zahlreiche hellrot aufleuchtende

kleinste Punkte aufwies. In den Färbungen nach *Mann* und *Lentz* konnten keine staubförmigen Granulationen nachgewiesen werden.

Hund 463. Bei *Heidenhain*-Färbungen fanden sich in ziemlich zahlreichen Ganglienzellen genau die gleichen Einschlüsse wie bei 445. In einzelnen Zellen sind sie ziemlich zahlreich, liegen in Gruppen beieinander, hauptsächlich in den langgezogenen Ganglienzellfortsätzen. Form, Größe, Lagerung sind charakteristisch. Hier war das Auffinden der zu suchenden Gebilde leichter, da sie sich in zahlreicheren Zellen zeigten, besonders aber weil sie in den einzelnen Zellen zahlreicher auftauchten und sich besonders in den schwach grau gefärbten Fortsätzen sehr scharf von der Grundsubstanz abhoben. Die Präparate nach *Schönwetter* bestätigten den Befund, wenn auch hier bedeutend weniger Zellen gefunden wurden, die die beschriebenen Körperchen führten. Die Präparate nach *Lentz* und *Mann* wiesen keine kokkenartigen Gebilde auf.

Katze 564. Bei *Heidenhain*-Färbung streng intracellulär und extranuclear in einigen Ganglienzellen ziemlich zahlreiche kleinste schwarze Punkte, manchmal zu zweien oder dreien, in 3 Zellen auch kleine Häufchen. Zwischengewebe vollständig frei von Granulis jeder Art. Immerhin konnten bei Durchsicht von 3 *Heidenhain*-Präparaten nur in 2 die Gebilde nachgewiesen werden. In den Färbungen nach *Schönwetter* konnte trotz angestrennten Suchens nichts gefunden werden. Ebensowenig in Präparaten nach *Mann* und *Lentz*. Daraufhin wurden die *Heidenhain*-Präparate nochmals kontrolliert und mit anderen zweifellos kokkenführenden verglichen. Es ergab sich, daß die gefundenen Gebilde sicherlich den *Babes-Kochschen* Granulationen entsprechen.

Hund 694. Bei Durchsicht mehrerer sehr gut differenzierter *Heidenhain*-Präparate wurde eine einzige Zelle gefunden, die 2 scharf begrenzte Diplokokkenpaare, von einem hellen Hof umgeben, enthielt. Bei *Schönwetter*-Färbung fanden sich dagegen in mehreren Zellen, vorwiegend in den Fortsätzen, die hellroten Pünktchen, überwiegend in Diplokokkenform, einmal ein kleines Häufchen. *Mann*- und *Lentz*-Färbungen negativ. Die Untersuchung dieses Falles war auch äußerst mühsam.

Katze 750. Gehirn sehr schlecht erhalten. Vorgeschrittene Fäulnis. Bei *Heidenhain*-Färbung, auch bei starker Differenzierung das Gewebe diffus von grauschwarzen Granulis durchzogen, so daß ein Auffinden der spezifischen Gebilde bei dieser Färbung unmöglich war. Dagegen finden sich bei *Schönwetter*-Färbung einige Zellen, die sicher die kleinsten hellrot aufleuchtenden Granula enthalten. Es werden unter anderen 2 Zellen gefunden, deren Leib ziemlich zahlreiche, in Gruppen stehende Körnchen enthält. *Mann* und *Lentz* negativ.

Hund 793. Bei allen angewandten Färbemethoden konnte bei Durchsicht zahlreicher Präparate und bei stundenlangem, mühseligem Suchen kein spezifischer Körnchenbefund erhoben werden.

Rind 1525. Bei Durchsicht von 4 *Heidenhain*-Präparaten wird eine einzige Zelle gefunden, die allerdings ziemlich zahlreich die gesuchten Einschlüsse enthält. In den *Schönwetter*-Präparaten konnten mehrere solche Zellen mit hellroten leuchtenden Pünktchen gefunden werden, aber auch da war die Ausbeute sehr spärlich, das Auffinden erforderte sehr viel Zeit. *Mann* und *Lentz* negativ.

Hund 1631. In den *Heidenhain*-Präparaten nach langem, mühevolltem Suchen 2 Zellen mit den charakteristischen kokkenartigen Gebilden. Alle anderen Färbungen negativ.

Katze 1712. In den *Heidenhain*-Präparaten finden sich in ziemlich zahlreichen Ganglienzellen die charakteristischen staubförmigen Granulationen, gewöhnlich in Diploform. Meist ist nur 1 Paar in der Zelle vorhanden, in einigen finden sich aber auch kleinere Häufchen. Wesentlich spärlicher, aber doch zweifellos nach-

weisbar, sind diese Gebilde auch in den *Schönwetter*-Präparaten. *Mann* und *Lentz* negativ.

Ferner kommen hier noch 2 *Kaninchenuntersuchungen* in Betracht, die folgendermaßen angestellt wurden: Von einem an Wut verstorbenen Menschen wurden am 30. VIII. 1926 je 2 Kaninchen mit Ammonshorn und je 2 Kaninchen mit verlängertem Mark, immer 1 intracerebral und 1 intramuskulär geimpft. Die beiden mit Medulla geimpften Kaninchen erkrankten am 12. IX. an stiller Wut und gingen am 15. IX. ein. Von den beiden mit Ammonshorn geimpften Kaninchen wurde das eine am 13. IX., das andere am 14. IX. getötet, ohne daß sie irgendein Symptom von Wut gezeigt hätten. Doch ist nach der Inkubationszeit der mit Medulla geimpften Kaninchen anzunehmen, daß sie beide sich am Ende des Inkubationsstadiums befanden. Das am 13. IX. getötete Kaninchen Nr. 17 zeigte bei der histologischen Untersuchung in den *Heidenhain*-Präparaten spärlich, aber unzweifelhaft, in mehreren Zellen die *Babes-Kochschen* Kokken. Das am 14. IX. getötete Kaninchen Nr. 70 zeigte bei *Heidenhain*-Färbung ziemlich reichlich diese Gebilde, die sich auch nach *Schönwetter* nachweisen ließen. In beiden Fällen keine *N.K.* Es zeigt sich also, daß, wie ja bereits *Koch* nachgewiesen, die *Babes-Kochschen* Granulationen die ersten spezifischen Gebilde sind, die bei der Lyssa auftreten.

Wenn wir diese Befunde zusammenfassen, so ergibt sich, daß in 8 von 9 *Negri*-negativen Wutfällen die *Babes-Kochschen* staubförmigen Granulationen nachgewiesen werden konnten. Wenn man sie als spezifisch für Lyssa betrachtet, was durch die Arbeiten von *J. Koch*, *Paul* und *Schweinburg* fast sicher geworden ist, so hätte in diesen 8 *Negri*-negativen Fällen der Nachweis der Lyssa schon mikroskopisch erbracht werden können. Das ist sicherlich ein großer Fortschritt; leider wird er sich praktisch wenig auswirken. Denn aus der Durchsicht meiner Befunde geht hervor, daß nur in 3 Fällen die Gebilde in etwas größerer Anzahl vorhanden waren, so daß sie verhältnismäßig leicht auch von solchen hätten gefunden werden können, die mit derartigen Untersuchungen nicht allzusehr vertraut sind. In den anderen 5 Fällen sind die kokkenartigen Gebilde derart spärlich, daß sie, wie wiederholt hervorgehoben, nur nach stundenlangem, mühevolltem Suchen von mir gefunden wurden. Da ich nun derartige Untersuchungen schon seit etwa 3 Jahren fortlaufend durchführe, habe ich sicherlich darin mehr Übung als die meisten anderen. Ich glaube, daß in diesen 5 Fällen die kleinsten spezifischen Gebilde wohl von den meisten Untersuchern übersehen worden wären. *So ergibt sich aus meinen Untersuchungen, daß auch meine Versuche zu einer schnellen Diagnose der Wut in Negri-negativen Fällen durch Nachweis der Babes-Kochschen staubförmigen Granulationen zu gelangen, praktisch zu keinem Erfolg geführt haben. Dies ganz besonders auch deshalb, weil ihr Nachweis in einem Falle überhaupt nicht gelang. Infolgedessen bleibt vorläufig nichts übrig, als so wie bisher auch in Negri-negativen Fällen alle Gebissenen ausnahmslos der Schutzimpfung zuzuführen.*

Während sich also aus meinen Befunden kein praktisch verwertbares Resultat ergibt, scheinen sie mir doch für die Ätiologie der Wut von

einiger Wichtigkeit zu sein. Wenn die Ansicht von *Babes* und *Josef Koch* richtig ist, daß diese staubförmigen Granulationen und kokkenartigen Gebilde tatsächlich den Wuterreger darstellen, und wenn weiters man nach *Paul* und *Schweinburg* als ziemlich sicher annehmen darf, daß die N.K. sich aus diesen Gebilden durch Wachstum und Differenzierung entwickeln, so daß vom kleinsten eben sichtbaren Körnchen bis zum größten N.K. ein kontinuierlicher Entwicklungszyklus abläuft und alle diese Gebilde nichts anderes sind als Entwicklungsstadien *eines Parasiten*, so wäre mit dem Nachweis dieser kleinsten Kokken in den Negri-negativen Fällen eben *ein Stadium* des Wutparasiten auch bei ihnen nachgewiesen. Da dies nun in 8 von 9 Fällen gelungen ist, so kann man, die Richtigkeit der oben angeführten Ansichten vorausgesetzt, aus meinen Untersuchungen folgern, daß die Negri-negativen Fälle nicht mehr als Beweis gegen die Annahme angeführt werden können, daß die N.K. ein Stadium der Wutparasiten sind. *Paul* und *Schweinburg* haben also seinerzeit die Entstehung der N.K. aus den kleinsten kokkenartigen Gebilden wahrscheinlich gemacht; jetzt ist von mir der Nachweis dieser Körperchen in den allermeisten Negri-negativen Fällen erbracht worden. Daraus ergibt sich, daß sich nahezu in jedem Wutfall irgendein Stadium des Wuterregers finden läßt. Es bliebe unter 1833 Wutfällen der Jahre 1919—26 ein einziger übrig (0,05%), in dem der Nachweis des Wuterregers nicht gelungen ist. Das kann wohl durch die noch nicht ganz vollkommene Untersuchungstechnik und die große Schwierigkeit beim Nachweis der spärlichen kokkenartigen Gebilde erklärt werden.

Literaturverzeichnis.

Eingehende Literatur über N. K. und die staubförmigen Granulationen bei *Kraus*, *Gerlach* und *Schweinburg*, Lyssa bei Mensch und Tier. Urban & Schwarzenberg 1926, Kapitel Negri-Körper; bei *Lubinski* und *Prausnitz*, in Weichhardts Ergebnissen der Immunitätsforschung 8. S. 1. 1926; bei *Paul* und *Schweinburg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **262**, 164. 1926. — Ferner wurden eingehend benutzt: *Koch, Josef*, Handbuch der pathogenen Organismen von Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. VIII; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **64**, 258. 1909; **66**, 443. 1910. — *Koch, Josef*, und *Rissling*, Ebenda **65**, 85. 1910. — *Krinitzky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **261**, 802. 1926.