

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 91 (1949)

Heft: 3

Artikel: Zur Pathologie der Misch- und Sekundärinfektionen

Autor: Frei, W.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-590514>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 08.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

SCHWEIZER ARCHIV FÜR TIERHEILKUNDE

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte

XCI. Bd.

März 1949

3. Heft

Zur Pathologie der Misch- und Sekundärinfektionen¹⁾

Von W. Frei, Zürich

Einleitung

Unter Mischinfektion verstehen wir das gleichzeitige Eintreten (oder schon Vorhandensein: Darmkanal, vordere Atmungsorgane, Euterzysterne, Hohlräume des Genitalapparates) von Vertretern zweier oder mehrerer Mikroorganismenarten in Körperhöhlräume oder Gewebe. Bei der Sekundärinfektion erfolgt das Eindringen (meist) zweier Keimarten nicht gleichzeitig, sondern nacheinander: auf den Primärintizienten folgt in einem zeitlichen Abstand der Sekundärintizient. In der Praxis lassen sich die Zeitpunkte des Eintrittes der beiden Erreger sehr häufig nicht feststellen. Auch führt nicht jede Infektion zur Infektionskrankheit. Man hat also zu unterscheiden zwischen Primär- und Sekundärinfektion und Primär- und Sekundär- bzw. Mischkrankheit. Nach Simultaninfektion (Mischinfektion) mit zwei pathogenen Keimen brauchen nicht beide gleichzeitig eine Krankheit zu erzeugen, teils weil die Inkubationszeiten verschieden sein können, teils infolge gegenseitiger Hemmung oder Förderung.

Das Wesentliche bei Misch- und Sekundärinfektionen ist das gleichzeitige oder aufeinanderfolgende lokale oder generalisierte Wirken von mehreren Giftsubstanzen und Enzymen, welche von den beiden Mikroorganismenarten herkommen. Aus der Pharmakologie und Toxikologie ist bekannt, daß es bei gleichzeitiger Anwesenheit zweier Gifte im Gewebe folgende Möglichkeiten gibt: die Gesamtwirkung ist gegenüber den Einzelwirkungen a) gleich der Summe der Einzelwirkungen, oder b) abgeschwächt oder c) verstärkt (potenziert). Die Gifte verhalten sich also entweder unabhängig voneinander oder antagonistisch oder synergetisch. Dieselben Möglichkeiten können wir bei Mischinfektionen mit zwei Erregern erwarten, wo es sich zunächst um

¹⁾ Die große praktische Bedeutung und das theoretisch pathologische Interesse mögen eine eingehendere Behandlung der Probleme der Doppelinfektionen rechtfertigen.

die Auswirkungen der wichtigsten artcharakteristischen Exo- oder Endotoxine handelt. Quantitative Untersuchungen, welche das Ausmaß der Effekte: allfällige Addition, Synergismus bzw. gegenseitige Verstärkung oder Abschwächung feststellen würden, scheinen nicht vorzuliegen.

Bei Sekundärinfektion folgt auf eine präparierende — vielleicht sensibilisierende, möglicherweise sogar die Empfindlichkeit herabsetzende — erste Vergiftung eine zweite, welche jetzt stärkeren, gleichen oder schwächeren Einfluß ausübt, als wenn sie allein ein unvorbereitetes Gewebe träfe. Eine Einwirkung der von den beiden Erregern stammenden Produkte aufeinander ist nicht von der Hand zu weisen, nachdem in den letzten Jahren zahlreiche mikroorganismische Substanzen bekannt wurden, welche sich mit gewissen, in Bakterienzellen eingebauten oder aus ihnen frei gewordenen Bestandteilen anderer Keimarten verbinden und sie damit modifizieren und inaktivieren (Antibiotica nach Art von Penicillin, Streptomycin u. a. s. u.).

Die wichtigsten Misch- und Sekundärinfektionen

Die folgende Tabelle macht keinen Anspruch auf Vollständigkeit, aber sie vermittelt einen Begriff von der Häufigkeit und Mannigfaltigkeit der Misch- und Sekundärinfektionen. Im Laufe der Zeit werden wohl noch manche Krankheiten als durch eine Kombination von Mikroorganismen verursacht erkannt werden. Andere werden vielleicht von der Liste verschwinden, weil heute als wichtig erachtete Sekundärinfizienten sich möglicherweise als belanglos, d. h. höchstens als zufällig anwesende, als Kommensalen, herausstellen werden.

Die meisten Mischkrankheiten sind durch Kombinationen von Viren mit bakteriellen Erregern verursacht und spielen sich in Organen ab, welche mit der Außenwelt Verbindung besitzen (Verdauungs-, Atmungs-, Harn- und Geschlechtsapparat, Euter) oder in der Haut und im Unterhautbindegewebe, also überall wo Sekundär- und Mischinfizienten schon vorhanden sind oder leicht eintreten können. Seltener sind bei uns Mischinfektionen des Blutes. Bei Tropenkrankheiten ist die Übertragung von Blutparasiten durch blutsaugende Anthropoden auf ein aktuell krankes oder latent infiziertes Tier möglich. Dementsprechend sind in tropischen und subtropischen Gegenden Doppelinfectionen mit Protozoen nicht selten. Weitgehend geschützt ist das Zentralnervensystem (Wirkung der Blut-Hirnschranke), weswegen hier Misch- und Sekundärinfektionen sehr selten sind.

Tabelle 1

Die wichtigsten Misch- und Sekundärinfektionen bei Tieren

| Tierart | Krankheit | Lokalisation der Primärkrankheit | Misch- bzw. Sekundärinfizienten*) | Lokalisation der Mischkrankheit |
|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|---|
| 1. Virus + Virus | | | | |
| Ziege | Chron. Lungenbrustfellentz. | | Pocken | Pleuropneumonie verstärkt |
| 2. Virus + Bakterien | | | | |
| a) Pneumotrope Virusarten | | | | |
| Rind | Seuchenhafter Husten | Bronchitis | MS Strept. Staph. Pasteurellen | Bronchitis, Bronchopneumonie |
| Pferd | Seuchenhafter Husten | Bronchitis | MS Streptokokken | Bronchopneumonie (Brüss.Krankh.) |
| Pferd | Skalma Brustseuche | Pneumonie | MS Diplokokken, Strept. pyog. equi, Pasteurella equisept. | Nekrotisierende Pneumonie |
| Ziege | Seuchenhafte Pleuropneumonie | | MS B. haemophilus pleuropneumoniae, Coli, Pycocyanus, Nekrosebazillen | Pleuropneumonie, ev. eitrig oder nekrotisch |
| Schwein | Schweineinfluenza | Bronchitis | MS B. haemophilus influenzae suis ¹⁾ | Bronchopneumonie |
| Schwein | Ferkelgrippe | Bronchitis | MS B. haemophilus influenzae suis, Pasteurellen, B. pyogenes u. a. | Bronchopneumonie |
| b) Enterotrope Virusarten | | | | |
| Katze | Seuchenhafte Darmentzündung | Enteritis | M Streptokokken, B. typhi murium, Pasteurellen | Enteritis |

*) M = Wahrscheinlich Misch-(Simultan-)Infektion.

MS = Es kommen sowohl Misch- wie Sekundärinfektionen vor.

Wo nichts Besonderes bemerkt ist, kann Sekundärinfektion angenommen werden.

| Tierart | Krankheit | Lokalisation der Primärkrankheit | Misch- bzw. Sekundärinfizienten*) | Lokalisation der Mischkrankheit |
|--------------------------|---|--|---|---|
| c) Adenotrope Virusarten | | | | |
| Ziege, Schaf | Inf. Agalaktie | Mastitis, Keratitis | MS Strept. Staphyl. Ziege: B. pyogenes | Eitrige Mastitis |
| d) Dermotrope Virusarten | | | | |
| Rind | Maul- und Klauenseuche | Aphthen in Mundhöhle, an Füßen und Euter | Euterzisterne ²⁾ : Strept. B. pyogenes Füße: Nekrosebaz. B. pyogenes und Kokken | Galaktophoritis Mastitis, Nekrosen Eiterungen, Panaritien, Arthritis, Ausschühen |
| Rind Schaf Ziege | Pocken | Hautpocken | Eitererreger ³⁾ | Pusteln |
| Ziege Schwein Huhn | Pocken Pocken Diphtherie | Hautpocken Hautpocken Diphtheroide Stomatitis, Pharyngitis und Laryngitis | Nekrosebaz. B. pyogenes Verschiedene | Hautnekrosen Hautabszesse Diphtheroide und eitrige Stomatitis, Pharyngitis, Laryngitis, eitrige Konjunktiv. Panophthalmie |
| e) Polytrope Virusarten | | | | |
| Rind | Katarrhalieber | Rhinitis, Pharyngo-Laryngitis, Tracheitis, Bronchopneumonie, Keratitis | MS Coli, Paratyphaceen u. a. | Eitrige event. nekrotisierende Rhinitis, Pharyngolaryngitis, Tracheitis, Bronchopneumonie, Keratitis |
| Pferd | Influenza (Rotlaufseuche, Pferdestaupe) | Konjunktivitis Rhinitis, Ödeme, Hämmorrhagien, Enteritis | MS B. pyosept. equi, Pasteurellen, Paratyphaceen | Bronchopneumonie |

| Tierart | Krankheit | Lokalisation der Primärkrankheit | Misch- bzw. Sekundärinfizienten*) | Lokalisation der Mischkrankheit |
|----------------------|---|---|--|---|
| Pferd | Virusabortus (dass. Virus wie b. Influenza) | Endometritis, Placentitis | MS B. pyosept. equi, Streptok., B. abortus equi | Eitrige Endometritis post partum Nekrotisierende Endometritis und Placentitis |
| Schwein | Pest ⁴⁾ | Pneumonie (diphth.) Enteritis | MS Pasteurellen, B. suispestif. B. pyogenes M B. suispestif., B. enteritidis Kiel, B. ent. Breslau | Pneumonie, eitrige Bronchopneumonie, Diphtheroide Enteritis |
| Hund | Latente Pest Staupe | Bronchopneumonie Enteritis Dermatitis Nervöse Form, Enzephalitis | Rotlaufimpfung MS B. bronchi-sept. allein od. mit Strept. od. Staphyl., B. ent. Gärtner u. Breslau, Pasteurella caniseptica M B. enter. Breslau, Streptokokken B. enter. Schottmüller Eiterkokken Streptokokken | Akute Pest Eitrige event. hämorrhagische Bronchopneumonie Enteritis Cholecystitis Pusteln Eitrige Enzephalitis |
| 3. Bakterien + Virus | | | | |
| Rind | Latente Paratyphose | Darm | Aphthenseuche | akute Enteritis |
| Rind | latent. Infekt. mit Strept. agalact. oder B. pyogenes | Euter | Aphthenseuche | Auslösung der Mastitis |
| Rind | latente Banginfektion | Geschlechtsapparat | Aphthenseuche | Aufflackern der Bruzellose, Abort |
| Rind | Chron. Tbc. | Lunge | Aphthenseuche | Verstärkung der Tbc. |
| Schwein | latente Rotlaufinfektion | | Pestvirus | Aufflackern des Rotlaufs |

| Tierart | Krankheit | Lokalisation der Primärkrankheit | Misch- bzw. Sekundärinfizienten*) | Lokalisation der Mischkrankheit |
|---------------------------------|---|---|--|--|
| 4. Virus + Protozoen | | | | |
| Rind | Bläschenausschlag | Vaginitis vesiculosa, Balanitis | Trichomonas fetus ⁵⁾ | Vaginitis, Endometritis purulenta? Abortus? |
| Schaf | latente Anämie | Blut | Piroplasmen | akute Anämie + Piroplasmose |
| Hund | Rickettsiose | Blut, Serositis, Stomatitis, Hautexanthem | Piroplasmen, Bartonellen, Leishmanien | Mischkrankheit idem idem |
| 5. Protozoen + Virus | | | | |
| Pferd | Überstandene Piroplasmose | Latente Infekt. (Immunitas non sterilisans) | Anämievirus | Anämie + Piroplasmose |
| Pferd | idem. | idem. | Immunsierende Inj. von Pferdesterbevirus | Pferdesterbe + Piroplasmose |
| Hund | idem. | idem. | Rickettsia canis | Rickettsiose + Piroplasmose |
| 6. Bakterien + Bakterien | | | | |
| Rind | Lungentuberkulose | | Paratuberkulöse Enteritis ⁶⁾ | Doppelkrankheit |
| Rind | Durch Diplok. und Streptok. verursachte Pneumonie | | Nekrosebaz. | Nekrotis, Pneumonie |
| Rind | Staphylokokkenmastitis | | Str. agalactiae | G. Galt |
| Rind | Bruzellose | Endometritis, Placentitis Mastitis | Kokken, Pyogenes Str. agalactiae ⁷⁾ B. pyogenes | Purulente Endometritis G. Galt, purulente Mastitis |
| | | Fetus Gastroenteritis | nach der Geburt: Coli, Paratyphus, Kokken, | weiße Ruhr Paratyphose Nabelkrankheiten und Septikämie |
| Rind | Nekrobazillose | Kälber: Diphtherie, Erw.: Panatium | Pasteurellen M Eitererreger M Eitererreger | Septikämie Eitrige Nekrosen Eitrige Nekrosen |

| Tierart | Krankheit | Lokalisation der Primärkrankheit | Misch- bzw. Sekundärinfizienten | Lokalisation der Mischkrankheit |
|----------------------------|--|---|--|--|
| Kalb | Nabelinfektionen | | M Kokken, Tetragenus, B. pyogenes | Eitrige Omphalitis, Leberabszesse, Polyarthrit, Septikämie |
| Rind | Eitrige Pyelonephritis (Corynebacterium renal. bovis) | | M Kokken | Pyelonephritis purulenta |
| Rind | Gasbrand (Rauschbrand, Geburtsrauschbrand, mal. Ödem) Cl. chauvoei, Cl. septicum, Cl. Novyi | Unterhaut, Muskulatur, Perivaginales Gewebe | M Cl. chauvoei + Cl. Novyi, Cl. chauvoei + Cl. septicum, Cl. septicum + Cl. Novyi Anaerobe + Kokken | Gasbrand-Varianten |
| Rind | Pasteurellosen Erw.: Wild- und Rinderseuche Kalb: septik. Kälberpneumonie | krupöse Pneumonie | M Kokken, B. pyogenes | |
| Pferd | Tetanus | Wunden | M Kokken | Eitrige Bronchopneumonie Wundeiterungen |
| Einhufer | Seuchenhafte Lymphgefäßentzündung Cryptococcus farciminosus | | M Streptokokken, Staphylokokken, Nekrosebazillen | Verstärkung der Lymphangitis, Nekrosen |
| Pferd | Lokale Bruzellose | Genickbeule | MS Streptokokken | Eitrige Genickbeule bzw. -fistel |
| Schwein | Bovine Tuberkulose | | Typ. humanus ⁸⁾ Typ. avium | |
| Alle Tierarten | Misch- und Sekundärinfektionen von Wunden | | | Verzögerung der Heilung, Eiterung, Nekrose |
| 7. Leptospiren + Bakterien | | | | |
| Hund | Hundetyphus (Leptospirose) | Stomatitis, Gastroenteritis, Nephritis | Nekrosebaz. | Nekrotisierende Stomatitis |

| Tierart | Krankheit | Lokalisation der Primärkrankheit | Misch- bzw. Sekundärinfizienten | Lokalisation der Mischkrankheit |
|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| 8. Protozoen + Bakterien | | | | |
| Schaf | Latente Theileriose | | Paratyphus (exp.) | Manifeste Theileriose mit Parasiten im Blut |
| Rind | Latente Anaplasmosen | | Pasteurellen | Manifeste Anaplasmosen mit Parasiten im Blut |
| 9. Würmer + Bakterien | | | | |
| Rind | Darmstrongylose | | Paratuberkelbaz. ⁹⁾ | Paratuberkulöse Enteritis |
| Schaf | Leberegelseuche | | Cl. Novyi | Nekrotis. Hepatitis |
| 10. Protozoen + Protozoen | | | | |
| Kalb | Latente Theileriose | | Anaplasma marginale (exp.) | Manifeste Theileriose mit Parasiten im Blut |

Anmerkungen

¹⁾ Ein besonderer Fall von Misch- und Sekundärinfektion ist die Schweineinfluenza in Amerika, eine Bronchopneumonie, verursacht durch ein pneumotropes Virus zusammen mit dem *B. haemophilus influenzae suis*. Das Überstehen der Krankheit bedingt auch Verschwinden des Virus aus dem Tier, nicht aber des Hämophilus, der weiterhin im vorderen Respirationstraktus verbleibt, von wo er mit Spritztröpfchen in andere Tiere gelangen kann. Für die Erhaltung des Virus sorgen Lungenwürmer (*Metastrongylus elongatus*, *M. salmi* und *Choerostrongylus pudendotectus*), welche im kranken Schwein das Virus aufnehmen und mit ihren Eiern und Embryonen (via Darm und Faeces) in die Außenwelt abgeben, wo diese in Regenwürmern eine Entwicklung durchmachen. Indem das Schwein die Regenwürmer frißt, infiziert es sich mit den Strongyliden und mit dem Virus. Dieses letztere kann sich aber anscheinend nur entwickeln und die Krankheit verursachen, wenn das Tier, d. h. der Respirationapparat, durch den Hämophilus (und vielleicht noch durch andere Faktoren) „präpariert“ ist. Man konnte nämlich bei Schweinen, welche virushaltige Würmer aufgenommen hatten, durch intramuskuläre Einspritzung des Hämophilus die Influenza auslösen (Shope). Wer im natürlichen Geschehen der Primär- und wer der Sekundärinfizient ist, das Virus oder der Hämophilus, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

²⁾ Von besonderer Bedeutung sind die Sekundärinfektionen in den Maul- und Klauenseucheläsionen an den Füßen und am Euter des Rindes. Bei den

ersteren können besonders Nekrose- und Pyogenesbazillen (Hunault) schwerste Schäden verursachen. P. Kästli hat beobachtet, daß etwa 17% der Kühe 4—8 Wochen nach dem Ausbruch der Maul- und Klauenseuche Streptokokkenmastitis aufwiesen. Die Zahl der Streptokokkeninfektionen hatte sich in den dem Mastitisbekämpfungsverfahren angeschlossenen Beständen während der Seuche vervierfacht. Es ist nicht bekannt, ob man es hier mit einer örtlichen Resistenzverminderung durch Aphthen in der Zisternenschleimhaut zu tun hat, oder ob — wie Kästli nicht mit Unrecht annimmt — die Milchstauung wesentlich ist, wie sie infolge der Unmöglichkeit vollständigen Ausmelkens zufolge der schmerzhaften Blasen an den Zitzen sich einstellt. Ähnliche Beobachtungen machten Seelemann und Siemonsen.

3) Beispiele von örtlich ziemlich scharf begrenzter Herabsetzung der Infektionsresistenz mit Ansiedelung von Sekundärinfizienten bilden die Effloreszenzen der dermatropen Virusarten. In den Pockenpusteln (genauer -Bläschen), in den Aphthen bei Maul- und Klauenseuche und anscheinend regelmäßig in den Hautbläschen bei Hundestaupe finden sich häufig Eitererreger (bei der letztgenannten Krankheit *Staphylococcus pyogenes*), welche das histologische Bild mitbestimmen. Die Bakterien locken infolge ihrer positiv chemotaktischen Substanzen polymorphkernige Leukozyten an (wodurch die Vesicula zur Pustula wird).

4) Die Sekundärinfizienten bei Virusschweinepest, mit denen am 11. Tag 80—100 % der Schweine bereits infiziert sein können, erscheinen 7—15 Tage nach der experimentellen Infektion. Die Reihenfolge der Häufigkeit der gefundenen Sekundärinfizienten ist: *Suipestifer*, *Pasteurella*, *Coli*, *Corynebacterium pyogenes*, *Erysipelothrix* (Rotlauf), seltener *Pyozyaneus*, Nekrosebazillen, *Staphylokokken*, *Streptokokken*. Diese Mikroorganismen finden sich zum Teil schon normalerweise in Darm, Lunge und Lymphknoten, die Schweinepestbazillen auch in der Gallenblase. Waldmann, David und Schwarz untersuchten (1941) 285 Schweine, welche nach künstlicher Infektion mit dem Pestvirus nach und nach an verschiedenen Tagen getötet wurden. Insgesamt fanden sich 176 Tiere bakteriell infiziert, in den ersten Tagen nur wenige, später eine rasch zunehmende Zahl.

5) Die Frage der Mischinfektion des Virus des Bläschenausschlages beim Rind mit *Trichomonaden* scheint noch nicht gelöst. Sicher kommen sowohl die Viruskrankheit als auch die *Trichomonaden*infektion der Vagina gesondert vor. Die *Trichomonaden* können Endometritis, Plazentitis und Frühabortus erzeugen. Ob das Virus des Bläschenausschlages ähnliche Fähigkeiten hat, ist unsicher. Auch die Rolle der Mischinfektion der beiden ist nicht geklärt. Von manchen wird angenommen, daß das Bläschenvirus eine Sekundärinfektion der Vagina mit *Trichomonaden* begünstigte (Budach).

6) Tuberkulose und Paratuberkulose können beim Rind gleichzeitig vorkommen. Eine nennenswerte gegenseitige Beeinflussung ist unsicher. Der Tuberkelbazillus enthält Substanzen, welche das Wachstum des Paratuberkelbazillus in der Kultur ermöglichen.

7) Bei der Häufigkeit der Bruzellose des Rindes sind Kombinationen mit andern Infektionen nicht verwunderlich. Der Bangbazillus kann entzündliche Veränderungen der Milchdrüse hervorrufen, welche ihrerseits die Ansiedelung von Mastitisstreptokokken begünstigen können, aber nicht müssen (W. Frei, Gill). Von einigen Beobachtern wird die größere

Häufigkeit von Streptokokkenmastitis in bangverseuchten Beständen gemeldet (Simms und Muth). In Brucellosebeständen ist die Ausrottung der Streptokokkenmastitis schwieriger (Roach). In einem 3 Jahre beobachteten Bestand mit Trennung der Bangpositiven und Bangnegativen erkrankten in der zweiten Gruppe nur 2 Kühe an Streptokokken-Euterentzündung, in der ersten Gruppe aber 31 (Simms und Miller). Andere konnten keine disponierende Wirkung der Brucellen für Streptokokken feststellen (White, Rettger und Mc Alpine). Über lokale Brucellose des Pferdes mit Mischinfektion berichten neuerdings Ammann und Heß.

⁸⁾ Mischinfektionen verschiedener Typen des Tuberkelbazillus sind ebenfalls gemeldet. Beim Schwein waren unter 258 Tuberkulosefällen 178 durch bovine, 8 durch bovine mit aviären, 2 durch bovine mit humanen und 4 durch humane Typen verursacht (Topley und Wilson).

⁹⁾ Die durch Leberegel bedingte mechanische und chemische Schädigung der Gallengänge und der Leber begünstigt wahrscheinlich die Entstehung der durch *Clostridium oedematiens* Novy verursachten nekrotisierenden Hepatitis in Australien, Neuseeland und Tasmanien und anderwärts. Nach Ausrottung der Leberegel in Australien und Neuseeland verschwand die Hepatitis.

Wie aus der Zusammenstellung hervorgeht, sind Doppelinfektionen recht häufig. In manchen Fällen ist die Mischkrankheit stärker als die Einzelkrankheit. Auch kann ihr pathologisch-anatomischer Charakter geändert sein (Bronchopneumonie statt Bronchitis, Pusteln statt Bläschen, nekrotisierende bzw. eiternde, bzw. hämorrhagische statt seröse Entzündung). Hingegen können zwei Erreger in einem Gewebe nebeneinander bestehen, ohne daß eine deutliche Verstärkung der Krankheit auftreten müßte. Das ist offenbar dann der Fall, wenn der eine Mikroorganismus sich nur schwach vermehren kann. Sehr häufig läßt sich die Bedeutung der Wirkung eines festgestellten Sekundär- oder Mischinfizienten nicht ermessen, auch wenn an seiner Pathogenität grundsätzlich nicht zu zweifeln ist. Eine Infektion mit zwei Keimarten braucht nicht Verdopplung der Krankheit zu bedeuten. Der Mischinfizient kann sich pathogen nur in bescheidenem Ausmaß, sozusagen als Kommensale (als ein am gleichen Tisch Mitessender) betätigen. Die beiden Mikroorganismenarten können auch zur Konkurrenz um die Nährstoffe gezwungen sein.

Nicht alle beliebigen Mikroorganismen, welche gleichzeitig oder nacheinander in einen Organismus eintreten, ergeben eine Krankheit. Unter den vielen denkbaren Kombinationen kommen nur ganz bestimmte zur pathogenen Auswirkung, andere nicht. Das legt angesichts der häufigen Möglichkeiten des Zusammen treffens den Gedanken gegenseitiger Hemmung — Antibiose — nahe. (Hierüber soll weiter unten berichtet werden.) Die Gleich-

zeitigkeit der Euterinfektion mit *Streptococcus agalactiae* und Kolibazillen ist gewiß viel häufiger als die Mischkrankheit. Dasselbe gilt für Schweinepest und Rotlauf, für Rotlauf und Suipestifer. Die gegenseitige Beeinflussung dieser Erreger *in vitro* und *in vivo* sollte untersucht werden.

Ob eine Sekundärinfektionskrankheit entsteht, hängt offenbar ab von der Natur des Primärfizienten, von der Intensität und Qualität der durch ihn gesetzten örtlichen und allgemeinen Schädigungen, von der Reaktivität (Abwehrfähigkeit) des Gewebes, von der Natur, Zahl und Virulenz des Sekundärfizienten. Die Sekundärinfektion erfolgt meist am Ort der Primärinfektion. Wir wollen diesen Modus *isotope* Sekundärinfektion nennen. Seltener siedelt sich der Zweitinfizient, begünstigt durch die allgemeine Resistenzabnahme, an einer andern Stelle an: *Heterotope* Sekundärinfektion.

Die Pathogenität der bei Misch- und Sekundärinfektionen beteiligten Mikroorganismen

Die Kontrahenten sind entweder beide, d. h. jeder für sich allein pathogen oder nur der eine vermag eine lokale oder allgemeine Krankheit zu erzeugen, während der andere in den Entzündungs- oder Krankheitsprodukten (Exsudat, nekrotische Massen) als Saprophyt lebt. Auf solchem Material können auch mehrere Keimarten gedeihen. Schließlich können beide apathogen sein und nur ihr gleichzeitiges Zusammenwirken erzeugt eine Krankheit.

1. Beide Keimarten sind pathogen. Das ist der gewöhnliche und häufigste Fall. Von den meisten Infizientenpaaren ist jeder Partner für sich imstande, sich im gesunden Gewebe zu vermehren und eine Krankheit zu erzeugen, z. B. Schweinepestvirus und Suipestifer-Bazillen, Brustseuchevirus und Kokken, Kokken und Pyogenesbazillen und viele andere Paare (siehe Tabelle). Da jeder der beiden Beteiligten selbständig krankmachend ist, ist keiner auf den andern angewiesen. Ohne gegenseitige Beeinflussung wird aber die gleichzeitige Anwesenheit im Gewebe grundsätzlich nicht möglich sein (s. u.). Sollte diese eine Benachteiligung sein, so darf sie kein prohibitives Ausmaß erreichen. In diese Gruppe gehören auch die im vorigen Abschnitt genannten Provokationen latenter Infektionserreger durch Sekundärfizienten.

2. Eine Keimart ist pathogen, die andere apathogen. Die bakteriellen Begleiter des Virus der Schweineinfluenza

und der Ferkelgrippe, der *Haemophilus influenzae suis*, ist apathogen (Shope, Waldmann u. a.), ebenso sind die Misch- bzw. Sekundärinfizienten des Virus der seuchenhaften Bronchitis des Pferdes (Skalma), Bakterien und Streptokokken (Waldmann und Köbe, Beller und Traub), der seuchenhaften Bronchitis des Rindes, Streptokokken, Staphylokokken oder Pasteurellen (Waldmann und Köbe) allein nicht krankmachend. Da die reine Virusinfektion nur eine leichte Bronchitis, die Mischinfektion aber eine ernste Bronchopneumonie verursacht, haben wir hier eine gegenseitige Verstärkung, Potenzierung (und nicht eine bloße Addition) der Wirkungen vor uns, welche an die Potenzierung von Giften und Arzneimitteln erinnert. Der Chemismus der Mischkrankheit ist aber noch undurchsichtiger und wohl komplizierter, da nicht nur Gifte, sondern lebende Parasitenzellen im Spiel sind.

Mit einer gewissen Berechtigung kann man den Tetanusbazillus, besser die Tetanussporen, wenigstens zu den wenig oder nicht infektiösen (wenn auch nicht zu den apathogenen) Keimarten rechnen, insofern sie nur in einem geschädigten Gewebe, nur unter gewissen Bedingungen und in praxi wohl immer in Gesellschaft von Kokken und anderen Mikroorganismen ins Gewebe gelangen. Gewaschene Tetanussporen sind sehr wenig infektiös und siedeln sich nur in toten Gewebsbestandteilen oder in Gesellschaft mit Kokken an, also unter Bedingungen, wo der Sauerstoff für diese obligaten Anaerobier nicht zur Wirkung gelangen kann (s. u.).

Hier sind auch die Mitwirkungen von Fäulnisbakterien, also nichtinfektiösen und apathogenen Saprophyten bei einigen Krankheitsprozessen zu erwähnen. Sie können sich etwa in den durch Nekrosebazillen getöteten Geweben (nekrotisierende Pneumonie des Pferdes, Panaritium des Rindes, Kälberdiphtherie) oder in Eihautresten ansiedeln. Durch ihre proteolytischen Enzyme bringen sie das Gewebe zur Erweichung und Auflösung, zur stinkenden Fäulnis, und können so die zur Entwicklung von pathogenen Mikroorganismen notwendigen essentiellen und anderen Aminosäuren und sonstige nützliche Nährstoffe erzeugen. Während in den bazillären Nekroseherden der Saprophyt der Sekundärinfizient ist, kann er in zurückgehaltenen Nachgeburtsresten und in abgestorbenen Föten als Primärinfizient auftreten, der für pathogene Sekundärinfizienten den Boden vorbereitet. Neben dieser direkten Begünstigung pathogener Sekundärinfizienten gibt es noch eine indirekte, bestehend in der Schädigung der Ab-

wehr des Gewebes durch Fäulnisgifte, z. B. Amine, wie sie schon 1916 von W. Pfenninger mit Pentamethyldiamin (Kadaverin), Äthylamin und Skatol bei Infektionen von weißen Mäusen mit Rotlauf nachgewiesen wurde¹⁾. Bei kürzlich in unserem Institut durchgeführten Versuchen an Mäusen erwies sich die subkutane Injektion von Aminosäuregemischen als nachteilig gegenüber der Infektion mit Rotlaufbazillen. Ein Gemisch von pathogenen Keimen und fauligem Gewebe ist pathogener als rein gezüchtete Mikroorganismen. Von 100 Versuchsschafen, die mit unmittelbar nach dem Tod von Bradsotschafen entnommenem Material geimpft wurden, starben 14, während sämtliche mit Material von faulen Bradsotkadavern infizierten Schafe an Bradsot eingingen (Mießner und Schoop). Die Zersetzungsmasse begünstigt die Proliferation der Bakterien einmal durch ihren Gehalt an kleinmolekularen Stickstoffverbindungen und zum anderen an reduzierenden Substanzen, welche das Angehen der anaeroben Bradsotbazillen begünstigen.

Der Tod bei jauchiger Endometritis und Mastitis kann möglicherweise in gewissen Fällen durch wenig oder gar nicht pathogene Mikroorganismen (Saprophyten) verursacht werden durch Resorption einer großen Menge der von ihnen auf dem toten Organismusmaterial (Nachgeburtsreste, Nekroseherde) erzeugten Eiweißabbauprodukten.

3. Beide Keimarten sind allein apathogen, und erst ihre gleichzeitige Wirkung führt zur Krankheit. Die Ansiedelung wird ermöglicht entweder indem beim primären Zerfall von Mikroorganismen der einen oder beiden Arten gewebsschädigende Substanzen („Aggressine“) frei werden oder indem solche Substanzen ihre Wirkungen auf das Gewebe potenzieren oder schließlich indem die eine Art für die andere essentielle Wuchssubstanzen produziert. Auf diese Weise entsteht die Plaut-Vincentische Angina des Menschen durch den Mikroorganismenkomplex *Fusobacterium Plaut-Vincenti* mit einer Spirochäte.

Zum Schluß sei aber erinnert an die Bildung von antibiotischen Substanzen (außer Penicillin, Streptomycin u. ä.) durch eine ganze Reihe von Mikroorganismen (vgl. Waksman), welche die Ansiedelung von pathogenen Keimen erschweren oder verunmöglichen. Das Ausmaß der Bedeutung solcher Substanzen bei Mischinfektionen unter natürlichen Verhältnissen ist nicht bekannt.

¹⁾ Die genannten Substanzen, ferner Indol und Skatol hemmen die Phagozytose, Kadaverin noch in einer Verdünnung 1:150 000 (Pfenninger).

Gesetzmäßigkeiten von Erregerkombinationen

Die Kombination des Primär- mit dem Sekundärinfizienten oder von zwei Erregern bei einer Mischinfektion und der darauf folgenden Krankheiten zeigt entweder eine bestimmte Gesetzmäßigkeit oder Konstanz, oder sie ist mehr oder weniger zufällig und variabel. Im ersten Falle, Komplexinfektion (ätiologische Assoziation, Doerr) arbeitet in einem bestimmten Organ oder Organsystem nur mit einem bestimmten Primärinfizienten immer derselbe Sekundärinfizient zusammen, der die Intensität und Qualität der reinen Primärkrankheit ändert und eine charakteristische Mischkrankheit erzeugt. Das trifft zu bei den pneumotropen Viren, welche die Grippe des Menschen und ähnliche Krankheiten, insbesondere des Schweines, des Pferdes und Rindes erzeugen. Die an sich verhältnismäßig harmlose, durch das reine Virus bedingte mukös-exsudative Bronchitis bei Schweineinfluenza und Ferkelgrippe (Waldmann) wird durch das Hinzutreten des für sich allein apathogenen (Shope) *B. haemophilus influenzae suis* zur schweren Bronchopneumonie. Die Sekundärinfizienten der Ferkelgrippe sind an ein gewisses Lebensalter gebunden, indem bis zum Alter von 8 Wochen der *Haemophilus suis*, von der 12. Lebenswoche an aber Pasteurellen und noch später Kokken als Sekundärinfizienten möglich sind (Köbe). Das menschliche Influenzavirus ergibt bei experimenteller Einbringung in die Nase nur eine sogenannte Erkältungskrankheit (common cold). Die Mischinfektion mit Influenzabazillen, *Micrococcus catarrhalis*, Streptokokken, Pneumokokken scheint für die ernsthafte typische Influenza erforderlich zu sein. Hier, wie bei den analogen Krankheiten des Pferdes und Rindes, ist die Assoziation des Virus nicht nur mit einer, sondern mit mehreren Bakterienarten möglich. Das Skalmavirus erzeugt beim Pferd Bronchitis, mit Bakterien oder Streptokokken zusammen Bronchopneumonie (Brüsseler Krankheit, Waldmann und Köbe, Beller und Traub). Die Streptokokken allein sind apathogen. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der seuchenhaften Bronchitis des Rindes, wo sich das Virus mit Streptokokken, Mikrokokken oder Pasteurellen kombinieren kann, welche an sich nicht pathogen sind (Waldmann und Köbe).

Epizootologisch ist wichtig, daß bei den Respirationskrankheiten von Schwein, Pferd und Rind wohl fast immer beide Erreger, Virus plus Bakterien, gleichzeitig übertragen werden, was unter natürlichen Verhältnissen auch zutrifft (Spritztröpfchen).

Dazu kommt die Ubiquität gewisser Keime (Streptokokken, Staphylokokken) und ihre häufige Anwesenheit im Nasen-Rachenraum gesunder Tiere.

Weitere Komplexinfektionen sind die Kombinationen des Schweinepestvirus mit *Suipestifer*, etwas seltener mit Pasteurellen, beim Blackhead der Puten von *Histomonas meleagridis* + *Heterakis gallinae*, bei einem gewissen Typ von *Coryza* des Geflügels von *Haemophilus gallinarum* + einem Kokkobazillus, bei der infektiösen Myxomatosis des Kaninchens von Fibromvirus + Berry-Dedrick Factor.

Von den streng obligaten Erregerassoziationen (z. B. Schweineinfluenza und Ferkelgrippe mit *Hämophilus*), über die Misch- und Sekundärinfektionen des Bronchitisvirus bei Pferd und Rind mit Streptokokken oder Pasteurellen und des Schweinepestvirus mit *Suipestifer*, Pasteurellen und allenfalls anderen kommen wir zu den rein zufälligen Keimkombinationen wie etwa Tetanus- oder Gasbrandsporen mit Strepto- oder Staphylokokken oder mehrerer Gasbrandkeime miteinander (z. B. Welch-Fränkel mit Novy oder malignen Ödembazillen oder von diesen mit Rauschbrand).

Die Ursachen der strengen Komplexinfektionen sind im einzelnen unbekannt. Sie müssen in ganz bestimmten, geradezu spezifischen biochemischen Bedürfnissen und Lebensbedingungen der beiden Beteiligten gesucht werden. Die Bedeutung der aeroben Mischinfizienten bei Tetanus und Gasbrand beruht auf ihrer Fähigkeit, reduzierende Substanzen zu bilden und damit das Oxydoreduktionspotential nach der für das Angehen der obligaten Anaeroben günstigen Seite zu verschieben (s. u.).

Reihenfolge des Eintrittes der Infektionserreger und ihrer Wirkungen

Mit Bezug auf das Eindringen der Infektionserreger und das Erscheinen ihrer pathogenen Auswirkungen im Organismus gibt es folgende Möglichkeiten:

1. Die Sekundärinfizienten sind beim Eintritt des Primärinfizienten schon im Körper, aber die Sekundärkrankheit erscheint erst nach Beginn der Primärkrankheit. Beispiele: *Suipestifer*bazillen, Bipolare, Koli- und *Pyogenes*bazillen, Kokken sind häufige Bewohner des Schweinedarmes, die aber erst nach der durch das Pestvirus gesetzten Schädigung zur Wirkung gelangen. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Ferkelgrippevirus und dem *B. haemophilus influenzae suis*.

2. Die Sekundärinfizienten gelangen gleichzeitig mit dem

Primärinfizienten in den Organismus. Die Sekundärkrankheit erscheint aber später als die Primärkrankheit. Beispiel: Tetanussporen und Kokken, wobei zuerst die Kokken eine kleine Lokalkrankheit erzeugen, worauf erst die Tetanuskeime sich vermehren können.

3. Die Sekundärinfizienten treten nach den Primärinfizienten in das Gewebe ein, und ihre Wirkungen folgen denen der Primärinfizienten. Beispiele: Infektion der Maul- und Klauenseucheblasen oder der Pocken- und Staupeeruptionen mit Kokken u. a., der Brustseucheherde mit Streptokokken, der durch den Nekrosebazillus erzeugten Nekroseherde mit verschiedenen Mikroorganismen.

4. Die Sekundärinfektion, genauer: die sekundäre Infektionskrankheit erzeugt ein Rezidiv einer latent vorhandenen, aber ausgeheilten früheren Infektionskrankheit (bei Immunitas non sterilisans), wobei die Erreger im Organismus meist verborgen persistieren: die nach Überstehen der Piroplasmose im Organismus verbliebenen Parasiten können durch eine später erfolgende Infektion mit Pferdesterbe aktiviert werden, d. h. zur Vermehrung gelangen, so daß das Tier an der Doppelkrankheit zugrunde geht (s. u.). Hier hat der Sekundärinfizient ein Rezidiv der Primärkrankheit erzeugt. Latente Salmonellose der Kälber (Paratyphose) in Südafrika und Südamerika kann durch eine Anaplasmoseninfektion manifest gemacht werden (Curasson). Nach abgelaufenem Typhus des Menschen in der Gallenblase sitzende Typhusbazillen können durch eine Paratyphusinfektion aktiviert werden.

Wie Sekundärinfektionen wirken auch aktive Immunisierungen. Ruhende Piroplasmose des Pferdes kann durch Injektion von Serum plus Pferdesterbevirus, latente Piroplasmose, Anaplasmosen und Herzwasser des Rindes durch Rinderpest-Vakzination, subklinische Lungenseuche oder Salmonellose des Rindes durch Vakzination gegen Maul- und Klauenseuche oder Pocken, akute Schweinepest durch Rotlaufimpfung aktiviert werden. Eine stumme Geflügelcholera kann durch Pockenimpfung oder Tuberkulinisierung zur Erscheinung gebracht werden.

Die Bedingungen der Sekundärinfektion. Die durch den Primärinfizienten im Organismus gesetzten Veränderungen

1. Allgemeinwirkungen des Primärinfizienten

Eine (durch einen präsumptiven Primärinfizienten erzeugte) Infektionskrankheit ist gekennzeichnet durch Fieber, gesteigerten Eiweißzerfall, sowie Verschiebungen im Tonus des vegetativen Nervensystems, und zwar bei akuten Krankheiten im allgemeinen

im Sinne zunächst einer Hypersympathikotonie mit nachherigem Umschlag in das Gegenteil, parasympathische Hypertonie mit ihren sämtlichen Auswirkungen auf den gesamten Organismus, darunter auch auf die Hormondrüsen. Der Sauerstoffverbrauch ist gesteigert. Das Blut zeigt morphologische und chemische Änderungen, welche teilweise im Zusammenhang mit dem Eiweißzerfall (Erhöhung des Rest-N) zum andern Teil im sympathikotonischen bzw. parasympathikotonischen Blutbild bestehen. Alle diese Veränderungen können einen größeren oder geringeren, günstigen oder ungünstigen Einfluß auf die Ansiedelung und Vermehrung eines Sekundärinfizienten haben. Dem Fieber wird im allgemeinen eine schädigende Wirkung auf die Mikroorganismen (also sowohl auf den Primär- als auch auf den Sekundärinfizienten), zugeschrieben. Hievon wird bei der Behandlung der Lues durch Malaria praktisch Gebrauch gemacht. Hingegen kommen hier wohl sicher noch andere Faktoren in Frage, z. B. die Wirkung der Eiweißzerfallsprodukte, Anregung der Antikörperproduktion direkt oder durch Vermittlung des vegetativen Nervensystems, überhaupt Anregung oder Aktivierung des Mesenchyms.

Die Bedeutung der Gleichgewichtsschwankungen des vegetativen Nervensystems ist noch nicht ganz klar. Sie ist möglicherweise eine vom Organismus gewollte Reaktion und alsdann als Abwehrunternehmung zu taxieren. In gewissen Fällen aber kann sie auch nur ein passiv erlittener Schicksalsschlag sein. Die zu Anfang einer akuten Infektionskrankheit gewöhnlich bestehende sympathische Hypertonie kann eine allgemeine Intensivierung des Stoffwechsels im Sinne eines gesteigerten Abbaus der zugrunde gegangenen Gewebsbestandteile und der Reserven, sowie Bereitstellung gewisser Eiweißabbauprodukte zur Synthese von Antikörpern bezwecken. Sicher hat auch die Anregung gewisser Hormondrüsen (z. B. der Nebennieren) etwas zu sagen. Eine Teilfolge der sympathischen Hypertonie ist das Hochtreiben der Temperatur. Die Wirkung der Eiweißzerfallsprodukte auf Sekundär- (und Primär-) Erreger ist nicht bekannt. Zum Teil mögen sie den Mikroorganismen als Nahrung dienen. Eine parasympathische Hypertonie stellt sich gewöhnlich automatisch nach einer Sympathikushypertonie ein. Ein Übertonus des parasympathischen Systems bedeutet im allgemeinen Restitution, bei der Krankheit also Ersatz des Zugrundegegangenen, vielleicht auch Maximum der Antikörperbildung. Es ist nicht bekannt, in welcher Phase, der sympathikotonischen oder parasympathikotonischen, sich ein

Sekundärinfizient am besten festsetzen kann. Durch sympathomimetische Gifte (Ephetonin) kann die Widerstandsfähigkeit von Meerschweinchen gegenüber dem Bazillus des malignen Ödems (aber nicht mit derselben Regelmäßigkeit bei Mäusen gegenüber andern Erregern, Stünzi) herabgesetzt, durch das parasymphatomimetische Azetylcholin aber gesteigert werden (W. Frei und E. Heß, E. Heß). Demnach wäre bei gewissen Tieren und bestimmten Infektionserregern für das Haften des Sekundärinfizienten die Sympathikushypertonie, wie sie von Anfang bis auf die Höhe der Infektionskrankheit besteht, günstig, während nach dem Umschlag in die parasymphatische Hypertonie, also nach dem Überschreiten des Krankheitsgipfels und während der Rekonvaleszenz eine Sekundärinfektion weniger wahrscheinlich wäre. Hingegen sind die Bedingungen wahrscheinlich nicht so einfach. Sicher wird auch die Amplitude des sympathikotonischen bzw. parasymphatikotonischen Ausschlages durch Bakteriengifte oder Medikamente, abgesehen von andern Faktoren (Art, Individualität und momentanem Zustand des Tieres, Art und Virulenz der Erreger) von Wichtigkeit sein, nicht zu vergessen Ernährungs- und Haltungsbedingungen, sowie therapeutische Maßnahmen:

Die Folgen des gesteigerten Eiweißzerfalls sind wohl nicht einheitlich. Es ist nicht sicher, ob wir hier eine Zweckmäßigkeitsreaktion des Organismus oder einen schicksalhaften Unfall oder bald das eine, bald das andere oder eine Kombination beider vor uns haben. Der Eiweißzerfall kann durch die Temperaturerhöhung an sich, aber auch durch die Wirkung der Bakteriengifte auf die proteolytischen Gewebsenzyme, sowie durch Einwirkung des vegetativen Nervensystems (Sympathikus) bedingt sein. Vielleicht ist er z. T. eine Vorarbeit für die Antikörperbildung, also für die Synthese von gewissen Globulinen. Es ist noch zu untersuchen, ob mehr Bluteiweiß oder mehr Gewebe-eiweiß (abgesehen von den durch die Krankheit getöteten Zellen) zerfällt, und wie sich die Antikörperbildungsstätten, nämlich das Retikuloendotheliale System und die Lymphknoten, ferner die Leber als Hauptlieferant des Bluteiweißes beim allgemeinen Eiweißabbau im infizierten Organismus verhalten. Einige Vorversuche haben gezeigt, daß die Einspritzung verhältnismäßig großer Mengen von Aminosäuren und Aminosäuregemischen bei infizierten Mäusen den Krankheitsverlauf verschlimmern, den Eintritt des Todes beschleunigen und die Mortalität erhöhen kann. Demnach könnte der über ein gewisses Maß hinaus gesteigerte Eiweißzerfall das Angehen einer Sekundärinfektion begünstigen.

Zum gesteigerten Stoffzerfall kommt die zufolge Sympathikushypertonie auftretende Hemmung der motorischen und sekretorischen Tätigkeit des Verdauungsapparates, das Fehlen des Appetites und damit die mangelhafte Versorgung des Organismus mit Eiweiß. Zu dieser insuffizienten Eiweißzufuhr und dem Mehrabbau von Eiweiß gesellen sich allfällige Eiweißverluste durch Exsudate, besonders von solchen, die den Organismus verlassen (Durchfall bei Enteritis, Ausfluß bei Endometritis, hochgradige Albuminurie bei Nephritis, Lungenauswurf, Mastitis). Aber auch Ergüsse in Körperhöhlen (Peritonitis, Pleuritis) entziehen dem Blut funktionelles Eiweiß, und es kann zur Hypoproteinämie kommen. Alle diese Faktoren zusammen mit der spezifischen Antikörperbildung gegen den Primärintizienten können eine Sekundärinfektion begünstigen. Allerdings muß hier die unspezifische Aktivierung des Mesenchyms durch das parenteral den maßgebenden Geweben zugeführte körperfremde und körpereigene Eiweiß als Gegenaktion ins Auge gefaßt werden. Welcher von den beiden Prozessen, der den Organismus schädigende oder der für ihn nützliche, überwiegt, ist wohl von Fall zu Fall verschieden. Bei akuten Infektionskrankheiten hat man einen großen Verbrauch an Vitaminen, besonders an C, beobachtet, welcher sich beispielsweise in einer Abnahme des morphologisch nachweisbaren C-Gehaltes der Nebenniere kundgibt. Es ist anzunehmen, daß nach einer Erschöpfung der C-Reserven die Bedingungen für den Primär- wie für einen allfälligen Sekundärintizienten günstiger sein werden.

Ob die Azidose, d. h. die Herabsetzung der Alkalireserven, verbunden mit allfälliger Erniedrigung der pH-Zahl, für den Krankheitsverlauf oder für das Haften eines Sekundärintizienten günstig oder ungünstig ist, kann noch nicht genau gesagt werden.

Bei akuten, heftigen und bei chronischen Infektionskrankheiten werden nicht nur die Reserven an Vitaminen, sondern auch an Kohlehydraten, an Fetten und an Eiweißkörpern aufgebraucht. Nach Überschreitung bzw. Unterschreitung einer gewissen Grenze muß das für den Patienten ungünstig und für die Ansiedelung eines Sekundärintizienten günstig sein.

Bei manchen Krankheiten, insbesondere bei solchen des Darmtraktes, ändert sich die Flora des Darminhaltes. Es kann zu einer Abnahme der nützlichen und zu einer Zunahme schädlicher Bakterienarten kommen. Das ist von Bedeutung insbesondere für diejenigen Pflanzenfresser, welche auf die Symbiose mit der intestinalen Flora angewiesen sind, weil Bestandteile derselben Vita-

mine des B-Komplexes bilden und durch bestimmte Enzyme die Zelluloseverdauung ermöglichen.

Das gilt insbesondere für die Vormägen der Wiederkäuer, für den Magen des Pferdes und wahrscheinlich anderer Tiergruppen, z. B. der Nager, für den Blind- und Dickdarm der Omnivoren. Ein in einen solchen Darmtraktus eintretenden Sekundärinfizienten erwarten hier vielleicht günstige, vielleicht auch ungünstige Bedingungen, das letztere, insofern er Bestandteile des B-Komplexes als Wuchsstoffe und Abbauprodukte der Zellulose als Nährstoffe benutzen will. Für den Organismus im ganzen ist der Verlust der von seinen Symbionten produzierten Substanzen ungünstig mit Hinsicht auf seine Widerstandsfähigkeit, günstig für einen allfälligen im Darm oder durch eine andere Eintrittspforte kommenden Sekundärinfizienten.

Jede Infektion von einer gewissen Intensität wird einen Einfluß haben auf das retikuloendotheliale System, das ja eine der wichtigsten Abwehrvorrichtungen ist. Über die Veränderungen desselben durch eine Primärinfektion im Sinne einer Erhöhung oder Herabsetzung der Leistungen punkto Phagozytose und Antikörperbildung läßt sich höchstens aussagen, daß wohl meistens eine Anregung stattfindet. Hingegen sind bei schweren Infektionskrankheiten wohl auch „Überanstrengungen“ und Leistungsverminderung, vielleicht sogar vollständige Lähmung möglich. Die Blockade, d. h. die Beladung der Zellen des RES mit phagozytiertem Material braucht — nach Experimenten mit Karmin oder Tusche — auch bei hochgradiger Anfüllung der Zellen keine Verminderung der Phagozytosefähigkeit zu bedeuten. Sogar das Gegenteil, also eine Leistungssteigerung, ist beobachtet worden (Stünzi u. a.). Demnach könnte man aus einer ausgiebigen Phagozytose von Primärinfizienten und Anreicherung derselben in den Zellen des RES keineswegs den Schluß auf eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit gegenüber einem später hinzukommenden Krankheitserreger ziehen.

Zu den Allgemeinwirkungen eines Primärinfizienten kann auch die Infiltration des gesamten Organismus durch Giftsubstanzen gerechnet werden, welche gewisse Abwehreinrichtungen derart schädigen können, daß ein Sekundär- (oder Misch-) Infizient günstigere Ansiedelungsbedingungen vorfindet. So unterdrücken gewisse Endotoxine die Diapedese von polymorphkernigen Leukozyten. In einem mit Endotoxinen von Koli- oder Typhusbazillen oder andern Mikroorganismen vorbehandelten Meerschweinchen findet an den Einspritzungsstellen

von lebenden oder toten Bakterien oder auch von Stärke oder von Bakterienpolysacchariden, von Bakterien- oder Gewebseiweiß oder anderer Reizsubstanzen keine Ansammlung von Polynukleären statt, wie sie bei einem normalen, nicht durch Endotoxine vergifteten Tier sich einstellt. Die Emigration der Polynukleären wird also gehemmt, obschon die Leukozyten im Glas in einer Endotoxinlösung sich vollständig beweglich und gegenüber Stärkekörnern und Bakterien als phagozytiertüchtig erweisen (Delaunay). An der Injektionsstelle der entzündungserregenden Substanz (Bakterien, Stärke usw.) entsteht das gewohnte Entzündungsödem. Die Permeabilität der Kapillarwand ist — wenigstens für Plasmaeiweiß — nicht erniedrigt, sondern nur für die weißen Blutzellen.

Hiermit in Übereinstimmung ist eine Beobachtung der Klinik, wonach ein Fixationsabszeß bei einem schwer Typhuskranken sich nur mangelhaft entwickelt, eben weil die den Patienten infiltrierenden Typhusendotoxine die Auswanderung der Leukozyten in die Abszeßstelle erschweren oder verhindern, und zwar durch Einwirkung auf die Kapillarwand (Boivin und Delaunay).

Infektionen mit endotoxinbildenden Bakterien (Salmonella-Typhus-Koligruppe) müßten somit durch Unterdrückung oder Hemmung der Leukozytenauswanderung (oder andere Gründe, Schädigung des RES) für Sekundärinfektionen irgendwelcher Art disponieren, wenn sie nicht infektiionsfeindliche andere Kräfte mobilisieren, welche der Infektionsbegünstigung entgegenwirken. In ganz kleinen Dosen erzeugen auch diese Endotoxine lokale Polynukleose.

Nun sind die Bakterien der Paratyphus-Typhus-Koligruppe viel häufiger Sekundär- als Primärinfizienten. Das ist wohl darauf zurückzuführen, daß bei den Paratyphosen (Salmonellosen) der Haustiere vielleicht weniger Endotoxine in den allgemeinen Kreislauf übergehen als bei den Versuchstieren, an denen die oben genannten Experimente durchgeführt wurden.

Ob die nachfolgend beschriebenen „Sensibilisierungen“, (nicht im Sinne der Allergie), ausschließlich auf Hemmung der Leukozytendiapedese beruhen, ist fraglich. Sicher werden Endo- (und Exo-) Toxine außer Kapillarentothelien noch andere Zellen in negativem Sinne beeinflussen, insbesondere die Abwehrorgane RES, Lymphknoten, Knochenmark, Leber. Eine Sekundärinfektion trifft einen bereits alterierten, in manchen Geweben mehr oder weniger geschädigten Organismus. Analoge Ereignisse sind Infektionen von irgendwie durch chemische,

thermische, aktinische oder traumatische Noxen getroffenen Geweben. Schließlich entspricht sogar ein bei einer Infektionskrankheit eintretender Bakterienschub (desselben Krankheitserregers) am 2., 3. oder an einem späteren Tag der Infektionskrankheit (aber vor der Allergisierung) eigentlich einer Sekundärinfektion.

Bei Tieren, die eine subletale Dosis eines Endotoxins erhalten haben, ist die Dosis letalis minima irgendeiner innerhalb einer gewissen Zeit eingespritzten Bakterienart 100—1000mal kleiner als bei unvorbehandelten Tieren. Diese sensibilisierende Wirkung ist nicht spezifisch. Eine mit 0,02 mg Endotoxin von *Salmonella typhi murium* oder *Coli* behandelte Maus ist hochempfindlich gegenüber Infektion nicht nur mit Mäusetyphus sondern auch mit Typhus, Pneumokokken, Streptokokken oder Milzbrand (Boivin und Delaunay).

Wenn man Meerschweinchen gewaschene Milzbrandsporen i. p. und 3 Tage später Kulturfiltrat von Milzbrand-, Mycoides-, Dysenteriebazillen oder *Staphylococcus aureus* wiederum i. p. einspritzt, so sterben die Tiere am 5.—15. Tag. Hier hat die sekundäre Gifteinspritzung die latente Infektion mit Milzbrandsporen aktiviert (Teale). Ein gewisser Stamm von Leprabazillen ist u. U. bei einmaliger Einspritzung für Affen nicht pathogen, wohl aber nach wiederholten Injektionen, oder wenn man einige Tage vorher das Tier mit toten Bakterien empfindlich gemacht hat (Duval). Ähnlicherweise kann man menschliche Tuberkelbazillen für Kaninchen pathogener machen, indem man die Tiere durch eine vorausgegangene Einspritzung toter Tuberkelbazillen sensibilisiert (Teale und Embleton, Austrian). Wenn man einem Meerschweinchen i. p. eine abgetötete Agarkultur von Mycoides und 7—10 Tage später eine lebende Kultur desselben Bazillus i. p. einspritzt, so stirbt das Tier in etwa 3 Tagen an einer milzbrandähnlichen Septikämie, während man einem nicht vorbehandelten Tier ohne Gefahr 2 lebende Agarkulturen injizieren kann (Teale und Embleton). Meerschweinchen, denen ein Gemisch von 1 ccm Rinderblut mit Rauschbrand- oder Pararauschbrandbazillen eingespritzt wird, sterben früher als die Kontrolltiere, die nur die Bakterien erhielten. Erfolgt die Infektion aber nicht simultan, sondern längere Zeit nach der Bluteinspritzung (also nach dem Umschlagen der negativen in die positive Phase), so zeigen die Tiere eine erhöhte Widerstandsfähigkeit (W. Frei).

Andererseits ist bekannt, daß man durch Einspritzung kleiner Eiweißmengen, wie man sagt, durch Aktivierung des Mesenchyms, die Widerstandsfähigkeit bzw. Abwehrfähigkeit gegen eine bestehende Infektion erhöhen kann. Darin liegt die Bedeutung der eine Zeitlang sehr beliebten Proteinkörpertherapie. Die nützliche oder schädliche Wirkung einer während oder vor einer Infektion erfolgenden parenteralen Eiweißzufuhr ist wahrscheinlich von der Art und der Menge dieses Eiweißes, aber auch von der Art, der

Konstitution und dem momentanen Zustand des behandelten Tieres abhängig.

Ähnliche Verhältnisse haben wir bei der Sekundärinfektion. Die Primärinfektion entspricht der Einverleibung von tierischem Eiweiß oder von Bakterien-substanzen. Wenn wir auch hier das Umschlagen der negativen Phase in eine positive Phase annehmen, so wäre der Boden für einen Sekundärinfizienten nur für eine gewisse, mit wachsender Menge der durch den Primärinfizienten gelieferten Eiweißkörper und anderer Mikroorganismen-substanzen länger werdenden Zeit günstig. Ein später eintretender Sekundärinfizient würde in die positive Phase geraten und allenfalls nicht mehr angehen können. Die negative Phase dauert vermutlich so lange die Primärkrankheit ansteigt oder auf der Höhe bleibt.

Nicht jeder Infektionserreger liefert als Primärinfizient die zur Entstehung einer im beschriebenen Sinne negativen Phase notwendige Menge und Art von Eiweißkörpern oder analog wirkenden anderen Substanzen. Da die Schädigung durch parenteral einverleibtes Eiweiß wohl nicht durch dieses, sondern durch gewisse Abbauprodukte — Polypeptide, Aminosäuren Amine — verursacht wird, werden auch nicht alle Eiweißkörper eine negative Phase, d. h. eine Resistenzherabsetzung erzeugen können. Die Toxizität der proteinogenen Amine, d. h. ihre nachteilige Wirkung auf die Infektionsresistenz, ist sehr verschieden und im einzelnen noch sehr wenig untersucht. Auf die resistenzschädigende Wirkung der Injektion von Aminosäuregemischen wurde bereits hingewiesen. Die Bildung von Antikörpern, vielleicht auch von Phagozyten, sowie die Phagozytose (Pfenninger) können durch gewisse Amine geschädigt werden.

2. Örtliche Wirkungen des Primärinfizienten

a) Sekundärinfektion im Entzündungsgebiet

Der Sekundärinfizient trifft sehr häufig auf ein durch einen Primärinfizienten verändertes, entzündetes Gewebe. Seine Vermehrungsbedingungen sind hier andere als in einem normalen Gewebe. Seine pathogenen Auswirkungen erstrecken sich auf ein bereits erkranktes Gebiet.

Die Sekundärinfizienten betreten das Entzündungsgebiet entweder von außen (Haut, Konjunktiva), von einem Körperhohlraum aus, (in den sie nach der Primärinfektion gelangt oder in dem sie schon seßhaft waren), oder sie werden mit dem Blut in das erkrankte Gewebe getragen und gehen hier durch die Kapillärwände nach außen.

In einem Entzündungsgebiet sind die primären allgemeinen unspezifischen Schutzrichtungen oft defekt oder gar nicht mehr vorhanden, nämlich auf der Haut die Epidermis mit Hornschicht und Fettüberzug bzw. Fettimprägnation, mit ihren Säuren aus den Talg- und Schweißdrüsen. Auf den Schleimhäuten des Verdauungs-, Atmungs-, Harn- und Geschlechtsapparates können Epithel und Schleimbelag fehlen und durch Exsudat ersetzt sein, oder aber die Schleimschicht ist besonders üppig und schützt die Schleimhaut vor dem Eindringen der Sekundär- (und Primär-) Infizienten, schützt aber auch die Bakterien vor Leukozyten und Antikörpern. Im Magen kann die Hypazidität, in der Nasen- und Mundhöhle, im Dickdarm, in der Vagina und in der Euterzisterne kann das Fehlen einer normalen Mikroorganismenflora das Festsetzen von Sekundärinfizienten erleichtern. Der mangelhafte Transport der Ingesta bei Erkrankung des Magen-Darmtraktes kann an sich harmlose Gärungs- und Fäulniskeime zur übermäßigen Wucherung und zur Entstehung von giftigen und die Abwehr schädigenden Zersetzungsprodukten veranlassen. Experimentell ist festgestellt worden, daß Opium das Angehen von peroral verabreichten pathogenen Keimen ermöglicht. Andererseits kann die Ansiedelung von Sekundärinfizienten durch ausgiebige Leukozytose oder dicken Schleimbelag erschwert sein.

Die Vermehrungsbedingungen für einen Sekundärinfizienten in einem Entzündungsgebiet sollen im einzelnen analysiert werden.

Die Hyperämie gilt allgemein als ein für das Gewebe günstiger Zustand infolge gesteigerten Herantransportes von Nährstoffen und vermehrter Abfuhr von Stoffwechselprodukten. Von dieser Begünstigung profitieren aber auch die Mikroorganismen. Obligate Aerobier zehren von dem Blutsauerstoff, während obligate Anaerobier durch denselben geschädigt werden. In einem lebhaft durchbluteten Entzündungsherd werden diese letzteren sich also kaum ansiedeln können. Sobald aber der Blutstrom durch Kompression der Gefäße durch das Exsudat oder durch Thrombosen verlangsamt oder zum vollständigen Stillstand gelangt ist, sind die Lebensbedingungen für das Gewebe wesentlich verschlechtert, für fakultativ oder obligat anaerobe Keime aber verbessert. Insbesondere fehlt jetzt auch die Zufuhr von Antikörpern zum Erkrankungsherd.

Die Reizbarkeit der Vasokonstriktoren- und Dilatatorennerven, sowie der Gefäßwandmuskulatur kann verändert, erhöht oder herabgesetzt sein, so daß die für die adäquate Blutversorgung des Gebietes erforderlichen Kaliberschwankungen

durch Axonreflexe oder direkte Einwirkung lokaler Stoffwechselprodukte nicht im richtigen Ausmaß zustandekommen. Jedoch ist hierüber für das Schicksal des Erkrankungsherdes wie desjenigen des Primär- und Sekundärinfizienten kaum Genaueres bekannt.

Im Gebiet einer — septischen oder aseptischen — Entzündung ist der Stoffzerfall gesteigert, was zunächst zur Erhöhung der osmotischen Konzentration führt. Aus dem Eiweißabbau resultieren Peptone, Aminosäuren, Fettsäuren, Amine, H-Substanzen (Histamin u. ä.), welche die Kapillaren erweitern und durchlässiger machen und Leukotaxin (Menkin) mit ebenfalls die Kapillaren permeabilisierender und außerdem polymorphkernige Leukozyten anlockender Wirkung. Die einfachen Eiweißzerfallsprodukte können allfälligen Sekundärinfizienten (wie auch den Primärkeimen) als Nahrung dienen, gewisse Abbau-substanzen der Kerneiweißkörper sogar als Wachstoffsstoffe (Vitamine). Aus Kohlehydraten entstehen Fettsäuren, z. B. Milchsäure u. a., welche hauptsächlich für die lokale Erhöhung der H-Ionenkonzentration verantwortlich sind.

Die bei allen Entzündungen zustandekommende Erhöhung der Permeabilität der Gefäßwände bedingt einen gesteigerten Austritt von Blutplasma mit seinen sämtlichen Kristalloiden und den klein- und großmolekularen kolloiden Eiweißkörpern (Albuminen, Globulinen, Fibrinogen). Hiedurch werden Stoffwechselprodukte des Gewebes und auch der Mikroorganismen verdünnt und Nährstoffe aus dem Blut in größeren Mengen herangebracht. Die Bedingungen sind somit sowohl für das Gewebe als auch für aerobe Mikroorganismen günstiger. Die Diffusion von bakteriellen Giftsubstanzen in die Blutkapillaren ist erleichtert, allerdings auch von Mikroorganismen (Primärinfizienten). Im Blut schwimmende Sekundärinfizienten können aber auch leichter in den Krankheitsherd austreten. Je mehr der Primärinfizient die Gefäße permeabilisiert, desto stärker die Exsudation, desto lebhafter aber auch der Austritt von Blutantikörpern und eventuell von Leukozyten in das Entzündungsgebiet, desto eher aber dringen Primär- und Sekundärinfizienten durch die Kapillarwände nach innen oder nach außen.

Intravenös eingespritzte Graphitteilchen (Menkin, 1931), Trypanrot, Trypanblau und andere Farbstoffe (Mc Curdy und Evans¹), 1912) sammeln sich infolgedessen im Entzündungsgewebe an. Intravenös eingespritztes Trypanblau reichert sich unter intensiver Färbung in Tuberkeln an (Bowman, Winternitz und Evans¹),

¹) Zit. nach Menkin.

1912, in pneumonischen Herden (Winternitz und Hirschfelder¹), 1913), in Herpes-Enzephalitisherden bei Kaninchen (McClellan und Goodpasture¹, 1923), in Allergieherden (Ramsdell¹, 1928), in Hautentzündungsherden nach Verbrennung (Okuneff¹, 1924), nach Applikation von Senföl (Kusnetzowsky¹, 1925) und nach Injektion von Bouillon (Menkin, 1929).

Nach diesen experimentellen Erfahrungen erscheint der Durchtritt nicht nur von großmolekularen Eiweißkörpern (Toxinen, Globulinen, Antikörpern), sondern auch von Viruspartikeln und Bakterien aus dem Blut oder aus dem Lumen eines Hohlorganes in eine Entzündungsstelle der auskleidenden Schleimhaut wohl möglich. So kann eine immerwährende Anreicherung von Erregern, die sich im Blut vermehren, in Entzündungsgebieten vor sich gehen, in Herden, die sie selbst oder andere Mikroorganismen erzeugten. Solches ist möglich bei Milzbrand, Pasteurellosen, Schweinepest, Hundestaupe, Rinderpest, Pferdeanämie und anderen. Bei diesen Krankheiten sind die veränderten Organe z. B. die entzündeten Schleimhäute des Darmes, die Pneumonieherde geradezu Keimfänger. Durch die Anreicherung steigert sich die Entzündung immer mehr und die Bedingungen für den Eintritt der Erreger werden immer günstiger. Es entsteht somit ein *circulus vitiosus*. Ein Übertritt der Mikroorganismen aus dem Entzündungsherd ins Blut ist weniger wahrscheinlich, weil er dem Filtrationsdruckgefälle entgegen stattfinden müßte. Hingegen werden sie, sofern die Lymphgefäße nicht durch Fibringerinnsel verstopft sind, in die regionären Lymphknoten abtransportiert werden können (Menkin).

Ein Entzündungsgebiet kann daher ein Akkumulator für im Blut kreisende primäre und sekundäre Krankheitserreger sein, also z. B. Zahnwurzelgranulome, Pneumonieherde, entzündete Gelenke, Entzündungsherde in der Milchdrüse (Eutertuberkulose nach Streptokokkenmastitis?) hämatogene Uterustuberkulose bei Endometritis durch Bank- oder andere Bazillen.

Daß Sekundärinfektionen auf solche Weise nicht häufiger entstehen, ist wohl darauf zurückzuführen, daß im Blut nicht immer oder selten Erreger kreisen oder wenn solche in einen Entzündungsherd eintreten, sie sich infolge mangelhafter Vitalität oder Ungeeignetheit des Bodens nicht vermehren können. Schließlich verhindern Gefäßkompressionen und Thrombosen den Übertritt in den Entzündungsherd.

¹) Zit. nach Menkin.

Die Permeabilisierung der Kapillarwände ist die Ursache der Exsudation, d. h. des Austrittes von Blutplasmawasser mit echt und kolloid gelösten Substanzen, der Zunahme des Wassergehaltes im Gewebe und zwar zwischen den Zellen und allenfalls auch in denselben. Die Vermehrungsbedingungen für Sekundär- (und Primär)-Erreger im Exsudat und überhaupt im infiltrierten Gewebe werden von der chemischen Zusammensetzung, den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der morphologischen Zusammensetzung, d. h. von der Art und der Zahl der Zellen abhängig sein. An chemischen Eigenschaften sind wichtig der Gehalt an Eiweiß, an Abbauprodukten von Eiweiß und Kohlehydraten, welche für Sekundär- und Primärfizienten als Nährstoffe dienen können, die Konzentration eiweiß- und kohlehydratespaltender Enzyme und der Antikörper. Von physikalisch-chemischen Eigenschaften sind wichtig: die Wasserstoffionenkonzentration und das Oxydoreduktionspotential, sowie die Viskosität. Das Redoxpotential ist besonders bedeutsam für die Vermehrungsfähigkeit von Primär- und Sekundärfizienten, die Viskosität für ihre Beweglichkeit. Ihr Ausbreitungsvermögen ist in einem erweichten halbflüssigen oder ganzflüssigen Milieu bedeutend größer als in einem strukturierten, viskösen oder geronnenen Medium. Von den morphologischen Eigentümlichkeiten sind für unser Problem interessant allfällige Gerinnselmassen, ferner die Zellen, insbesondere die weißen Blutzellen.

In den diphtheroiden Belägen in der Rachenhöhle des Geflügels können sich bekanntlich verschiedene Mikroorganismen als Sekundärfizienten vermehren. Das krupöse Exsudat in den Lungenalveolen dürfte im Stadium der roten Hepatisation die Vermehrung von aerogen hineingelangten Keimen erleichtern (Brustseuche, Hundestaube, Viruspest). Ähnliche Bedingungen herrschen in nekrotischen Herden (in denen sich sogar Saprophyten festsetzen können). Pyogene Streptokokken u. a. finden in den Hautbläschen bei Staube oder Pocken anscheinend günstige Lebensbedingungen vielleicht wegen des geringen Antikörpergehaltes und der primär kleinen Zahl von Leukozyten, weil diese Vira gegenüber Polymorphkernigen nicht positiv chemotaktisch wirken.

Im entzündeten Gewebe stellt sich, wenigstens bei akuten Prozessen, infolge gesteigerter Säurebildung und Abnahme der Alkalireserven eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration (also Erniedrigung der pH-Zahl) ein, welche vom Normalpunkt von pH 7,4 bis auf pH 5—6 (Schade) gehen kann.

Schon Erhöhungen der H-Ionenkonzentration um 10% erzeugen Hyperämie. Diese Verschiebung hat Einfluß auf das Leben des Gewebes, kaum aber auf dasjenige der Mikroorganismen. Bei pH 6,0 und darunter wird das Gewebe einschließlich Leukozyten (s. u.) hochgradig geschädigt und die Bakterien können an der Proliferation verhindert werden. Das gilt für den Primär- wie für den Sekundärinfizienten. Immerhin liegen die optimalen pH-Zonen für verschiedene Mikroorganismenarten etwas ungleich. Es kann somit die pH-Verschiebung durch den Primärinfizienten für ihn eine andere Bedeutung haben als für den Sekundärinfizienten.

Das Oxydoreduktionspotential (Redoxpotential), das zur Hauptsache bestimmt wird durch das Verhältnis der oxydierenden zu den reduzierenden Tendenzen im Gewebe, ist in Entzündungsgebieten wenig untersucht. Es ist maßgebend für den Stoffwechsel, insbesondere für die Oxydationsprozesse der Gewebszellen wie auch der Mikroorganismen. Jede Bakterienart hat ein für ihre Vermehrung optimales Redoxpotential, das für die obligaten Aeroben positiv, für die obligaten Anaeroben negativ (bezogen auf die Normalelektrode) ist. Das Redoxpotential des Gewebes ist abhängig von der Sauerstoffversorgung, also von der Durchblutung, vom Angebot an Oxydationssubstraten (also von reduzierenden Substanzen), sowie von oxydierenden Verbindungen außer Sauerstoff, schließlich vom pH. Das Potential wird negativer infolge der Abnahme von oxydierenden und der Zunahme von reduzierenden Substanzen bei jeder Verschlechterung der Sauerstoffzufuhr, also bei der Verlangsamung oder beim vollständigen Stillstand des Blutstromes infolge Kompression der Gefäße durch das Exsudat oder infolge von Thrombenbildung. Es ist also insbesondere im nekrotischen Gewebe, in Gewebsfetzen und Gewebstrümmern, welche von der Blutversorgung abgeschnitten sind, außerdem auch in Exsudatmassen und in Hämatomen negativ. Wenn also ein Primärinfizient solche Umstände erzeugt hat, wird ein obligat oder fakultativ anaerober Sekundärinfizient viel leichter angehen können als in einem noch gut durchbluteten Entzündungsgebiet. Obligat aerob sind Tuberkelbazillen, Pasteurellen, Milzbrandbazillen, obligat anaerob Tetanus- und Gasbranderreger, ferner einige Kokkenarten.

Fakultativ anaerob sind manche Strepto- und Staphylokokkenarten, sowie die meisten im Darm lebenden pathogenen Mikroorganismen.

In Kulturen erzeugen Strepto- und Staphylokokken und andere Bakterienarten reduzierende Substanzen und verschieben dadurch

das Potential nach der negativen Seite. Die Bedeutung der mit Tetanus- oder Gasbranderreger in eine Wunde eindringenden Mischinfizienten, z. B. Strepto- und Staphylokokken, liegt nicht, wie man früher annahm, in der Ablenkung der Phagozyten (welche ohnehin gegenüber Tetanussporen wenig aktiv sind, Fildes, Russell), sondern darin, daß sie bei ihrer auch bei Sauerstoffzutritt möglichen Vermehrung, wie in der Kultur (Hewitt), reduzierende Substanzen erzeugen, welche durch Bindung mit dem Sauerstoff denselben unschädlich machen. Es entsteht ein für die Proliferation der Anaeroben genügend niedriges bzw. negatives Redoxpotential. Tetanussporen keimen (bei PH 7,0—7,6) nur aus, wenn das Potential + 0,01 Volt oder weniger beträgt, also unter demjenigen des Gewebes liegt, (das Redoxpotential des Subkutangewebes beim Meerschweinchen ist etwa + 0,12 Volt (Fildes, Knight)). Durch Erniedrigung des Sauerstoffgehaltes der Atmungsluft kann die Anfälligkeit von Meerschweinchen gegen Tetanus gesteigert werden (Fildes, Campell und Fildes). (Die Biochemie der Anaeroben: W. Frei).

* Leukozytose und Phagozytose. Eine gewöhnliche Erscheinung vieler Entzündungen nichtinfektiöser, aber insbesondere solcher infektiöser Natur, ist die geringgradige oder üppige Emigration von Leukozyten und die lokale leukozytäre Infiltration, die sich bis zum Abszeß verdichten kann. Für das Zustandekommen oder die Nichtentstehung einer Sekundärinfektion ist die Beeinflussung der Leukozyten durch den Primärinfizienten sehr wichtig. Die Ursache der Leukozytenansammlung im Entzündungsherd sind positiv chemotaktische Substanzen, welche einerseits von vielen (aber nicht allen) Mikroorganismenarten, andererseits durch Zerfall von Körpereiweiß, insbesondere von Nukleoproteiden geliefert werden. Außer dem Leukotaxin Menkins, einer auch bei aseptischen Entzündungen (neben Histamin) entstehenden Substanz, deren chemische Konstitution noch nicht bekannt ist, sind positiv chemotaktisch wirksam: Histamin in geeigneter Konzentration, Nukleinsäuren und ihre Abbauprodukte (Guanin, Xanthin, Adenosin, Adenylsäure), Albumosen und Peptone, sowie Polysaccharide.

Für die Entstehung der Sekundärinfektionskrankheit sind folgende Umstände günstig:

1. Mangelhafte Auswanderung von Leukozyten, und zwar:

a) durch geringe Anlockung wegen zu kleiner Menge von positiv chemotaktischen Substanzen besonders, wenn solche dem Primärinfizienten fehlen. Das trifft insbesondere zu für sämtliche Virusarten, für die Gasbranderreger und einige andere. In der Tat sind bei einer ganzen Anzahl von Viruskrankheiten mit mehr oder

weniger Regelmäßigkeit auftretende Sekundärinfektionen bekannt.

b) Durch Verhinderung der Auswanderung der Leukozyten aus den Blutgefäßen. Alle Endotoxine, z. B. diejenigen der Koli-, Paratyphus-, Dysenterie- und Typhusgruppe, der Vibrionen, Pasteurellen und Bruzellen (die alle Glukolipopolypeptide sind), hemmen die Diapedese der Polynukleären (Boivin und Delaunay). Dem Tierarzt sind die häufigen Sekundärinfektionen bei Pasteurellosen, insbesondere subakuten oder chronischen Charakters (Wild- und Rinderseuche, Kälberpneumonie, Geflügelcholera, Schweineseuche) bekannt. Über Sekundärinfektionen bei Kolikrankheiten der Haustiere finden sich ebenfalls Angaben in der Literatur. Bei kleinen Konzentrationen wirken die Endotoxine positiv chemotaktisch (Boivin und Delaunay). Das bedeutet, daß ein Sekundärinfizient nach einer Infektion mit wenig virulenten Stämmen der Koli-Paratyphus-Typhusgruppe oder bei leichteren chronischen Krankheiten, im Erkrankungsherd eine leukozytäre Infiltration und dementsprechend ungünstige Umstände einer Ansiedelung und Vermehrung vorfindet. Aus dem Gesagten läßt sich verstehen, daß bei ein und derselben Krankheit, also bei Kolibazillose, Salmonellose, Pasteurellose, Bruzellose, auch bei regelmäßiger Anwesenheit von Sekundärinfizienten, die Sekundärkrankheit das eine Mal auftreten, ein anderes Mal aber unterbleiben kann.

Beim immunen Tier kommt die Hemmung der Diapedese der Polynukleären durch die Endotoxine nicht zum Ausdruck. Die Hemmung beruht nach Boivin auf einer Verdichtung des Gefäßendothels. Hingegen müssen hier auch physikalisch-chemische Faktoren, welche auf die Polynukleären selbst einwirken (Veränderungen der Oberflächenspannung) in Betracht gezogen werden (vgl. 2a).

2. Schädigung der emigrierten Leukozyten:

a) Diese können nur bei pH 7,0—8,0 ihrer Verpflichtung der Phagozytose nachkommen. Im Entzündungsgebiet können pH-Werte von 6,8 und darunter entstehen, wodurch die polymorphkernigen Leukozyten inaktiviert werden. Bei diesem pH aber können Mikroorganismen sich, wenn auch nicht maximal, noch vermehren. Allerdings erscheinen nach einer gewissen Dauer der Entzündung die einkernigen Makrophagen, deren pH-Optimum unter 7,0 liegt. Im allgemeinen wird man polymorphkernigen Leukozyten eine Schutzwirkung zuschreiben dürfen, welche die

Ansiedelung von Sekundärinfizienten erschwert. Jedoch ist ihre Zahl wohl sehr häufig ungenügend.

b) Hypertonie (Zunahme der osmotischen Gesamtkonzentration) durch Zerfall großer Eiweiß- und Kohlehydratmoleküle in eine große Zahl von kleinmolekularen Abbauprodukten. Die durch Zunahme der Gefrierpunktsdepression (Schade) sich kundgebende Steigerung der osmotischen Gesamtkonzentration kommt als leukozytenschädigender Faktor vielleicht nur bei extremen Werten in Betracht.

c) Schädigung der Leukozyten durch Leukozidine der Primär-(oder Sekundär-)infizienten wie sie geliefert werden von Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken. In einem Staphylokokkenentzündungsherd werden durch Polysaccharide und Nukleoproteide und ihre Zerfallsprodukte polymorphkernige Leukozyten angezogen und durch Leukozidine der Mikroorganismen in Mengen getötet, während ein anderes Toxin die Fibrozyten umbringt. Die toten Fibrozyten und Leukozyten werden durch proteolytische Enzyme der Leukozyten und Staphylokokken aufgelöst, wonach die dadurch entstehenden Albumosen und Peptone und allenfalls auch Glykogen der toten Leukozyten weiterhin positiv chemotaktisch auf Polynukleäre wirken (Boivin und Delaunay). Ein solcher Herd würde also für das Angehen eines Sekundärinfizienten bald günstige, bald ungünstige Bedingungen darbieten.

Nach diesen Auseinandersetzungen wären ungünstig für einen Sekundärinfizienten die den genannten entgegengesetzt gerichteten Faktoren, also ungehinderte Auswanderung der Leukozyten, lebhafte Bildung im Knochenmark, reichliche Ansammlung im primären Entzündungsherd, ausgiebige Phagozytose in einem günstigen Milieu. Demnach müßte in eitrigen Entzündungsherden eine Sekundärinfektion unmöglich sein, es sei denn, in einer Phase ausgiebiger Leukozytentötung durch die Leukozidine (s. o.). Wenn wir bei eitrigen Entzündungen, z. B. in Abszessen, mehrere Mikroorganismenarten vorfinden, so kann es sich natürlich auch um eine primäre Mischinfektion handeln, z. B. bei Fremdkörperabszessen beim Rind, bei Mastitis, Pyelonephritis und Pneumonie.

Mit manchen lokalen Eiterungen geht eine lebhafte Leukozytenproduktion und Anreicherung im Blut (neutrophile Polynukleose) einher. Bei andern Infektionskrankheiten (Typhus) stellt sich eine Blutleukopenie mit Abnahme der neutrophilen Leukozyten ein.

Ein Sekundärinfizient wird sich also je nach seiner Natur, nach der Intensität und Qualität der durch den Primärinfizienten gesetzten entzündlichen Gewebsveränderungen und lokalen und allgemeinen Abwehreinrichtungen und nach Konstitution und Kondition des Patienten ohne weiteres oder nur mit Schwierigkeiten oder auch gar nicht ansiedeln können. Eine allgemeine Regel wird sich kaum aufstellen lassen. Auch bei derselben Tierart, demselben Gewebe und denselben Erregern kann die Sekundärinfektion entstehen oder ausbleiben. Einige Beispiele sollen das erläutern.

Erschwerung des Durchtrittes von Mikroorganismen. Nach Injektion von Staphylokokken in ein Kniegelenk des Meerschweinchens sind die Keime nach 24—48 Stunden im Blutstrom nachweisbar. Wenn durch Terpentineinspritzung ins Gelenk eine sterile Entzündung erzeugt wurde, gehen die Staphylokokken nicht ins Blut über (Noetzel¹). Hier hat also der Entzündungszustand den Austritt von Erregern aus dem Entzündungsherd ins Blut verhindert. Nach Menkin besitzen gerade die Staphylokokken diese abdichtende Fähigkeit, und zwar indem sie Blut- und Lymphgefäßthrombosen erzeugen. Ähnlich sind die Resultate bei Entzündungsherden in der Haut, wo der Übergang von Staphylokokken, aber auch von Streptokokken gehemmt oder verunmöglicht wird (Rivers und Tillett, Mallory und Marble¹), sowie bei steriler Pleuraentzündung (Gay und Morrison¹). Eine gewisse Schutzwirkung im Entzündungsgebiet zeigt auch folgendes Experiment. Wenn man das Virus der Pseudorabies in Entzündungsherde, welche 6 Stunden vorher durch Injektion eines Gemisches von Äther, Terpentin und Olivenöl erzeugt wurden, einspritzt, ist der Krankheitsverlauf gegenüber den unvorbehandelten Kontrolltieren verzögert und die Mortalität geringer (King).

Je mehr ein Primärinfizient im Entzündungsgebiet Strukturen zerstört, und zwar sowohl der Interzellulärsubstanz als auch der Zellen selbst, wenn er geronnenes Exsudatmaterial verflüssigt (Fibrinolyse: *Streptococcus haemolyticus*, Staphylokokken, *Clostridium Welchii*, Novyi und *Sordellii*, *Cl. septicum*, sporogenes, *histolyticum*, Chauvoei) oder durch Antikoagulationsfaktoren die Exsudatgerinnung verhindert (gewisse Stämme von hämolytischen Streptokokken, Staphylokokken, einige Stämme von *Cl. Welchii*, Novyi, *septicum*, sporogenes und *histolyticum*), wenn er außerdem Kollagenase besitzt, welche das Kollagen des Bindegewebes auflöst (*Cl. Welchii*, *histolyticum* und sporogenes) und außerdem noch Hyaluronidase bildet,

¹) Zit. nach Perla und Marmorston.

also über Mittel verfügt, welche die Diffusion erleichtern und damit die Beweglichkeit von Mikroorganismen erhöhen, um so leichter werden Sekundärfaktoren angehen, sich bewegen und vermehren können. In einem festgefügt Medium (Gelatine, Agar, Käse, Gewebe) sind die Vermehrungsbedingungen weniger günstig als in einer Flüssigkeit, weil die Diffusion der Nährsubstanzen zu den Bakterienzellen und der Stoffwechselprodukte von ihnen weg schwieriger ist als in einer wässrigen Lösung.

Alle Faktoren, welche die Beweglichkeit und die Ausbreitung von Mikroorganismen im Gewebe erleichtern, nennt Duran-Reynals *spreading factors*, Ausbreitungsfaktoren. Es sind zur Hauptsache Enzyme, darunter als wichtiges oder vielleicht wichtigstes die Hyaluronidase.

Sie spaltet die Hyaluronsäure (Meyer und Palmer, 1934). ein Polysaccharid aus Glukosamin, Glukuronsäure und einer Azetylgruppe, welche in Schleimsubstanzen, im Glaskörper des Auges, in der Synovialflüssigkeit, in der Nabelstranggallerte und in andern Geweben (Haut u. a.) vorkommt. Die Hyaluronidase findet sich in Schlangen- und Insektengiften und in einigen Bakterienarten, nämlich in Pneumokokken, Staphylokokken, *Cl. Welchii*, *septicum* und *diphtheriae*, außerdem in Streptokokken vom Typus A und C. (Zum Typus A gehört der *Str. pyogenes*, ein seltener Mastitiserreger, zum Typus C außer dem *Drusestreptokokkus* der „animale C“, ein anderer Eiterreger, besonders beim Pferd, aber auch bei anderen Tieren in Wunden und — beim Pferd — im Respirationsapparat gefunden, verursacht selten Mastitis beim Rind. Weiterhin gehört in die Gruppe C. der *Str. dysgalactiae*, ein ebenfalls seltener Mastitiserreger beim Rind).

Es darf allerdings nicht vergessen werden, daß diese *spreading factors* nicht nur die Beweglichkeit von Bakterien und Viren vergrößern, sondern auch die Diffusion der großen Antikörper-globulinmoleküle erleichtern.

Zwischen den Mengen der Hyaluronidase und anderer Diffusionsfaktoren der Pneumokokken einerseits und der röntgenologisch festgestellten Ausdehnung von Pneumokokkenpneumonieherden bei Menschen wurde oft Übereinstimmung gefunden (Kradolfer).

Die folgenden Beispiele zeigen die Erleichterung des Angehens von Mikroorganismen in einem Entzündungsgebiet oder ihrer Ausbreitung von diesem aus.

Infektionen mit dem Poliomyelitisvirus nach intravenöser, subkutaner oder intranasaler Injektion gehen bei Affen besser an, wenn

man am Tage vorher durch intraspinale Einspritzung von Pferdeserum, Ringer- oder Lockelösung mit 0,5% Gelatine eine Reizung im Zentralnervensystem erzeugt (Flexner und Amoss¹). Intravenös verabreichtes Pockenvirus lokalisiert sich in rasierten Stellen der Kaninchenhaut (Calmette und Guérin), intravenös eingespritzte Tuberkelbazillen setzen sich in subkutanen Nekrosen bei Meer-schweinchen fest (Falchetti), intravenös injizierte Syphilisspirochäten in Hautwunden bei Kaninchen (Chesney, Turner und Halley), Streptokokken in sterilen Hautabszessen (Sager und Nickel), *B. prodigosus* und *pyocyaneus* sammeln sich in künstlichen sterilen Entzündungsherden der Kaninchenhaut reichlicher an als in der normalen Haut desselben Tieres (Menkin). Hier ist also die Entzündungsstelle ein *Locus minoris resistentiae* der intravenös applizierten Mikroorganismen, welche durch die permeabilisierte Kapillarwand leichter als durch die normale Kapillarwand in das entzündete Gewebe übertreten.

Wenn man einem Kaninchen subkutan lebende Koli-, Paratyphus-Typhus- oder Proteusbazillen, Choleravibrionen oder Meningokokken oder Bouillon-Kulturfiltrate dieser Mikroorganismen einspritzt und eine dieser Substanzen 24 Stunden später i. v. appliziert, so entsteht an der Hauteinspritzstelle eine hämorrhagische aleukozytäre, wenig seröse Entzündung (Schwartzman-Phänomen). Die Hautpräparation durch die Erstinjektion ist unspezifisch, d. h. es ist gleichgültig, ob bei der zweiten Injektion dasselbe Material wie bei der ersten oder ein anderes zur Anwendung kommt. Die durch die erste Einspritzung erzeugte Entzündung erleichtert somit einen Übertritt von Bakterien, bzw. Bakteriensubstanzen ganz außerordentlich und sensibilisiert insbesondere die Gefäßwände. Staphylokokken eignen sich nicht zur Präparation (vielleicht weil sie, nach Menkin, eine durch Blut- und Lymphgefäßthrombosen sich isolierende Entzündung hervorrufen). Spritzt man Tieren mit lokalen Milzbrand- oder Pokkenläsionen Colifiltrate i. v. ein, so bekommen die Effloreszenzen hämorrhagischen Charakter (Grazia und Linz). Wenn man Meerschweinchen Colifiltrat in den Hoden und 24 Stunden später dasselbe ins Herz einspritzt, können im Hoden hochgradige Hyperämien und interstitielle Hämorrhagien teilweise mit Parenchymschädigungen entstehen. Dieselben Phänomene entwickeln sich gelegentlich auch, wenn die zweite Einverleibung des Colifiltrates in den Magen geschieht (Miescher und Böhm).

Es kann nicht überraschen, daß auch andere als mikrobische Substanzen die Gewebe für das Angehen einer Infektion empfindlich machen.

Durch Einspritzung von Kristallviolettblut kann man Meerschweinchen für eine gewisse kurze Zeit für malignes Ödem (an an-

¹) Zit. nach Fust.

derer Stelle injiziert), empfänglicher machen (W. Frei). Örtliches Trauma kann Disposition schaffen für im Blut anwesende Mikroorganismen. Wenn man gewaschene Gasbranderreger intravenös einspritzt, kommt es nicht zur Krankheit. Diese entsteht aber an einer Quetschungsstelle. Bringt man tierpathogene Kolibazillen auf die Konjunktiva vom Meerschweinchen und schädigt gleichzeitig oder kurz vor oder nachher die Hoden durch Klemmen, so entwickelt sich bei vielen Tieren Hodenschwellung mit hochgradiger Hyperämie und ausgedehnten interstitiellen Hämorrhagien, eventuell mit Nekrosen (Miescher, Miescher und Böhm). Dieselben Hodenveränderungen können beobachtet werden bei Tieren mit chronischer Koli- oder Streptokokkenzystitis (Miescher).

Aus diesen Beobachtungen kann der Schluß gezogen werden, daß in infektiös oder nicht infektiös geschädigten Geweben sich zufälligerweise im Blutstrom befindende Bakterien ansiedeln können. Sekundärinfizienten brauchen also zunächst gar nicht am Ort der Primärkrankheit zu sitzen. Da Mikroorganismen aus den Tonsillen, aus dem Darm und vielleicht aus anderen mit der Außenwelt in Verbindung stehenden Körperhöhlen häufiger als man bisher geglaubt hat, ins Blut übergehen (aus dem Darm während der Verdauung und bei Enteritis, von hier und von andern Schleimhäuten nach Disposition durch Erkältung, aus dem Genitalapparat im Puerperium), sind lokale (sogen. kryptogenetische) Infektionen verständlich. Am leichtesten entstehen natürlich bei Schleimhautrekrankung durch einen spezifischen Primärinfizienten Sekundärinfektionen durch die gewöhnlichen Bewohner dieser Schleimhäute (z. B. Viruspest-Suipestifer, Ferkelgrippe-Haemophilus, Bangendometritis-Streptokokken und Pyogenesbazillen).

b) Direkte gegenseitige Begünstigung von zwei Keimarten

Gerade so wie es eine Menge von mikroorganismischen antagonistischen oder antibiotischen Substanzen gibt nach Art des Penicillins oder des Streptomycins und ähnlicher, kennen wir symbiotische, von Mikroorganismen intra- oder extrazellulär erzeugte Verbindungen, welche Zellteilung und Stoffwechsel von Partnern, also Misch- und Sekundärinfizienten, begünstigen. Am längsten bekannt sind die das Wachstum von Paratuberkelbazillen ermöglichenden Extrakte aus Tuberkelbazillen und Verwandten, die sich neuerdings als Anthrachinone identifizieren ließen. Seither ist eine große Zahl weiterer Wuchssubstanzen bekannt geworden, welche von gewissen Bakterien produziert und von andern benutzt werden.

Solche Substanzen kommen nur lokal in Betracht. Nach Übergang in die Zirkulation dürften sie zu verdünnt sein. Die Misch- und Sekundärinfizienten, welche auf diese Weise begünstigt werden sollen, müssen isotop sein, d. h. an derselben Stelle sitzen.

Die Schaffung neuer Substanzen durch den Primärinfizienten, welche vom Sekundärinfizienten benützt werden können, ist möglich durch:

1. Zerfall von Zellen (in jedem Entzündungsgebiet), besonders in nekrotischen Massen, wodurch Aminosäuren und andere Abbauprodukte, möglicherweise essentielle, d. h. unerläßliche Aminosäuren für den Sekundärinfizienten entstehen, welche im normalen Gewebe nicht oder nicht in genügender Menge vorhanden sind;
2. Erzeugung von Wuchssubstanzen und Vitaminen für den Sekundärinfizienten (u. U. auch umgekehrt).

Die folgende Tabelle 2 (zusammengestellt hauptsächlich nach B. C. J. G. Knight) gibt eine Zusammenstellung einiger Misch- und Sekundärinfizienten, welche im Gewebe als Vitaminbildner bzw. -verbraucher zusammentreffen können. Vitaminherstellung bzw. Verwendung sind in vitro bewiesen. Das entsprechende Zusammenspiel im Körper ist vorderhand Hypothese.

Neue Infektion bei latenter Infektion

Provokation latenter Primärinfektion durch Sekundärinfizienten

Pathogene Mikroorganismen halten sich sehr häufig in den Körperhöhlen von Tieren und Menschen auf (Rotlaufbakterien, Salmonellen und Pasteurellen im Darm des Schweines, die letzteren beiden auch im Respirationsapparat bei Schwein und Kalb, Galtstreptokokken im Euter des Rindes, Diphtheriebazillen, Meningokokken, Grippevirus im Nasen-Rachenraum vom Menschen in der Umgebung von Patienten). Diese Keime bleiben entweder längere Zeit im Körper oder sie gehen zugrunde (Autosterilisation des Organismus), oder sie führen zur Erkrankung, wenn durch chemische oder physikalische schädigende Faktoren eine lokale oder allgemeine Disposition gesetzt wird. Unter Umständen können durch Gifte pathogener Mikroorganismen apathogene Bewohner in Körperhöhlen oder in Lymphknoten aktiviert werden.

Wenn man Kaninchen intravenös $\frac{1}{20}$ abgetöteter Cholera-Agarkultur und 2 Tage später $\frac{1}{4}$ Kultur einspritzt, so sterben sie nach 2 Tagen an schwerer Enteritis mit Kolibazillämie. Dasselbe Resultat

Tabelle 2

**Bildung und Verbrauch von Wuchsstoffen durch Bakterien, die im Organismus
zusammentreffen können**

| Wuchsstoff | Bildung | Verbrauch | Organ |
|---|---|--|--|
| Bl, Thiamin | Dysenteriestämme Typhusbazillen Pansen- und Darmbakt. | Staphylokokken | Darm, Mensch |
| | | Staphylokokken | Darm (Eintrittspforte) Wiederkäuer |
| Riboflavin | Staph. aureus Diphtheriebaz. | Manche Streptokokkenarten | Rachen, Mensch |
| Pantothensäure | Diphtheriestämme | Streptokokkenst. einz. Stämme | Rachen, Mensch |
| Biotin | Tuberkelbazillen | hämol. Strept. Staph. aureus einz. Stämme hämol. | Lunge, Rind u. a. |
| | Milzbrandbazillen | Streptokokken, Staph. aureus | Lunge, Darm, Darm-Lymphkn. Rind |
| | Proteus vulgaris | Brucella abortus Brucella suis | Uterus, Darm, (Eintrittspforte) Rind und Schwein |
| | Typhusbazillen | Staph. aureus, einz. Stämme von Strept. Paratuberkelbaz. | Darm, Mensch |
| Vitamin K, Phthiocol u. a. Naphthochinone Uracil | Tuberkelbaz., Mycobact. Phlei, Coli, Subtilis, Mycoides Typhusbazillen | Shigella paradysenter., Staph. aureus (anaerob) | Darm, Rind |
| | | Staph. aureus anaerob | Darm, Mensch |
| Nicotinsäure | Einige Stämme von Coli, Salmonellen und Milchsäurebakt. | Andere Stämme von Coli, Salmonellen und Milchsäurebakt. | Haut, Nabel, Leber, Kalb |
| | | Bruzellen | Darm, Lunge, Kalb |
| | Einzelne Colist. | Pasteurellen | Uterus, Darm (Eintrittspforte) Rind |
| | | Einz. Stämme von Salmonella pullo-rum | Darm, Kalb, Rind, Schwein, Huhn |
| | Tetanusbazillen | Darm, Huhn | |
| | Proteusbazillen | Darm, Rind, Pferd | |
| | Salmonella paratyph. A. | Darm, Rind | |
| | | Darm, Mensch | |

| Wachsstoff | Bildung | Verbrauch | Organ |
|---|---|-----------------------------|----------------|
| Faktor X, (Hämin) | Durch Wirkung des Grippevirus in der Lunge? | Haemophilus in- fluenzae | Lunge, Mensch |
| Faktor V, (Phosphorpyri- dinnucleotid, Coenzym I oder II) | | Haemophilus suis | Lunge, Schwein |
| Faktor V, (Phosphorpyri- dinnucleotid, Coenzym I oder II) | Colistämme, Staph. aureus, Pasteurellast. | Haemophilus suis | Lunge, Schwein |
| | | Haemophilus suis | Lunge, Schwein |
| | | Haemophilus suis | Lunge, Schwein |

Die Verschiebungen der Lebensbedingungen für das Gewebe und für die Mikroorganismen im Entzündungsgebiet lassen sich folgendermaßen darstellen (+ = günstig, — = ungünstig).

| | Gewebe | Mikro- organismen |
|--|----------------------|------------------------------|
| Hyperämie | | |
| 1. Nahrungszufuhr | + | + |
| 2. Abfuhr von Stoffwechselprodukt. | + | + od. — |
| 3. Gesteigerte Antikörperzufuhr | + | — |
| 4. Gesteigerte Leukozytenzufuhr | + | — |
| Permeabilitätserhöhung der Blutkapillaren | + | + und — |
| | bez. 1, 2 und 3 | |
| Abfuhr von Toxinen | + | — |
| Zufuhr von Antikörpern | + | — |
| Durchtritt von Keimen | — | + od. — |
| Exsudation, Verdünnung von Giften | + | — |
| Kompression von Blut- und Lymphkapillaren | — | — f. aerobe + f. anaerobe |
| Erniedrigung von pH | — | + od. — |
| Emigration von Leukozyten | + | — |
| Thrombosen | — lokal + allgem. | + od. — |
| Bildung von Nähr- und Wachsstoffen durch die Mikroorganismen | — | + |

erhält man nach peroraler Verabreichung hitzegetöteter Cholera-vibrionen oder durch Endotoxine anderer gram-negativer enterotroper Mikroorganismen. Die zur Vorbehandlung verwendeten Gifte

müssen also denselben Angriffspunkt haben wie der sich ansiedelnde Mikroorganismus (in diesen Versuchen Kolibazillen, Brenn, Sdrodowsky).

Mit Mäusetyphusbazillen geringer Virulenz intraperitoneal oder intravenös gespritzte Mäuse erkranken oft nicht, beherbergen aber wochenlang die Bazillen in der Milz. Wenn man ihnen in dieser Zeit eine subletale Dosis irgendeines Endotoxins einspritzt, sterben sie meist nach 10—15 Tagen an akutem Mäusetyphus (Boivin und Delaunay). Bei latenter Paratyphusinfektion im Darm des Rindes kann durch Aphthenseuche eine Enteritis ausgelöst werden.

Während es sich in den bisher genannten Beispielen um latente Infektionen mit Mikroorganismen, welche ihren Wirt noch nie krank gemacht hatten, handelt, soll im folgenden die Persistenz von Keimen im Körper von latent oder leicht kranken oder von krank gewordenen Individuen besprochen werden.

Bei latenter Genitalinfektion mit Bangbakterien beim Rind vermag eine während der Gravidität einfallende Aphthenseuche Abortus auszulösen. Chronische Lungentuberkulose des Rindes kann durch Aphthenseuche verstärkt werden.

Nach Überstehen gewisser Tropenkrankheiten, z. B. Piroplassen, Trypanosomosen, sind die Tiere immun, beherbergen aber noch die Parasiten. Nach abgeheiltem Typhus können die Bazillen lange Zeit die Gallenblase bewohnen. In diesem Zusammenhang können auch inapparente, stumme Infektionen mit Tuberkulose oder Bruzellose beim Rind genannt werden. Von hier bis zu leichteren und schwereren chronischen Krankheiten gibt es alle Übergänge. Auch diese Infektionen können durch schädigende Einwirkungen physikalischer oder chemischer Noxen, z. B. Abkühlung, Überanstrengung, Hunger, qualitativ unzureichende Ernährung, z. B. Mangel an Vitaminen, Kalzium oder Phosphorsäure, durch ausgiebigen Aderlaß, Milzexstirpation, durch abrupten Milieuwechsel, durch Vergiftungen und schließlich durch neue Infektionen mit andern Erregern (also Sekundärinfektionen) aktiviert werden, so daß die manifeste Krankheit erscheint. Man kann dieses Verfahren der Provokation zur Aufdeckung einer latenten Infektion, d. h. zur Diagnostik benützen (vgl. B. Fust). Die neue Infektion kann theoretisch mit derselben Erregerart (was ich Isoinfektion nennen möchte) oder mit einer anderen neuen Keimart (Heteroinfektion) geschehen. Bei der Infektion mit dem ursprünglichen Krankheitserreger, also bei der Superinfektion, gibt es einen neuen Krankheitsschub, wenn das Tier nicht immun ist (manche Fälle von Virusanämie beim Pferd, Balozet) oder aber es erscheinen die Anzeichen der Allergie, wie z. B. bei Tuberkulose, Rotz, Bruzellose u. a., oder das Tier zeigt überhaupt keine Reaktion, ist also immun. Diese Immunität, die nur beim aktuell infizierten Individuum besteht, heißt infektionsgebundene

Immunität. Prämunität oder *Immunitas non sterilisans*. Sie kann, wie oben bemerkt, durch schädigende Faktoren (bei Virusanämie des Pferdes und Piroplasmose beim Rind durch starken Aderlaß (Beller und Schwarzmaier), bei der Bartonellenkrankheit der Ratte und bei Piroplasmose des Rindes durch Milzexstirpation), insbesondere aber durch eine neue Infektion mit einem andern Erreger (Heteroinfektion) gebrochen werden. So flackert die Infektion der Ratte mit *Bartonella muris* auf nach Verimpfung von Trypanosomen. Durch aktive Immunisierung gegen Rinderpest können latente Infektionen mit Piroplasmen, Anaplasmen und Trypanosomen mit der Impfreaktion aktiviert und manifest werden, wodurch gelegentlich Verluste bis 80 oder 90% der Impflinge entstehen (Hutyra, Marek, Manninger). Die Prämunität bei *Theileria mutans* kann durch eine neue Piroplasmose zu Fall kommen. Die Infektion der Ratte mit *Klossiella muris* (einem den Piroplasmen verwandten Parasiten der Nierenepithelien) kann durch Tuberkulose aktiviert werden (Perla und Marmorston). Der durch ein Virus verursachte Herpes labialis des Menschen tritt häufig mit andern Infektionskrankheiten auf (Pneumonie, Typhus, Meningitis epidemica, Tuberkulose, Diphtherie, Pleuritis, Cholera, Malaria, Weilsche Krankheit u. a.) ferner auch nach Injektion von Eiweiß, nach Vergiftungen mit Arsenik, Sublimat, Jod, Antipyrin, Salvarsan, Cocain. Die meisten nehmen hier eine latente Infektion an, welche durch die genannten Noxen zur manifesten Krankheit provoziert wird.

Antagonismus von Misch- und Sekundärinfizienten

Wie wir gesehen haben, können zwei in einem Tier gleichzeitig vorkommende Krankheitserreger sich gegenseitig begünstigen (Symbiose). Antagonistische Wirkungen, welche verhindern, daß aus der Misch- oder Sekundärinfektion eine „Mischkrankheit“ hervorgeht, können indirekt, d. h. über den Tierkörper zustandekommen, indem der eine Mikroorganismus die Antikörperproduktion auch gegenüber dem andern unspezifisch anregt (vgl. Proteinkörpertherapie). Eine direkte Benachteiligung (Antibiose) ist auf zweierlei Arten möglich:

1. Bildung von antagonistischen Substanzen durch den einen Mikroorganismus, z. B. von Säuren oder Alkalien mit Verschiebung des pH in eine für den Begleiter ungünstige Zone, oder Entstehung von reduzierenden oder oxydierenden Substanzen mit Veränderung des lokalen Oxydoreduktionspotentials. Soweit bis jetzt untersucht, bilden Bakterien in Kulturen meistens reduzierende Substanzen, was — im Gewebe — für Anaerobe günstig, für obligat Aerobe aber ungünstig ist. Unter den in unserem

Zusammenhang in Betracht kommenden Mikroorganismen seien als Bildner antibiotischer Substanzen folgende genannt (zusammengestellt aus Waksman). Es wirken in vitro m. o. w. antagonistisch (oft nur gewisse Stämme):

B. fluorescens gegen Typhus-, Coli-, Milzbrandbazillen und *Staphylococcus aureus*, Sarcinen, wenig gegen Paratyphazeen; *B. subtilis* (ein Fäulnisbazillus), gegen Pneumokokken, Tuberkelbazillen; *B. mesentericus vulgatus* (Fäulnisbazillus) gegen Paratyphus A und B, Coli, Staphylokokken, Pneumokokken; *Proteus vulgaris* gegen Milzbrand- und Typhusbazillen; *B. pyocyaneus* gegen Influenza-, Rotz-, Milzbrand-, Typhus-, Colibazillen, weniger gegen Staphylokokken; Colibazillen gegen Typhus-, Paratyphus Schottmüller-, Diphtherie-, Tuberkelbazillen, Staphylokokken und andere Colistämme; Paratyphusbazillen gegen Coli-, Milzbrandbazillen; *Pasteurella avicida* gegen Milzbrand- und Typhusbazillen; Streptokokken gegen Milzbrand- und Diphtheriebazillen; *Strept. matitidis* gegen *Strept. lactis*; *Micrococcus tetragenus* gegen Tuberkel- und Typhusbazillen, *Brucella* Bang.

Bei einigen Keimarten zeigte sich die antibiotische Fähigkeit auch im Tierversuch. Die weitere, eingehendere Untersuchung des Verhaltens von Mischinfizienten in vivo wird sicher Interessantes für unsere Kenntnis der Entstehung von Infektionskrankheiten zutage fördern. Treten doch sehr häufig mehrere Arten von Mikroorganismen ins Gewebe ein.

2. Entzug von Nährsubstanzen, Sauerstoff oder von Oxydationssubstraten aus dem Gewebe durch die eine Keimart, wodurch der an derselben Stelle sitzende Mischinfizient geschädigt wird, indem er die für die Beschaffung von Energie notwendigen Oxydationsprozesse nicht ablaufen lassen kann. Die Summe solcher Veränderungen bedeutet für den Patienten eine Begünstigung des Krankheitsverlaufes. Es ist aber nicht gesagt, daß die genannten Wirkungen der Mikroorganismen auf den Tierkörper immer gleich sein müßten. Es kann beispielsweise durch den einen Keim der andere örtlich begünstigt, die Antikörperproduktion aber angeregt werden. Einer gegenseitigen Schädigung der Keime kann auch eine Hemmung der Antikörperbildung gegenüberstehen.

Es seien einige Beispiele von Antagonismen angeführt.

Die Schutzwirkung der Bakterienflora auf der Körperoberfläche oder in Körperhöhlen gegenüber Saprophyten oder pathogenen Keimen ist sicher auch bei Tieren grundsätzlich vorhanden, im einzelnen aber wenig bekannt. Gegen die Annahme, daß der tuberkulöse Organismus gegenüber anderen Infektionen anfälliger sei als der

gesunde, sprechen Erfahrungen in Grippeepidemien, wonach Lungentuberkulose geringe Neigungen zu Grippe haben und bei ihnen die Grippe leichter verläuft, als bei Nichttuberkulösen (Amelung, Bochalli, Creischer, Deutsch, Dorn, Guggenheim, Guth, Hayek, Kieffer, Kayser, Leichtweiß, Rickmann u. a. zit. nach T. Hirayama).

Antagonistische, d. h. für das Versuchstier günstige Wirkungen wurden beobachtet bei gleichzeitiger Infektion von Meerschweinchen und Mäusen mit Milzbrand bei Friedländer, Typhus, Coli und *Pyocyanus*, während Paratyphus, *Prodigiosus*, *Proteus*, Mesenterikus, Pneumokokken und Streptokokken ohne Einfluß auf den Verlauf des Milzbrandes waren (Silberschmidt und Schoch). Auch bei Kaninchen wird Milzbrand durch Friedländer und *Prodigiosus* gemildert (Pawlowsky). T. Hirayama infizierte Meerschweinchen i. p., i. v. oder s. k. mit einem sehr virulenten Tuberkelbazillenstamm, und 5—30 Tage später subkutan mit virulenten Milzbrandbazillen. Während die Kontrollen an Milzbrand starben, zeigten sämtliche tuberkulöse Milzbrandmeerschweinchen entweder eine Verlängerung des Lebens, oder sie überstanden die Milzbrandinfektion und gingen später an generalisierter Tuberkulose zugrunde, ohne daß bei der Sektion Milzbrandbazillen gefunden wurden. Auch die mit Calmette-Guérin-Bazillen infizierten Meerschweinchen zeigten eine Resistenz-erhöhung gegen Milzbrand. Im Glas aber ließ sich der Milzbrandbazillus weder durch Tuberkelbazillen noch durch B. C. G. beeinflussen. Bei gleichzeitiger Infektion von Mäusen mit verschiedenen Typen von Pneumokokken erscheint nur ein Typ im Blut, während die andern unterdrückt werden (Neufeld und Mitarbeiter). Ein Antagonismus wurde auch beobachtet zwischen einem hämolytischen Streptokokkus und einem Pneumokokkus. Gelegentlich kann Erysipel Lungentuberkulose, Hautlues oder Gonorrhoe günstig beeinflussen, wobei aber die allgemeine Lues unberührt bleibt (Falcone, Petersen, Horwitz, A. Schmidt, Schwimmer, zit. nach Perla und Marmorston). Die günstige Wirkung der Malaria-infektion auf die Lues des Menschen ist bekannt. Bei gleichzeitiger Infektion von Mäusen mit *Trypanosoma brucei* (Nagana) und Rekurrensspirochäten erscheint eine Verzögerung der Trypanosomenkrankheit (Kawahura).

Zusammenfassung

Misch- und Sekundärinfektionen sind häufige, entweder regelmäßige oder akzidentelle, Ursachen von Tierkrankheiten. Am zahlreichsten sind Kombinationen von Viren und Bakterien.

Die beteiligten Mikroorganismenarten sind entweder beide (für sich allein) pathogen, oder nur die eine ist pathogen. Die Kombination zweier nicht pathogener Keimarten als Krankheitsursache ist selten. Das Zusammentreffen und Zusammenwirken

zweier Mikroorganismen ist entweder rein zufällig oder es besteht eine gewisse Gesetzmäßigkeit, insofern nur die Kombination immer derselben zwei Erregerarten zu einer bestimmten Krankheit führt (Komplexinfektion). Gewisse Keimarten können nur in Gesellschaft mit andern im Gewebe proliferieren (Tetanus). Die beteiligten Mikroorganismen treten entweder miteinander in das Gewebe, oder der „Sekundärfizient“ ist vor dem Hauptinfizienten im Körper, kann aber erst proliferieren, nachdem dieser eingetreten und das Gewebe krank gemacht hat, oder der Sekundärfizient gelangt nach dem Primärfizienten ins Gewebe, oder er provoziert ein Rezidiv einer latenten Infektion. Die Wirkung des Primärfizienten besteht in einer örtlichen Gewebsänderung im Krankheitsherd und in allgemeiner „Umstimmung“ des Organismus, wodurch die Ansiedelungsbedingungen für später eintretende pathogene Keime geändert, teils verbessert, teils verschlechtert werden. Latente Infektionen — mit oder ohne vorausgegangene Krankheit — können durch eine neue (Sekundär-) Infektion provoziert bzw. aktiviert werden.

Außer gegenseitiger Unterstützung zweier Mikroorganismen im Tierkörper (Symbiose), welche z. T. auf physikalischer und chemischer Umänderung des Substrates, z. T. auf der Bildung neuer, als Nähr- und Wuchsstoffe dienender Substanzen beruht, gibt es auch gegenseitige Schädigung (Antibiose), wobei ein zweiter Erreger nicht zur pathogenen Wirkung gelangen kann.

Literatur

K. Ammann und E. Heß, Schweiz Arch. Tierheilk. 88, 285 und 333, 1946. — L. Balozet, Compt. rend. acad. sci. 198, 992, 1934. — K. Beller und E. Schwarzmaier, Arch. wiss. und prakt. Tierheilk. 76, 24, 1940. — K. Beller und E. Traub, Zschr. Vet. Kunde 53, 88, 1941. — A. Boivin und A. Delaunay, Experientia 1, 262, 1945. — A. Boivin und A. Delaunay, L'Organisme en lutte contre les microbes, Paris 1947. — Brenn, Zentralbl. Bakt. Orig. 94, 155, 1925. — H. F. Budach, Diss. Hannover 1941. — J. A. Campell und P. Fildes, Brit. J. exp. Path. 12, 77, 1931. — F. Duran-Reynals, Bact. Rev. 6, 197, 1942. — Duval, J., exper. Med. 13, 374, 1911. — P. Fildes, Brit. J. exp. Path. 8, 387, 1929; 10, 151, 197, 1929. — W. Frei, Schweiz. Arch. Tierheilk. 76, 497, 1934; 81, 390, 1939. — W. Frei, Allg. Biol. der anaerob. Bakt. und Pathol. der Anaerob. Erg. allg. Path. und path. Anat. 31, 1, 1936. — W. Frei, (veg. Nervens.) Erg. allg. Path. und path. Anat. 34, 181, 1939. — W. Frei, Festschrift Baer 1940. — B. Fust, Hdb. der Virusforsch. 1. Erg., Bd. 195, 1944. — D. A. Gill, Vet. J. 89, 159, 1933. — Grazia und Linz, Annal. Inst. Pasteur 49, 131, 1932. — E. Heß, Diss. Zürich 1939. — L. F. Hewitt, Biochem. J. 24, 512, 669, 676, 1551, 1930; 25, 858, 1931. — T. Hiramaya, Zschr. Immunit. forsch. 68, 218, 230, 1930. — O. Hunault,

Diss., Paris 1939. — P. Kästli, Schw. Arch. Tierheilk. 82, 55, 1940. — Kawahura, Zbl. Bakt. Orig. 120, 58, 1931. — L. S. King, J. exp. Med. (Am.) 72, 573, 1940. — B. C. Knight und P. Fildes, Biochem. J. 24, 1491, 1930. — B. C. Knight, Hormones and Vitamines 3, 105, 1945. — F. Kradolfer, Schweiz. Zschr. Path. und Bakt. 9, 1946. — G. Miescher, Schweiz. med. Wschr. 77, 706, 1947. — G. Miescher und C. Böhm, Schweiz. Zschr. Path. und Bakt. 10, 565, 1947. — H. Mießner und Schoop, Ergeb. Hyg. 11, 1930. — Neufeld und Mit. Zbl. Bakt. Ref. 105, 476, 1932. — A. D. Pawlowsky, Zschr. Hyg. 33, 261, 1930. — D. Perla und J. Marmorston, Natural Resistance and Clinical Medicine, Boston 1941. — W. Pfenninger, Diss., Zürich 1916. — A. W. Roach, Vet. Record 57, 13, 1945. — Sdrodowski, Annal. Inst. Pasteur, 42, 1242, 1928. — M. Seelemann und K. Siemonsen, Deutsch. tier. Wschr. 1940, S. 85. — R. E. Shope, J. exp. Med. 54, 349 und 373, 1931. — W. Silberschmidt und Schoch, Annal. Inst. Pasteur 34, 1920. — B. T. Simms und F. W. Miller, Oregon Agr. Exp. Stat. Bull. 1922, 192. — B. T. Simms und O. H. Muth, Oregon Agr. Exp. Stat. Bull. 1934, 832. — H. Stünzi, Diss. Zürich, 1945. — F. H. Teale, J. Path. and Bact. 37, 185, 1933. — F. H. Teale und Embleton, Lancet I, 234, 1913; Zschr. Immunitätsforsch. 19, 643, 1913. — Topley und Wilson, Principles of Bacteriol. and Immunol, 13. Aufl., 2. Bd., 1343, 1947. — O. Waldmann, Deutsch. tier. Wschr. 1936, 847. — O. Waldmann und K. Köbe, Berl. tier. Wschr. 1935, 2; Zentralbl. Bakt. Orig. 133, 49, 1934. — S. A. Waksman, Microbial Antagonisms and Antibiotic Substances, New York 1945. — G. C. White, L. F. Rettger und J. G. Mc Alpine, Connect. Agr. Stat. Bull 1924, 123.

Über die Bekämpfung der Rindertuberkulose während der Sömmerung¹⁾

Von Dr. A. Schoechli, Kantonstierarzt, Aarau

An einer Alpfahrtskonferenz über die Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit der Alpung der Nachwuchstiere zu sprechen, hieße mehr als nur offene Türen einrennen. Und dennoch scheint mir ein Hinweis auf die Bedeutung der Sömmerung im Hinblick auf die dadurch in einzigartiger Weise erreichbare Erhöhung der Resistenz gegenüber den chronischen Tierseuchen, insbesondere der Tb, nicht ganz überflüssig.

Mit der Feststellung dieses Zusammenhanges zwischen Alpung und Schutz vor der Ansteckung mit der Tuberkulose, haben wir denn auch schon den Kernpunkt unseres Themas berührt.

¹⁾ Referat, gehalten an der Alpfahrtskonferenz der deutschsprachigen Kantone in Aarau, 14. Februar 1949.