

**Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der
Ludwig – Maximilians – Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Wolfgang G. Locher M.A.**

**Die Vorstellungen
und
das Wissen
von der Wirkweise
des Choleraerregers
Vibrio cholerae im Wandel der Zeit**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität zu München**

**vorgelegt von
Anna Philine Schlagberger
aus Bremen**

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang G. Locher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rainer Haas

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2009

| | |
|--|----|
| I. Einleitung..... | 5 |
| II. Fragestellung | 7 |
| III. Material und Methode | 8 |
| IV. Der aktuelle Wissensstand zur Cholera | 9 |
| 1. Taxonomie..... | 9 |
| 2. Nachweis | 9 |
| 3. Epidemiologie | 10 |
| 4. Klinik..... | 10 |
| 5. Pathogenese..... | 11 |
| 6. Spezifische Immunität..... | 12 |
| 7. Therapie..... | 12 |
| 8. Prävention..... | 13 |
| V. Hauptteil | 14 |
| Die Cholera pathogenese im Wandel der Zeit | 14 |
| 1. Die Entdeckung des Choleraerregers | 14 |
| 1.a Die Isolierung des Kommabazillus durch Robert Koch..... | 15 |
| 1.b Zögerliche Akzeptanz | 17 |
| 1.c Die lokalistische Schule | 19 |
| 1.d Die Cholera als Intoxikation | 22 |
| 2. Die Zwischenjahre..... | 25 |
| 2.a Das Wesen des Choleraerregers | 25 |
| 2.b Die Endotoxintheorie | 29 |
| 2.c Die indirekte pseudoallergische Wirkung | 32 |
| 2.d Die Schwierigkeiten eines geeigneten Tiermodells | 36 |
| 2.e Der intakte Darm | 40 |
| 3. Das Choleraenterotoxin..... | 43 |
| 3.a Die Entdeckungen Des und Duttas 1959..... | 43 |
| 3.b Die Rückbesinnung auf den Darm | 45 |
| 3.c Phillips und die quantitativen Elektrolytmessungen | 47 |
| 3.d Der Permeabilitätsfaktor | 49 |
| 3.e Die Filtrationstheorie..... | 51 |
| 4. Die Adenylatzyklasetheorie | 52 |
| 4.a Die Isolierung des Choleraenterotoxins (Choleraerregers) | 52 |
| 4.b Elektrolytstudien an dem geeigneten Modell..... | 53 |
| 4.c Die Second - Messenger - Theorie | 55 |
| 4.d Der intestinale Effekt von cAMP | 56 |
| 4.e Die aktivierte Adenylatzyklase..... | 57 |
| 5. Subzelluläre und molekulare Forschung..... | 58 |
| 5.a. Die Substruktur des Choleraenterotoxins..... | 58 |
| 5.b. Der spezifische Toxinrezeptor | 59 |
| 5.c. Die intrazelluläre Wirkweise des Choleraenterotoxins | 60 |
| 5.d Molekulargenetik | 62 |
| 6. Virulenz..... | 64 |
| 6.a. Begriffswandel | 64 |
| 6.b Die Virulenzfaktoren..... | 67 |
| 6.c Weitere Enterotoxine..... | 71 |
| 6.d Prädisposition | 72 |

| | |
|---|-----|
| 6.e Non - O1 - Vibrionen | 73 |
| 7. Ausblick | 75 |
| 7.1. Zukünftige Forschung | 75 |
| VI. Diskussion..... | 77 |
| 1. Die Entwicklung der Pathogenesetheorien im Spiegel der Lehrbücher..... | 77 |
| 2. Wissenschaftstheorie: Wechselseitige Beeinflussung der Choleraforschung und der Bakteriologie | 79 |
| 3. Nichtmedizinische Ursachen eines vermehrten Forschungsinteresses | 81 |
| 4. Die Errungenschaften der Choleraforschung | 84 |
| 4.1 Prophylaxe und Therapie | 84 |
| 4.2 Immunologische Grundlagenforschung | 86 |
| 4.3 Darmphysiologie | 87 |
| 4.4 Biochemie..... | 88 |
| 5. Sinn einer historischen Analyse der Cholera-pathogenese..... | 90 |
| VII. Zusammenfassung | 92 |
| VIII. Literaturverzeichnis..... | 96 |
| 1. Lehrbücher und Lexika | 96 |
| 2. Weitere Bücher und Veröffentlichungen | 104 |

I. Einleitung

Die Cholera ist eine pandemisch auftretende Durchfallerkrankung, die den Dünndarm des Menschen befällt, zu einem schweren Wasser – und Elektrolytverlust und in der Mehrzahl der Fälle unbehandelt zum Tode führt. Auch wenn die Cholera keine ausschließliche Tropenkrankheit ist, so tritt sie gegenwärtig vorwiegend in den tropischen Ländern auf, da dort begünstigende Bedingungen wie unzureichende Hygiene, beengte Wohnverhältnisse und ein Mangel an sauberem Wasser vorherrschen.¹

Die Cholera ist seit der Antike bekannt und auf dem indischen Subkontinent beheimatet.² Über das erste Auftreten der Cholera außerhalb Indiens sind die Meinungen geteilt, da die Verwendung des Cholerabegriffes über die heutige Bedeutung hinaus in den Anfängen der Medizin für viele weitere unspezifische epidemisch - auftretende Durchfallerkrankungen verwendet wurde.³ Die sieben Seuchenzüge seit Beginn des 19. Jahrhunderts sind dagegen als spezifische Cholerapandemien aufzufassen.⁴ Das plötzliche und heftige Auftreten der Cholera in Europa (seit 1831) löste die Pest als bisher gefürchtetste Seuche ab und führte zu einem Massensterben in den dicht bevölkerten Städten des 19. Jahrhunderts.⁵

Die etymologische Bedeutung der Bezeichnung Cholera ist nicht vollkommen geklärt: Da sich der Begriff der Cholera schon in den hippokratischen Schriften⁶ findet, könnte er sich von den griechischen Worten für Darmleiden, Gallenfluss oder auch Dachrinne ableiten.⁷

¹ Die neuesten epidemiologischen Zahlen, die der WHO für 2007 gemeldet wurden, nennen 177 963 Cholerafälle in 53 Ländern; davon endeten 4031 tödlich. In nahezu 94 % aller Fälle war der afrikanische Kontinent betroffen. Die tatsächliche Anzahl der Cholerafälle wird aber wesentlich höher geschätzt; WHO, 2008a, 2.

² Eine erste Erwähnung der Cholera findet sich in antiken indischen Quellen; Fossel, 1903, 802; Eble, 1800 bis 1825, 330; Haeser, 1845, 869.

³ Eble, 1800 bis 1825, 329/330; Fossel, 1903, 802/803. Ebenso wurde die uns heutzutage als Cholera bekannte Krankheit mit anderen Bezeichnungen belegt, beispielsweise Blausucht; Briese, 2003, 45.

⁴ „Wir verstehen hier unter Cholera nicht jene, schon vor uralten Zeiten und unter allen Zonen beobachtete, in Deutschland unter dem Namen Gallenruhr, Brechruhr bekannte, sondern eine so zu sagen neue, wenigstens in Europa erst seit dem 19ten Jahrhundert erschienene, mit noch ganz andern, als der gewöhnlichen Brechruhr charakteristischen Zeichen versehene, äusserst mörderische Krankheit, welche seit dem Jahre 1817 sich von Ostindien, ihren eigentlichen Stammlande, aus, theils in östlicher, besonders aber in westlicher Richtung, jedoch auf eine höchst merkwürdige, oft unerklärliche Art über einen grossen Theil von Asien, Europa und Afrika bis nach Amerika verbreitete, und trotz den von allen Seiten getroffenen, in früheren Zeiten bei ähnlichen Seuchen bei weitem nicht so vollständige Massregeln zur Beschränkung derselben, eine ungeheure Menge Menschen aus allen Klassen dahinraffte und in ihrem fortschreitenden Laufe durch nichts aufgehalten werden konnte.“ Eble, 1800 bis 1825, 329; Haeser, 1845, 869; Pollitzer, 1959, 17.

⁵ Naphy u. Spicer, 2003, 177

⁶ Im Fünften Buch der Epidemien findet sich schon die Bezeichnung Cholera für einen schweren (höchstwahrscheinlich unspezifischen) Brechdurchfall: „Zu Athen wurde ein Mann von der Cholera ergriffen; er erbrach und hatte Durchfälle und Schmerzen und weder das Erbrechen noch der Bauchfluß konnte gestillt werden. Er verlor die Stimme und vermochte nicht mehr, sich vom Bette zu erheben. Es wurde ihm dunkel vor den Augen und diese sanken ein. Er bekam Krämpfe im Magen vom Darm her und Schluchzen. Die Darmentleerungen waren weit reichlicher als das Erbrochene.“ zit. n. Sticker, 1912, 1. Es werden die klassischen Symptome des schweren Choleraanfalles beschrieben: unstillbare Choleradiarrhoe, die das Erbrechen überwiegt, Krämpfe, Vox cholericus, halonierte Augen, Kreislaufkollaps. Daher wird das klassische Krankheitsbild auch als hippokratisches Bild der Cholera bezeichnet. Vgl. auch Haeser, 1845, 866f, der weitere antike Autoren anführt, das von ihnen beschriebene Krankheitsbild aber als gewöhnlichen Brechdurchfall von der indischen Cholera abgrenzt.

⁷ Kraus, 1844, 228; Haeser, 1845, 867; Sticker, 1912, 2., Guttman, 1906, 192; Hoffmann, 1951, 173

Doerr u. Elias verwiesen auf einen weiteren möglichen Zusammenhang des Wortes Cholera mit dem hebräischen alttestamentarischen Wort „Koli - ra“ für „böse Krankheit“.⁸

⁸ Doerr u. Elias, 1925, 539; Haeser, 1845, 867; Guttman, 1906, 192; Hoffmann, 1951, 173. Vgl. auch Briese, 2003, 43, dieser Autor verweist auf die schon in der Antike bestehenden etymologischen Differenzen bezüglich des Begriffes Cholera.

II. Fragestellung

Die vorliegende Dissertation behandelt den Wandel im Wissen und von den Vorstellungen von der Wirkweise des Choleraerregers *Vibrio cholerae*, der 1883 von dem deutschen Bakteriologen Robert Koch (1843 – 1910) isoliert wurde. Als Schicksalsfrage für die Reputation der Medizin im 19. Jahrhundert darf die Lösung der lange ungeklärten Ätiologie der Cholera angesehen werden.⁹ Mit der Entdeckung des spezifischen Choleraerregers *Vibrio cholerae* 1883 durch Robert Koch kam diese Kontroverse zu einem endgültigen Abschluss. Doch war damit keinesfalls die Pathogenese der Cholera geklärt: Über die Wirkweise des Choleraerregers wurden nach 1883 die unterschiedlichsten Hypothesen ersonnen, die sich innerhalb von Jahrzehnten ablösten. Es sollte nahezu 80 Jahre dauern bis sich die Wissenschaftler auf das heute gemeinhin akzeptierte Konzept der Enterotoxinose einigen konnten.

Durch die jahrzehntelange wissenschaftliche Beschäftigung mit der Frage nach ihrer Pathogenese ist die Cholera zu der besterforschten bakteriellen Krankheit geworden.¹⁰ Dennoch weist auch die gegenwärtige Theorie von der Adenylatzyklaseaktivierung ungelöste und kontrovers diskutierte Unstimmigkeiten auf, so dass ein abschließendes und vollkommenes Verständnis der Cholerapathogenese auch in naher Zukunft noch nicht zu erwarten ist. Auch der heutige Wissenstand muss letztlich als eine mögliche Theorie der Cholerapathogenese aufgefasst werden und unterliegt daher – wie alle Daten der medizinischen Wissenschaft – einer ständigen Überprüfung und auch einem beständigen Wandel.

In der medizingeschichtlichen Literatur wurde die Entwicklung der einzelnen Pathogenesetheorien zur Cholera bisher nicht untersucht. Es gibt auch nur wenige medizinhistorische Publikationen, die sich mit der Geschichte der Choleraforschung befassen. Dazu gehören Stickers „Abhandlungen aus der Seuchengeschichte und Seuchenlehre“ von 1912, Pollitzers Cholera – Monographie von 1959, van Heyningens und Seals Schilderung des US-amerikanischen Anteils an der Choleraforschung von 1947 bis 1980 und drei Cholera – Sammelwerke von Barua und Burrows (1974), von Ouchterlony (1980) und von Barua und Greenough (1992). Pollitzers Monographie, eine sehr ausführliche, aber leider wenig geordnete Zusammenfassung des gesamten Wissens über die Cholera bis zu ihrem Erscheinungsjahr 1959, wurde im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation WHO erstellt. Wie aus dem Vorwort ersichtlich sollte sie den Zugriff auf schwerzugängliches und verloren gegangenes Wissen über die Cholera insbesondere allen epidemiologisch Verantwortlichen ermöglichen.¹¹ Das Werk von van Heyningens und Seal kann nur mit gewisser Vorsicht beurteilt werden, da es wegen seiner einseitigen Betrachtung des US – amerikanischen Anteils an der Choleraforschung kein repräsentatives Bild der Forschertätigkeit in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts widerspiegeln kann. Mit Ausnahme Georg Stickers sind die Autoren keine Medizinhistoriker, sondern Wissenschaftler mit langjähriger Forschererfahrung auf dem Gebiet der Cholera und haben daher naturgemäß ihre spezifische Sichtweise.

Diese Dissertation versteht sich nicht nur als eine chronologische Abhandlung der verschiedenen Pathogenesetheorien, sondern versucht darüber hinaus, die Ursachen für einen Wandel zu ergründen, soweit dies bei der vorliegenden Quellenlage möglich ist.

⁹ Locher, 1988, 93; Locher, 2001, 382

¹⁰ WHO, 2003, 74

¹¹ Pollitzer, 1959, 7: „To assist public health services responsible for cholera control in endemic areas and to provide guidance for those who may one day be faced with the problem in countries now free from the disease, the World Health Organization invited Dr. R. Pollitzer to prepare a monograph on cholera.“

III. Material und Methode

Um die eingangs gestellte Frage nach dem wechselnden Kenntnisstand über die Entstehung des Krankheitsbildes der Cholera zu beantworten, wurden in erster Linie die verschiedenen Pathogenesetheorien in den zeitgenössischen Lehrbüchern der (Inneren) Medizin und Mikrobiologie betrachtet. Auf diese Weise ist der Zugang zu den allgemein anerkannten Hypothesen über die Cholera-Pathogenese gegeben und die zeitliche Einordnung möglich. Es wurden nahezu 100 deutsche Lehrbücher aus den Jahren 1800 bis 2005, 3 medizinische Lexika verschiedener Jahrzehnte und 4 englische Lehrbücher der Jahre 1987, 1992, 1995 und 1996 betrachtet. Dies entspricht der Anzahl an Lehrbüchern, die der Verfasserin in den verschiedenen universitären und staatlichen Bibliotheken im Raum München zugänglich waren. Leider fehlt bisher eine systematische Sammlung an historischen medizinischen Lehrbüchern, so dass der Bestand große Lücken aufweist.

Mit der Betrachtung der Lehrbücher wird man allerdings nur einem Teilaspekt der Entwicklung gerecht, zumal vorwiegend deutschsprachige Lehrbücher behandelt werden. Zudem finden sich seit Mitte des 20. Jahrhundert nur noch kurze Abschnitte zur Pathogenese in den Lehrbüchern. Dies ist einerseits durch den Mangel an einer allgemein akzeptierten und längerfristig bestehenden Hypothese¹² erklärbar, andererseits durch eine zunehmende Spezialisierung in der Medizin mit der Etablierung neuer Disziplinen wie beispielsweise der Genetik. Um Entwicklungen aufzuzeigen und Hypothesen besser zu erläutern, musste daher zusätzlich auf Veröffentlichungen und Publikationen in verschiedenen Fachzeitschriften zurückgegriffen werden.

¹² Dies gilt insbesondere für den Zeitraum 1930 bis 1970.

IV. Der aktuelle Wissensstand zur Cholera

Zum besseren Verständnis wird der historischen Betrachtung der einzelnen Pathogenesetheorien das zeitgemäße Wissen über die Cholera vorangestellt:

1. Taxonomie

Der 1883 von Robert Koch entdeckte Erreger der Cholera gehört zur Gattung der Vibrionen. Vibrionen sind gramnegative, kommaförmig gebogene, monotrich polar begeißelte Stäbchenbakterien, die aerob und fakultativ anaerob wachsen. Sie sind äußerst alkaliresistent, aber säureempfindlich.¹³ Die Spezies *Vibrio cholerae* zeichnet sich durch ein gemeinsames thermolabiles Geißel-H-Antigen aus. Die Klassifikation erfolgt anhand ihrer thermostabilen Soma – O - Antigene¹⁴: Das Serovar O1 ist „in der Regel“ der Erreger der Cholera, alle weiteren Serovare werden den non-O:1-Vibrionen zugeordnet.¹⁵ Die O1 - Serovare werden nochmals nach bestimmten Merkmalen¹⁶ in die Biovare *cholerae*¹⁷ und eltor unterteilt, wobei Biovar eltor weniger virulent ist, aber dasselbe Krankheitsbild der Cholera erzeugt. Die Biovare lassen sich wiederum den serologischen Varianten¹⁸ Inaba, Ogawa und möglicherweise auch Hikojima zuteilen.¹⁹

Non - O1 Serovare galten bis 1992 als nicht choleraerzeugend und wurden für leichte oder choleraähnliche Durchfallerkrankungen verantwortlich gemacht. 1992 wurde in Indien und Bangladesh erstmals ein Serovar O139 - Bengal entdeckt, welches ebenfalls das klassische Krankheitsbild der Cholera auslöste und epidemische Ausbrüche verursachte. Der Serotyp O139 - Bengal besitzt dieselben Virulenzeigenschaften wie der O1 *Vibrio cholerae*.²⁰

2. Nachweis

Die Diagnose gelingt durch die Kultur²¹ aus dem Cholerastuhl oder aus Erbrochenem: In flüssigen Kulturmedien bildet sich durch das Vibrionenwachstum eine sogenannte Kahnhaut aus, auf Spezialnährböden zeigen sich gelbe, flache Kolonien. Ebenfalls beweisend ist der mikroskopische Nachweis aus dem Stuhl. Eine Schnelldiagnose kann mittels Nachweis des Cholera-toxins *ctx* durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) erfolgen. Eine serologische Zuordnung mit Hilfe spezifischer Anti – O - Antikörper ist möglich.²²

¹³ Hof u. Dörries, 2005, 400/401; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 272

¹⁴ Das O-Antigen ist Teil des spezifischen Lipopolysaccharid LPS der Äußeren Membran gramnegativer Bakterien und Kriterium der Unterteilung der Spezies *Vibrio cholerae* in die einzelnen Serovare oder Typen, welche somit antigenetisch unterschiedliche Entitäten darstellen; Kayser et al., 1998, 147/148. Zur Klassifikation vgl. Sakazaki, 1992, 37-45; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 814.

¹⁵ Kayser et al., 1998, 296; Heesemann, 2001, 331; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273

¹⁶ Der Biovar eltor unterscheidet sich vom klassischen Biovar durch sein Vermögen zur beta-Hämolyse, die durch die Produktion eines thermolabilen Hämolsins in Abhängigkeit von bestimmten Kulturbedingungen gewährleistet ist, durch seine Unempfindlichkeit gegenüber dem *Vibrio-cholerae*-Phagen IV und durch die positive Voges-Proskauer-Reaktion; Sakazaki, 1992, 37; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 276.

¹⁷ classical in der englischen Literatur

¹⁸ Diese Serovarianten ergeben sich durch quantitative Unterschiede an den O-spezifischen Seitenketten der LPS

¹⁹ Sakazaki, 1992, 43-45; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275.

²⁰ Basu, 2000; Heesemann, 2001, 331; Ramamurthy et al., 2003, 8/9; Oethinger, 2004, 67; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273/274; Hof u. Dörries, 2005, 401f; WHO, 2008b, 1

²¹ Zur Anzucht werden hochalkalische Selektivmedien (pH 8-9) verwendet wegen der ausgesprochenen Alkaliresistenz der Cholera-vibrionen. Nach ca. 6 h erfolgt die Übertragung auf ein Selektivmedium (TCBS); Hahn u. Liesenfeld, 2005, 276.

²² Heesemann, 2001, 335; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 276; Hof u. Dörries, 2005, 401

3. Epidemiologie

Wasser gilt als das wichtigste Medium bei der Übertragung der Cholera, insbesondere bei plötzlichen und großen Ausbrüchen. Ebenso können kontaminierte Lebensmittel und Gebrauchsgegenstände die Cholera (indirekt) übertragen. Menschliche Dauerausscheider sind selten. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich, aber wohl selten. Ein tierisches Reservoir ist nicht bekannt, allerdings wird die Bedeutung von Fischen, Schalentieren und Muscheln als mögliche Reservoirs diskutiert. Die aktuelle Forschung geht durchaus von einem extraintestinalen Lebenszyklus mit einem natürlichen Reservoir in der Umwelt aus. Dabei vermehren sich die Vibrionen an Zooplankton gebunden im Wasser und können so über weite Strecken verbreitet werden. Bei Nährstoffmangel ist die Ausbildung eines infektiösen Ruhezustandes möglich.²³

Die klassischen Endemiegebiete der Cholera sind die tropischen und subtropischen Flussdeltas Asiens, hier vor allem auf dem indischen Subkontinent. Dort tritt die Cholera vorzugsweise in den Sommer- und Herbstmonaten auf. Im Zuge der gegenwärtigen siebenten Pandemie haben sich auch in den ariden Gebieten von Afrika und Süd- und Mittelamerika endemische Herde gebildet.²⁴ Außerhalb ihrer Endemiegebiete tritt die Cholera wiederholt in epidemischen Ausbrüchen auf, wobei vor allem schlechte Hygienebedingungen diese Ausbreitung fördern. Seit dem 19. Jahrhundert kam es zu sieben weltweiten Seuchenzügen (Pandemien).²⁵ Die gegenwärtige siebte Pandemie (seit 1961) wurde dabei erstmals von dem Biovar eltor verursacht.²⁶ Der zunehmende Handel und (Reise)-Verkehr einerseits und große Bevölkerungsbewegungen²⁷ andererseits haben diese pandemische Ausbreitung der Cholera gefördert. Seit 1925 ist die Cholera nicht mehr epidemisch in Europa aufgetreten. In Deutschland kam es 1892 zur letzten großen Epidemie in Hamburg, die bis zu 10 000 Todesopfer forderte.²⁸

4. Klinik

Nach Überwindung der Magenbarriere besiedeln die Vibrionen den oberen Dünndarm²⁹, vermehren sich im Darmlumen und produzieren das für die Krankheit verantwortliche spezifische Gift, das Choleraenterotoxin. Die Vibrionen sind nicht invasiv. Die Cholera ist somit eine klassische Toxikose.³⁰ Die klassischen Symptome der Cholera stellen sich nach einer relativ kurzen Inkubationszeit von weniger als einem bis maximal fünf Tagen ein: Heftige, aber schmerzlose wässrige Durchfälle (sogenannte „Reiswasserstühle“) und Erbrechen führen zu einem starken isotonen Flüssigkeitsverlust des Körpers von bis zu 25 l pro Tag. Als Folge dieser Exsikkose zeigt sich das typische Aussehen der Kranken: Abhängig vom Dehydrierungsgrad zeigt sich ein eingesunkenes Abdomen („Kahnbauch“) und Augen, exsikierte Haut („Waschfrauenhände“) und Schleimhäute, Zyanose und eine heisere Stimme, die *Vox cholericæ*. Wadenkrämpfe stellen sich bei dem gleichzeitigen Verlust von Elektrolyten ein. Schließlich stellt sich das Stadium *algidum*³¹ ein, welches durch einen

²³ Keusch u. Deresiewicz, 1995, 814; WHO, 2000; Heesemann, 2001, 333 - 336; Feldmeier, 2003, 41; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273 - 277; WHO, 2008b, 1

²⁴ Keusch u. Deresiewicz, 1995, 814; WHO 2000; Heesemann, 2001, 335f; WHO 2003, 76/77

²⁵ Nach Auffassung einiger Autoren kam es mit dem Auftreten des cholera pathogenen Serovars O139 Bengal zu einer achten Pandemie; WHO, 2003, 77; Ramamurthy et al., 2003, 1. Vgl. auch Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274, diese Autoren gestehen dem Serovar O139 keine pandemische Bedeutung zu.

²⁶ Kayser, 1998, 298/299; WHO, 2000; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273; WHO, 2008b, 1

²⁷ durch Kriege, Katastrophen, Pilgerzüge nach Mekka etc.

²⁸ Kollé u. Prigge, 1928, 6; Pollitzer, 1959, 39/40; Evans, 1990, 9; Barua, 1992, 14; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 272

²⁹ da hier ein alkalisches Milieu besteht; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273.

³⁰ Kayser, 1998, 298; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273; Hof u. Dörries, 2005, 402.

³¹ von lateinisch *algidus* = kalt

Blutdruckabfall und den damit verbundenen Symptomen charakterisiert ist.³² Der Bikarbonatverlust über den Cholerastuhl verstärkt die Azidose.³³ Der Tod erfolgt durch Kreislaufversagen oder im urämischen Koma.³⁴ Diese schwerste Form der Cholera wird als Cholera gravis oder siderans³⁵ bezeichnet. Unbehandelt beträgt die Mortalität der Cholera nahezu 50 Prozent.³⁶ Die recht seltene Form der Cholera sicca³⁷ führt innerhalb weniger Stunden zum Tode und verläuft ohne eine Durchfallsymptomatik.³⁸ Histopathologisch zeigt sich im Dünndarm ein Normalbefund. Degenerative Veränderungen sind postmortal bedingt.³⁹

Neben diesem klassischen Krankheitsverlauf gibt es eine Reihe von weiteren Krankheitsvarianten. Die asymptomatischen Infektionen⁴⁰ und leichten Krankheitsformen⁴¹ sind von besonderer epidemiologischer Bedeutung. Sie sollen schätzungsweise 75 % aller Cholerainfektionen ausmachen. Der Ausprägungsgrad der Erkrankung scheint von bestimmten Virulenzfaktoren abhängig zu sein, welche die Aufnahme, Kolonisation und Vermehrung der Choleravibrionen beeinflussen.⁴²

5. Pathogenese

Nach gegenwärtiger Auffassung bindet das bei der Vermehrung der Choleravibrionen freigesetzte Enterotoxin⁴³ mit seiner ringförmigen Bindungsuntereinheit B an seinen spezifischen Toxinrezeptor⁴⁴ an der Darmmukosa und setzt damit einen intrazellulären Mechanismus in Gang, der schließlich in eine sekretorische Diarrhoe mündet: Die aktive Untereinheit A des Enterotoxins gelangt über einen bislang unbekanntem Mechanismus in das Innere der Darmzelle und verändert dort den Zustand einer Regulationskomponente der Adenylatzyklase, der GTPase. Unter physiologischen Bedingungen bewegt sich das G-Protein, eine weitere Regulationskomponente der Adenylatzyklase, im aktiven Zustand zur Adenylatzyklase und führt bei dieser durch Bindung zu einer reversiblen Aktivitätserhöhung.⁴⁵ Diese Aktivierung der Adenylatzyklase wird durch das vom Enterotoxin betroffene Regulationsprotein, die GTPase, beendet. In Anwesenheit des Choleraenterotoxins wird die GTPase irreversibel inaktiviert.⁴⁶ Es resultiert damit eine

³² Der Blutdruckabfall ist durch eine Hypovolämie bedingt, die unbehandelt in den hypovolämischen Schock mit Azidose und Nierenversagen mündet und sich durch Tachykardie, Untertemperatur, Anurie, Somnolenz bis hin zum Koma zeigt.

³³ Anreicherung saurer Stoffwechselprodukte

³⁴ Mit Urämie wird das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz bezeichnet, welches sich durch eine Vergiftung des Körpers mit harnpflichtigen Stoffen auszeichnet.

³⁵ von lateinisch gravis für schwerwiegend; siderans kommt nach Ansicht d. Verf. vom lateinischen Verb siderare für sinken und könnte sich auf den Temperaturabfall während der Erkrankung beziehen.

³⁶ Kayser, 1998, 298; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815; WHO, 2000; Heesemann, 2001, 334/335; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275; Hof u. Dörries, 2005, 402; WHO, 2008b, 2

³⁷ von lateinisch siccus = trocken

³⁸ Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275

³⁹ Sack, 1992, 194/195; Schulzke, 2001, 822; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274

⁴⁰ Asymptomatische Infektionen kommen bei Infektionen durch das Biovar El Tor häufiger vor.

⁴¹ Leichte Krankheitsbilder werden in der älteren Literatur als Choleradiarrhoe und Cholerine bezeichnet; Pollitzer, 1959, 687-692.

⁴² Heesemann, 2001, 335; WHO, 2008b, 1; s. Kap. V.6.

⁴³ Das Choleraenterotoxin gehört zu den AB-Toxinen. Es setzt sich aus einer Bindungskomponente B, die ein ringförmiges Pentamer darstellt, und einer aktiven Komponente A zusammen. A wird nochmals in A1 und A2 unterteilt, wobei A1 dem enzymatisch aktiven Anteil entspricht.

⁴⁴ Der spezifische Toxinrezeptor ist das Gangliosid GM1.

⁴⁵ Das G – Protein wird durch die Bindung von GTP aktiviert. Im inaktiven Zustand ist GDP gebunden. Diese Inaktivierung wird durch eine GTPase erreicht, welche GTP zu GDP dephosphoriert; Kayser et al., 1998, 297; Heesemann, 2001, 333/334; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274.

⁴⁶ Dabei katalysiert die A1-Komponente des Choleraenterotoxins eine ADP - Ribosylierung der GTPase.

permanente Aktivierung der Adenylatzyklase,⁴⁷ die nun ihrerseits die Konzentration des intrazellulären Botenstoffs cAMP⁴⁸ in der betroffenen Darmzelle erhöht. Inwieweit die hohe intrazelluläre Konzentration von cAMP zu der sekretorischen Diarrhoe führt, ist gegenwärtig nur ansatzweise geklärt: Eine cAMP – abhängige Aktivierung zytosolischer Proteinkinasen wird angenommen. Diese Proteinkinasen aktivieren dann ihrerseits Chloridionenkanäle in der Darmmukosa. Auf diese Weise kommt es zu einer verstärkten Chloridionensekretion in den Kryptenzellen und einer verminderten Natriumchlorid – Rückresorption in den Villuszellen des Dünndarms, die dann einen osmotisch bedingten Wasser – und Elektrolytausstrom in das Darmlumen zur Folge hat. Wird das Rückresorptionsvermögen des Kolonepithels überschritten, resultiert die choleraartige sekretorische Diarrhoe.⁴⁹

Neben dem pathogenetisch wichtigsten Choleraenterotoxin sind weitere Toxine bekannt, ihre Bedeutung und pathogenetische Rolle ist aber noch nicht vollkommen geklärt.⁵⁰

6. Spezifische Immunität

Die spezifische Abwehr erfolgt hauptsächlich durch das lokale Immunsystem des Darms⁵¹, denn die Choleraeribrien sind nicht invasiv und haften lediglich an den Dünndarmzellen. Sekretorische, dimere antibakterielle Antikörper der Immunglobulinklasse IgA (sIgA) können diese Anhaftung verhindern. sIgA ist im Stuhl, im Speichel und in der Muttermilch nachweisbar.⁵² Weitere Antikörper gegen Zelloberflächenstrukturen der Vibrien sind bekannt. IgM - und geringer IgG – Antikörperklassen (Ak) werden ebenfalls vom Darmepithel sezerniert, aber in einem wesentlich geringeren Anteil⁵³. IgM - Ak können unter dem Einfluss von T-Lymphozyten zu IgA - Ak transformiert werden, was als „switching“ bezeichnet wird. Vibriozide Agglutinine lassen sich ebenfalls nachweisen, sind aber wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung.⁵⁴

Die nichtspezifische Abwehr wird durch die Magensäure, die intestinale Peristaltik, die Darmflora und die intestinale Sekretion⁵⁵ gewährleistet. Außerdem stellt die Mukosa eine mechanisch-chemische Barriere dar. Der physiologische pH - Wert der Magensäure von ca. pH 2 ist bei den genannten Schutzmechanismen von größter Bedeutung.⁵⁶

7. Therapie

Eine sofortige Therapie kann die hohe Mortalität der Cholera auf unter 1 % senken. Selbst bei einem schweren Krankheitsbild kann man in 80 – 90 % der Fälle den Ersatz des Wasser- und Elektrolytverlustes auf dem oralen Wege⁵⁷ erreichen. Nur bei schwerster Dehydratation muss

⁴⁷ „...thus cholera toxin stabilizes adenylate cyclase in an active conformation.“ Holmgren, 1992, 203.

⁴⁸ zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat, ein ubiquitärer intrazellulärer Botenstoff, s. Kap. V.4.a

⁴⁹ van Heyningen u. Seal, 1983, 284; Heesemann, 2001, 333/334; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274

⁵⁰ Heesemann, 2001, 334, Schulzke, 2001, 813, Gulbins und Lang, 2004, 45/46, vgl. Kap. V.6.c.

⁵¹ Das lokale Immunsystem der Darms wird als mucosa - associated - lymphatic - tissue (MALT) oder gut associated lymphatic tissue (GALT) bezeichnet und umfasst im Dünndarm die Lymphfollikel der Mukosa, die Peyer-Plaques und die Lymphozyten bzw. Plasmazellen und Makrophagen der Lamina propria. Die zelluläre Abwehr wird durch die Lymphozyten und Makrophagen, die humorale Abwehr durch die Plasmazellen gewährleistet, welche die IgA-AK sezernieren.

⁵² Schulzke, 2001, 815/816; Vaupel, 2004, 885; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275; Hof u. Dörries, 2005, 402

⁵³ Diese Ak-Klassen sind vorwiegend für die systemische Immunantwort bedeutend

⁵⁴ Schulzke, 2001, 816; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275

⁵⁵ Mukus, Proteasen, Detergenswirkung der Gallensäuren, lytische Enzyme wie Defensine der Panethzellen und Lysozym

⁵⁶ Rabbani u. Greenough, 1992, 210; Sack, 1992, 190; Schulzke, 2001, 815/816; Vaupel, 2004, 884/885

⁵⁷ Die standardisierte Lösung für den oralen Flüssigkeitsersatz (oral rehydration solution ORS) ist folgendermaßen zusammengesetzt: 3,5 g NaCl, 1,5 g KCl, 2,5 g NaHCO₃ und 20 g Glukose auf 1 l Wasser.

der Verlust intravenös⁵⁸ ausgeglichen werden. Die Therapie ist also wesentlich von dem Dehydratationsgrad abhängig. Nach klinischen Gesichtspunkten erfolgt eine Einteilung in drei verschiedene Dehydratationsgrade und bestimmt so das Ausmaß der Flüssigkeitssubstitution.⁵⁹

Antibiotika werden nur in schweren Fällen empfohlen, um das Stuhlvolumen, die Dauer der Diarrhoe und die damit verbundene Vibrionenausscheidung zu vermindern. Als Mittel der Wahl gilt Tetrazyklin, wobei allerdings eine zunehmende Resistenz beobachtet wird.⁶⁰

8. Prävention

Einfache Hygienemaßnahmen, hier vor allem der Zugriff auf sauberes Wasser und die gesonderte Beseitigung von Fäkalien, sind für die Prävention ausreichend. Eine Impfung wird derzeit nur als eine ergänzende Maßnahme empfohlen. Dabei haben sich orale Impfstoffe als effektiv erwiesen. Sie werden bisher hauptsächlich von Reisenden verwendet, sollen aber zukünftig auch vermehrt in den Risikogebieten angewandt werden.⁶¹

Gegenwärtig gehört die Cholera noch zu den meldepflichtigen Erkrankungen. Bei Verdacht muss eine Quarantäne von fünf Tagen erfolgen.⁶²

⁵⁸ Hier verwendet man isotone Elektrolytlösungen, z.B. Ringerlaktat.

⁵⁹ WHO, 2004, 28; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 277; WHO, 2008b, 2

⁶⁰ WHO 2008a, 273

⁶¹ Heesemann, 2001, 336; Hof u. Dörries, 2005, 403; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 277; WHO, 2005; WHO, 2006, 3/4

⁶² In Zukunft soll die Cholera nach dem Willen der World Health Assembly von dieser Liste meldepflichtiger Erkrankungen gestrichen werden. Quarantänemaßnahmen, Reise- und Handelsbeschränkungen hatten sich als wenig nützlich erwiesen. Man erhofft sich mit dieser Maßnahme einen offeneren Umgang mit Choleraausbrüchen, eine verbesserte nationale und globale Cholerakontrolle und somit Bereitschaft und Umsetzung der verschiedenen Maßnahmen; WHO, 2006, 7; WHO 2008b, 2.

V. Hauptteil

Die Choleraerregung im Wandel der Zeit

1. Die Entdeckung des Choleraerregers

Die vorliegende Arbeit beginnt ihre Analyse der verschiedenen Pathogenesetheorien zur Cholera mit der Isolierung des spezifischen Erregers *Vibrio cholerae* im Jahre 1883. In einigen, vorrangig ausländischen Veröffentlichungen wird die Entdeckung des Choleraerregers nicht Robert Koch, sondern dem italienischen Anatomen Filippo Pacini (1812-83) zugeschrieben. Er habe schon 1854 ein kommaförmiges Bakterium „microbio colerigeno“ im Stuhl Choleraerkrankter beschrieben, dieses auch als den spezifischen Erreger der Cholera erkannt und als *Vibrio cholerae* bezeichnet.⁶³ Im Jahre 1965 entschied die „Judicial Commission of the International Commission on Bacteriological Nomenclature“ in Anbetracht der Leistung Pacinis, dass die offizielle Bezeichnung für den Choleraerreger „*Vibrio cholerae* Pacini 1854“ sein sollte.⁶⁴ Pollitzer erwähnt in seiner Cholera monographie in Berufung auf Georg Sticker einen noch früheren Autor als Pacini und zählt weitere mögliche Entdecker in den 1860er Jahren auf.⁶⁵

Der Begriff „*Vibrio*“⁶⁶ selbst ist dagegen noch älter und geht auf den dänischen Naturforscher und Arzt Otto-Frederik Müller (1730-1784) zurück: Er verwendete diese Bezeichnung für die typischen Bewegungen von Mikroorganismen im Wassertropfen.⁶⁷ In den „Abhandlungen“⁶⁸ des berühmten Pathologen Rudolf Virchow (1821-1902) findet sich ein Kommentar, der recht bezeichnend für die Begriffsverwendung der Vibrionen vor der Kochschen Entdeckung ist: „Es ist vielleicht von Bedeutung, zu erwähnen, dass dasjenige, was man 1848 Vibrionen nannte, heut zu Tage als Mikrokokken oder Kugelbakterien beschrieben wird. Noch jetzt bin ich nicht von der spezifischen Natur dieser Mikroorganismen überzeugt.“⁶⁹ Die Bezeichnung „*Vibrio*“ vor 1883 entsprach also nicht zwingend dem von Koch identifizierten spezifischen Choleraerreger.

Ohne die Leistung genannter Personen mindern zu wollen, kommt m. E. Robert Koch der Ruhm des „Entdeckers“ des Choleraerregers zu, da er erstmals den spezifischen Zusammenhang zwischen Erreger und Krankheit mit einer wissenschaftlichen, noch heute gültigen Methodik aufzeigte⁷⁰ und darüber hinaus eine genaue mikrobiologische Charakterisierung des Erregers lieferte.⁷¹ Seine Arbeit auf dem Gebiet der Choleraforschung markiert letztlich den Beginn einer Ära, die mit bakteriologischen Methoden die Ätiologie

⁶³ „Del processo morboso del colera asiatico. Firenze 1880“ zit. n. Riedel, 1887, 11; vgl. auch van Heyningen u. Seal, 1983, 25; Evans, 1990, 344; De Simone, 1994, 20; Heesemann, 2001, 331; Briese, 2003, 360; moderne Autoren erwähnen folgende Veröffentlichung, welche erstmals den Choleraerreger beschrieben hätte:

„Osservazioni microscopiche e deduzioni patologiche sul cholera asiatico“ Gazzetta medica italiana federativa toscana, Firenze 1854 (nr. 4): 397-401 und 405-412 zit. n. Normann, 1991, 788; vgl. auch populäre Internetquellen, beispielsweise Ole Daniel Enersen: Who namend it ?

<<http://whonamendit.com/doctor.cfm/2605.html>> 09.01.2009.

⁶⁴ Pelling, 1978, 3

⁶⁵ Pollitzer, 1959, 97-99; vgl. auch Evans, 1990, 344

⁶⁶ Der Begriff lässt sich wohl am ehesten auf das lateinische Verb „vibrare“ für zittern zurückleiten.

⁶⁷ Hahn u. Liesenfeld, 2005, 272; Hof u. Dörries, 2005, 401

⁶⁸ Rudolf Virchow: Gesammelte Abhandlungen aus dem Gebiete der öffentlichen Medicin und der Seuchenlehre. Bd.1. Berlin 1879.

⁶⁹ Virchow, 1879, 203

⁷⁰ Schlich, 1995, 167/168

⁷¹ Ouchterlony, 1980, X

und Pathogenese der Cholera zu lösen versuchte. In den Lehrbüchern der Inneren Medizin und der Mikrobiologie wird Kochs Leistungen zu jeder Zeit eine große Anerkennung gezollt.⁷²

1.a Die Isolierung des Kommabazillus durch Robert Koch

Im Zuge der Fünften Pandemie war die Cholera im Sommer 1883 nach Ägypten gelangt. Die ägyptische Regierung bat ausländische Regierungen um Hilfe. Dies ermöglichte den „verschiedenen Regierungen“⁷³ wissenschaftliche Expeditionen mit dem Ziel der Erforschung der Cholera nach Ägypten zu schicken, da die Seuche schon einige Jahre nicht mehr in Europa aufgetreten war.⁷⁴ Darüber hinaus bot sich die Möglichkeit des direkten Leistungsvergleichs der verschiedenen nationalen Forscherteams, dem sich zu dieser Zeit auch die wissenschaftlichen Publikationen nicht entziehen konnten.⁷⁵ Die von der deutschen Regierung beauftragte Cholera - Kommission unter der Leitung von Robert Koch bestand u. a. aus dessen Schülern Georg Gaffky (1850-1918) und Bernhard Fischer (1852-1915).⁷⁶

Die Wahl Kochs zum Leiter der deutschen Kommission war dabei keineswegs zufällig gefallen: Koch war einer der führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet der Bakteriologie,⁷⁷ einer damals noch recht jungen Wissenschaft. Er hatte sich internationale Anerkennung durch seine Studien zum Milzbranderreger *Bacillus anthracis*⁷⁸ und durch die Entdeckung des Tuberkuloseerregers *Mycobakterium tuberculosis*⁷⁹ verschafft. Anfang der 1880er Jahre⁸⁰ hatte Koch erstmals Kriterien veröffentlicht, die den kausalen Zusammenhang eines Erregers und einer Infektionskrankheit beweisen sollten und die unter der Bezeichnung „Henle-Koch-Postulate“⁸¹ berühmt geworden sind. Kochs vielleicht bedeutendste Leistung lag aber auf

⁷² Eulenburg, 1894, 554/555; Romberg, 1901, 4; Krause, 1911, 316; Krause u. Rumpf, 1914, 242; Strümpell, 1914, 111; Friedberger, 1919, 493; Kolle u. Hetsch, 1919, 278/279; Doerr u. Elias, 1925, 539 und 1934, 785; Hetsch, 1928, 135; Kolle u. Prigge, 1928, 10; Seyfarth, 1934, 131; Höring, 1938, 65; Gundel u. Schürmann, 1939, 326; Domarus, 1940, 43; Gutzeit, 1944, 411; Wurm u. Walter, 1955, 135; Nauck, 1956, 246; Grunke, 1961, 119; Knothe, 1961, 247 und 1965, 303; Thofern, 1968, 328; Günther, 1969, 809; Germer, 1970, 76 und 1977, 62; Wiesmann, 1971, 96, 1974, 107 und 1978, 162; Lippelt, 1973, E202; Schaal, 1978, 277, 1984, 331 und 1994, 437; Christie, 1987, 204; Black, 1992, 176; Heesemann, 2001, 329; Hof u. Dörries, 2005, 400; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 272

⁷³ Koch, 1884a, 500; Bochalli, 1954, 72; Pollitzer, 1959, 99 erwähnt nur die deutsche und die französische Cholerakommission; Genschorek, 1982, 114 erwähnt außerdem noch eine italienische Expedition, Briese, 2003, 312/313 eine englische Delegation.

⁷⁴ Pollitzer, 1959, 38 und 97; Gradmann, 2005, 269

⁷⁵ Kern, 1977, 62-77; Gradmann, 2005, 269, 276-278, 287-294

⁷⁶ Anonym, 1883a, 674; Bochalli, 1954, 72; Pollitzer, 1959, 99; Ignatius, 1965, 44; Genschorek, 1982, 113; Brock, 1988, 141

⁷⁷ Von einer „bakteriologischen Autorität“ habe schon M.v.Pettenkofer auf der Zweiten Cholerakonferenz 1885 gesprochen, Genschorek, 1982, 123; in den verschiedenen Biographien wird er als der Begründer der modernen Bakteriologie bezeichnet; Genschorek, 1982, 192/193; Bochalli, 1954, 77; Brock, 1988, 2; Briese, 2003, 378/379; Gradmann 2005, 8.

⁷⁸ Diese Studien hatte er 1873 als Kreisphysikus in Wollstein (Provinz Posen, heute Polen) begonnen. 1876 konnte er seine Ergebnisse zur Ätiologie des Milzbrandes und zum Lebenszyklus des Erregers *Bacillus anthracis* Ferdinand Cohn (1828 - 1898), Professor für Pflanzenphysiologie in Breslau und Verfechter der Spezifität der Bakterienarten aufgrund morphologischer Kriterien, präsentieren und damit Cohns Ansichten bestätigen; Gradmann, 2005, 74-77.

⁷⁹ Koch, Robert: Ueber die Aetiologie der Tuberculose. Berlin 1882.

⁸⁰ Der Zeitpunkt der Veröffentlichung der Postulate wird in den Publikationen unterschiedlich behandelt: van Heyningen u. Seal, 1983, 35; Carter, 1987, XVIII; Brock, 1988, 180; Finkelstein, 1992, 155; Kayser et al., 1998, 3; Eckart, 2005, 210.

⁸¹ Diese lauten sinngemäß: 1. der Erreger muss in jedem Fall der Infektionskrankheit vorkommen 2. Der Erreger darf nicht bei anderen Erkrankungen oder bei Gesunden vorkommen 3. Nach seiner Isolierung in Reinkultur muss der Erreger ein identisches Krankheitsbild im gesunden Versuchstier erzeugen. Sie gelten noch heute als kausalitätsbeweisend; Brock, 1988, 180-182; Kayser et al., 1998, 3. Inwieweit Koch diese Kriterien von dem

technischem Gebiet: Ihm ist letztendlich die Etablierung einer wissenschaftlichen bakteriologischen Methodik zu verdanken, hier vor allem durch ein Kulturverfahren zur Isolation und Reinzüchtung von Mikroorganismen, neue Methoden des Färbens und Fixierens und die Verwendung der Fotografie (Fotomikroskopie) als ein objektives und wissenschaftliches Beweismittel.⁸²

Koch gelang es während der Choleraexpedition nach Ägypten die Ätiologie der Cholera durch mikroskopische Studien des erkrankten Darmes und des Cholerastuhls und mit Hilfe seines Kulturverfahrens „mit fanatischer Konsequenz, Gründlichkeit und Vorsicht“⁸³ zu lösen: Im Spätsommer 1883 konnte er in Alexandria ein verdächtiges Bakterium isolieren und diese Entdeckung in den folgenden Monaten in Indien bestätigen, wohin er auf eigene Bitte von der deutschen Regierung nach dem Ende der Epidemie in Ägypten gesandt worden war.⁸⁴ Die neu entdeckten Bakterien nannte Koch „wegen ihrer eigenthümlichen Form“⁸⁵ Kommabazillen. Im Juli 1884 lieferte er auf der „Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage“⁸⁶ in Berlin eine ausführliche bakteriologische Charakterisierung ihrer Morphologie, ihres Kulturverhaltens auf verschiedenen Nährböden und der wachstumsfördernden und –hemmenden Faktoren. Auf diese Weise entwickelte Koch eine bakteriologische Systematik, die ein wissenschaftliches Studium des Kommabazillus erst ermöglichte. Von unmittelbarem Nutzen für die Zeitgenossen war die Entdeckung, weil nun erstmals eine sichere Diagnostik der Cholera über den Nachweis der Kommabazillen im Stuhl erfolgen konnte.⁸⁷ Kochs ätiologische Vorstellungen wurden nach anfänglichen Zweifeln zunehmend akzeptiert und bildeten die Grundlage für die kommende Forschung. Diese zielte neben der Suche nach einer geeigneten Therapie auf das exakte und zutreffende Verständnis der Pathogenese.

Robert Kochs Arbeiten zur Cholera haben seinen Aufstieg zum führenden Bakteriologen sowohl auf nationalem als auch auf internationalem Gebiet gefördert.⁸⁸ Gemäß seinen epidemiologischen und prophylaktischen Grundsätzen wurde 1900 in Deutschland ein Gesetz

Anatomen Jakob Henle (1809-1885), einem seiner Lehrer in seiner Studienzeit in Göttingen, übernommen hatte, wird in der Literatur kontrovers diskutiert, Bochalli, 1954, 10; Carter, 1987, XVIII; Evans, 1990, 339/340; Gradmann, 2005, 39-46. Jakob Henle ging schon 1840 von einem „contagium animatum“ als Ursache für bestimmte Infektionskrankheiten aus und forderte als Nachweis deren Isolation; Gradmann, 2005, 39-46. Auch Edwin Klebs mikrobiologische Arbeiten der 1870er Jahre sollen auf Kochs Postulate Einfluss gehabt haben; Carter, 1987, XVIII; Brock, 1988, 29; Gradmann, 2005, 66.

⁸² „Koch was a master technician and these aspects of his work were extremely influential. (...) Koch's studies of anthrax, wound infections, tuberculosis, and cholera are marvelous illustrations of experimental technique combined with theoretical insight.“ Carter, 1987, VII; Genschorek, 1982, 78; Brock, 1988, 2-4; Schlich, 1995, 167 - 169; Eckart, 2005, 208-210; Gradmann, 2005, 8/9.

⁸³ Ignatius, 1965, 44

⁸⁴ Darüber hinaus unternahm Koch in Indien auch epidemiologische Studien, die weitere Evidenz für die Bedeutung von kontaminiertem Wasser bei der Übertragung der Cholera (sogenannte Trinkwassertheorie) lieferten; Koch, 1884a.

⁸⁵ Koch, 1884a, 500

⁸⁶ Diese erste Konferenz stand unter der sachlichen Leitung von Rudolf Virchow. Teilnehmer waren Geheimrat Professor von Bergmann, Generalarzt Dr. Coler, Geheimrat Dr. Eulenberg, Dozent Dr. B. Fränkel, Stabsarzt Dr. Gaffky, Geheimrat Professor Hirsch, Geheimrat Professor Leyden, Sanitätsrat Dr. S. Neumann, Medizinalrat Dr. Pistor, Generalarzt Dr. Schubert, Geheimrat Dr. Skrzeczka, Geheimrat Dr. Struck und Regierungsrat Dr. Wolffhügel; Koch, 1884a, 499.

⁸⁷ Gradmann bezeichnet die Choleradiagnostik in seiner Analyse der Kochschen Bakteriologie als „Berliner Objekt“, da diese sich streng an den Arbeitsmethoden des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in Berlin orientierte, in dem Koch zu dieser Zeit tätig war, Gradmann, 2005, 296.

⁸⁸ „Kochs Vorgehensweise wurde maßgeblich: Wo immer eine Seuche bekämpft werden sollte, machte man zunächst alles so, wie Koch es vorgeschrieben hatte.“ Schlich, 1995, 168; vgl. auch Pollitzer, 1959, 101; Genschorek, 1982, 130; van Heyningen u. Seal, 1983, 26; Brock, 1988, 231; Evans, 1990, 342/343; Gradmann, 2005, 28.

verabschiedet, das als Reichsseuchengesetz Bekanntheit erlangte.⁸⁹ Mit der Verleihung des Nobelpreises für Medizin 1905⁹⁰ wurde Koch schließlich die höchste internationale Anerkennung entgegengebracht.

1.b Zögerliche Akzeptanz

Mit der Entdeckung des Kommabazillus durch Robert Koch war ein Wettlauf um die richtige Vorstellung zu der Pathogenese der Cholera eröffnet: Koch hatte lediglich die Ätiologie der Cholera lösen können und selbst diese wurde – bis in die Zehner Jahre des 20. Jahrhunderts - von verschiedenen Seiten angezweifelt.⁹¹ Kochs Argumentation, welche auf der strikten Einhaltung der von ihm aufgestellten Postulate beruhte, wies Lücken auf,⁹² die von seinen Gegnern entsprechend kritisiert wurden: Zunächst war es ihm selbst nicht möglich gewesen, das dritte Postulat, die Reproduktion der Cholerasymptomatik im Tierversuch, zu erfüllen und auch das zweite Postulat, der fehlende Nachweis der Vibrionen im gesunden Wirt, galt nicht im Fall des asymptomatischen Vibrionenträgers, von dem man spätestens seit der Hamburger Choleraepidemie 1892/93 sicher wusste.⁹³ Das wichtigste und erste Postulat, den Nachweis des spezifischen Erregers, hatte Koch dagegen erfüllen können.⁹⁴ Dennoch behaupteten vereinzelte Forscher, den Kommabazillus auch bei der heimischen Cholera nostras⁹⁵ gefunden zu haben⁹⁶ und schwächten dadurch Kochs Leistung.

Die internationale Wissenschaft beachtete Kochs Entdeckung zunächst kaum: So wurde Kochs Entdeckung z.B. auf der 6. Internationalen Sanitätskonferenz in Rom 1885 gar nicht erwähnt, obwohl letztlich diese Konferenzen über die internationale Gültigkeit einer Seuchentheorie entschieden.⁹⁷ Insgesamt erfuhr die ätiologische Lehre Kochs nicht die sofortige Anerkennung, wie man aus heutiger Sicht vielleicht vermuten mag. Allerdings

⁸⁹ Das Reichsseuchengesetz oder Gesetz zur Bekämpfung der gemeingefährlichen Krankheiten regelte bei Verdacht und im Erkrankungsfall der Cholera und anderer Infektionskrankheiten für das gesamte Reich Meldepflicht, Quarantäne, Desinfektion und weitere Beschränkungen und Bekämpfungsmaßnahmen. Es stellt noch heute die Grundlage der internationalen Seuchengesetzgebung dar, Kirchner, 1924, 67; Reidel, 1926, 2; Bochalli, 1954, 131; Ignatius, 1965, 56; Brock, 1988, 231; Evans, 1990, 630/631.

⁹⁰ Koch erhielt den Nobelpreis allerdings für seine Entdeckungen auf dem Gebiet der Tuberkuloseforschung.

⁹¹ So zitiert Evans den Historiker Howard – Jones sehr treffend: „Alle Werke der Medizingeschichte vereinfachen die Tatsachen übermäßig. Koch hat 1884, wie es heißt, den Choleravibrio ‚entdeckt‘, und man gewinnt den Eindruck, damit sei die Sache erledigt gewesen. Die Wahrheit sieht ganz anders aus, denn viele Jahre hindurch ließen sich Kochs Gegner nahezu ebenso lautstark vernehmen wie seine Verteidiger.“ Howard-Jones, 1973 zit. n. Evans, 1990, 353; s. auch Sticker, 1912, 134/135: „Gestehen wir, daß wir einem Rätsel gegenüberstehen, dem unsere bisherigen Kenntnisse von der Cholera nicht gewachsen sind...“.

⁹² Heutzutage gelten die Postulate zwar noch immer als kausalitätsbeweisend und bilden weiterhin das „Kernstück der Infektionslehre und damit der modernen Seuchenauffassung“ (Schlich, 1995, 146), doch hat die Erfahrung gezeigt, dass sie vielfach nicht zu erfüllen sind; Brock, 1988, 182; Kayser et al., 1998, 3; Hahn et al., 2005a, 22/23. Koch selbst distanzierte sich seit 1890 wiederholt von einer strikten Einhaltung als Kausalitätsbeweis; Briese, 2003, 304.

⁹³ Carter, 1987, XIX; Gradmann, 2005, 281/282

⁹⁴ Koch, 1884b, 725-728; s. auch folgendes Zitat aus einem Vortrag aus dem Jahre 1890: „Namentlich die Cholera möchte ich in dieser Beziehung ausdrücklich hervorheben, da man sich gegen die Auffassung derselben als einer parasitischen Krankheit mit außergewöhnlicher Hartnäckigkeit gesträubt hat. Es sind alle erdenklichen Anstrengungen gemacht, die Cholerabakterien ihres spezifischen Charakters zu berauben, aber sie haben alle Anfechtungen siegreich überstanden und man kann es jetzt wohl als eine allgemein bestätigte und festbegründete Tatsache ansehen, daß sie die Ursache der Cholera bilden.“ Koch, 1890 zit. n. Steinbrück und Thom, 1982, 104.

⁹⁵ Die Cholera nostras ist eine altmodische Bezeichnung für eine unspezifische, meist viral bedingte Enteritis; Rumpf, 1903, 83; Pschyrembel, 1998, 272.

⁹⁶ Koch, 1884b, 727/728

⁹⁷ Erst auf der Dresdener Sanitätskonferenz im Jahr 1893 erfuhr Koch internationale Anerkennung; Briese, 2003, 360-362. Zu der Bedeutung der Internationalen Sanitätskonferenzen für die Wissenschaftsgeschichte, vgl. Briese, 2003, 359.

wurde sie von der Regierung des Deutschen Reichs sehr bereitwillig aufgenommen und bereits 1884 zur „offiziellen Lehrmeinung“⁹⁸ deklariert.⁹⁹ Von Robert Kochs Schülern, welche teilweise leitende Positionen in neu geschaffenen Hygieneinstituten innehatten und teilweise Autoren anerkannter medizinischer Lehrbücher waren, darunter Georg Gaffky (1850-1918), Richard Pfeiffer (1858-1945) und Wilhelm Kolle (1868-1935), konnte seine Lehre erfolgreich verbreitet werden.¹⁰⁰

Die zögerliche Akzeptanz der von Koch erarbeiteten Theorie wird verständlich, wenn man sich die Situation der Bakteriologie in den 1880er Jahren vergegenwärtigt: Die Bakteriologie dieser Zeit steckte in ihren wissenschaftlichen Anfängen. Die Frage nach einem Polymorphismus der verschiedenen neu entdeckten Bakterien bestimmte die wissenschaftliche Diskussion. Der polymorphistischen Auffassung zufolge konnten die Mikroorganismen unter bestimmten Bedingungen ihre Erscheinungsform ändern, so dass beispielsweise ein kugelförmiger Kokkus durchaus in eine bisher von Pilzen bekannte Form übergehen konnte.¹⁰¹ Im Gegensatz dazu gingen die Gegner des Polymorphismus und damit die Verfechter der uns heute bekannten Bakteriologie von einer jeweils spezifischen Form der einzelnen Bakterienarten aus und versuchten diese anhand ihrer Morphe zu klassifizieren. Zwar hatte Koch durch seine früheren Forschungen¹⁰² dazu beitragen können, dass die polymorphistische Lehre allmählich in den Hintergrund des wissenschaftlichen Interesses trat, von einer Etablierung der modernen Bakteriologie zur Zeit der Choleraexpedition kann aber nicht die Rede sein.¹⁰³ Folgendermaßen beurteilte Koch die Situation, freilich unter Berücksichtigung seiner eigenen Leistung:

„Die Bakteriologie ist, wenigstens soweit sie für uns Ärzte in Betracht kommt, eine sehr junge Wissenschaft. Noch vor etwa 15 Jahren wußte man kaum mehr, als daß bei Milzbrand und Rekurrens eigentümliche fremdartige Gebilde im Blute auftreten und daß bei Wundinfektionskrankheiten gelegentlich die sogenannten Vibrionen vorkommen (sic !). Ein Beweis dafür, daß diese Dinge die Ursachen jener Krankheiten sein könnten, war noch nicht geliefert und mit Ausnahme weniger für Phantasten gehaltener Forscher faßte man solche Befunde mehr als Kuriositäten auf, als daß man Krankheitserreger dahinter vermutet hätte.“¹⁰⁴

⁹⁸ Evans, 1990, 343

⁹⁹ Die bereitwillige Aufnahme der Kochschen Thesen zeigt sich schon an seiner Besetzung wichtiger Gremien seit 1884, wie z.B. des Preußischen Staatsrates und der Cholera-Kommission des Deutschen Reiches, während der Choleraepidemie von Hamburg 1890 und zuletzt im Reichsseuchengesetz von 1900; vgl. auch Evans, 1990, 341-354. Interessant an dieser Stelle ist auch die hauptsächlich politisch motivierte, der reichsdeutschen gegnerischen Haltung durch verschiedenste Interessensverbände, nachzulesen bei Evans, 1990, 628-630. In diesem Zusammenhang sei auch auf Briese, 2003, 363-365 verwiesen: Dieser Autor unterstreicht anhand Kochs Cholera Theorie die Bedeutung staatlicher Institutionen bei der Etablierung wissenschaftlicher Theorien.

¹⁰⁰ Briese, 2003, 364

¹⁰¹ Dieser Auffassung widmete sich die polymorphistische Lehre des Botanikers und Mikrobiologen Ernst Hallier (1831 – 1904), welche bei Gradmann neben weiteren Vertretern dargestellt ist; Gradmann, 2005, 31-66; Kern 1977, 10/11.

¹⁰² Insbesondere seine Forschungsergebnisse zum Erreger des Milzbrandes, welche er in Breslau Ferdinand Cohn, einem der bekanntesten Gegner der Polymorphismuslehre, präsentierte und dadurch in ihm einen Förderer gefunden hatte; Gradmann, 2005, 76.

¹⁰³ Gradmann, 2005, 67

¹⁰⁴ Koch, 1890 zit. n. Steinbrück und Thom, 1982, 99/100

1.c Die lokalistische Schule

Unter den Anhängern der sogenannten lokalistischen Cholera Theorie regte sich ein besonders heftiger Widerstand gegen Kochs Entdeckung.¹⁰⁵ Der wichtigste Vertreter der lokalistischen Lehre zu dieser Zeit war Max von Pettenkofer (1818-1901). In den 60er und 70er Jahren des 19. Jahrhunderts durch seine epidemiologischen Studien zu einem international anerkanntem Experten in Cholerafragen aufgestiegen,¹⁰⁶ sah sich Pettenkofer von Koch wenn nicht widerlegt, so doch herausgefordert. Pettenkofer hatte „eine ausgefeilte Theorie der Bedingungen“¹⁰⁷ zur Cholera pathogenese entwickelt. Seine Lehre, welche in der Literatur auch unter der Bezeichnung Bodentheorie bekannt wurde, ging davon aus, dass es zu einer Cholera epidemie mehrerer Faktoren bedurfte: Neben einem miasmatischen Agens oder dem Cholera pilz, müssten gewisse örtliche und zeitliche Bedingungen vorliegen, damit eine Cholera epidemie zustande käme.¹⁰⁸ Auch wenn von Pettenkofers Lehre durchaus die Existenz eines Cholera erregers zuließ, konnte man sie allenfalls als „bedingte(n) Kontagionismus“ bezeichnen, weil der hypothetische Cholera erregers von allein noch nicht als cholera erzeugend angesehen wurde:

„Die Lokalisten nehmen ebenso wie die Kontagionisten einen spezifischen, durch den menschlichen Verkehr verbreitbaren Cholera keim an, und denken sich denselben gleichfalls als einen Mikroorganismus, aber sie denken sich den infektionstüchtigen Zustand des Pilzes (sic!) nicht vom Cholera kranken und seinen Darmentleerungen, sondern von der Cholera lokalität, vom Cholera orte ausgehend, ähnlich, wie man es sich bei der Malaria infektion denkt.“¹⁰⁹

Durch Pettenkofers Bemühungen, die Epidemie - begünstigenden Bedingungen zu verbessern, wurde er zum Begründer der Hygiene.¹¹⁰ Auf diese Weise verschaffte er sich national und international große Anerkennung. Es erscheint daher nicht verwunderlich, dass Pettenkofer seine Ansichten auch nach 1883 nicht einfach aufgab und zu einem erbitterten Gegner von Kochs Theorie wurde. Über seine Zeitschrift, dem „Archiv für Hygiene“, versuchte er bis zu seinem Freitod 1901, die Unhaltbarkeit der Kochschen Lehre zu beweisen.¹¹¹ Seine Anhänger

¹⁰⁵ Interessant erscheint hier folgendes Zitat eines zeitgenössischen Lehrbuchs, welches Kochs Thesen vertritt: „Die Anerkennung der Cholera bacillen als der spezifischen Krankheitserreger wird zur Zeit nur noch von wenigen, einer ausschliesslich localistischen Auffassung huldigenden Forschern und von den in Deutschland wohl kaum vorhandenen Autochthonisten versagt, ...“ Riedel, 1887, 59. Zu den Autochthonisten äußert sich lediglich Friedberger: Demnach gehen die Autochthonisten davon aus, dass es sich bei dem Cholera erregers um ein Bakterium der Darmflora handeln würde, dieser im Einzelfall das Krankheitsbild der Cholera nostras und nur unter bestimmten Voraussetzungen eine echte Cholera epidemie hervorrufen könnte. Anhänger sei u. a. Sanarelli gewesen; Friedberger, 1919, 520.

¹⁰⁶ Briese, 2003, 359. Aus heutiger Sicht beruht von Pettenkofers Ruhm jedoch vor allem auf den Verbesserungen des öffentlichen Gesundheitswesens und der Hygiene; Locher, 2001, 385/386; Breyer, 1985, 105-108, 147/148 und 218; Eckart, 2005, 205.

¹⁰⁷ Evans, 1990, 308

¹⁰⁸ Locher, 2001, 383. Das miasmatische Agens bezeichnete von Pettenkofer mit x, die Bedingungen, welche den Boden, damit vor allem den Grundwasserpegel, das Klima u. a. betrafen, wurden als y bezeichnet, so dass sich nun ergab: $x + y =$ pathogener Cholera erregers z. Zur Vermeidung einer Cholera epidemie müsste man somit vor allem y verhindern, also die äußeren Bedingungen, die eine Epidemie begünstigten; Breyer, 1985, 76. Nach Friedberger habe von Pettenkofer mit z die Cholera erkrankung oder – epidemie bezeichnet; Friedberger, 1919, 521.

¹⁰⁹ Max von Pettenkofer: Zum gegenwärtigen Stand der Cholera frage. München und Leipzig 1887 zit. n. Breyer, 1985, 194; vgl. auch Locher, 2001, 383/384.

¹¹⁰ Auf seine Initiative hin wurden die sanitären und hygienischen Bedingungen in München und vielen weiteren deutschen Städten wesentlich verbessert und die Hygiene mit der Einführung von Hygieneinstituten zum universitären Fach; Locher, 2001, 384-386; Locher, 2007, 238-245.

¹¹¹ Dies führte soweit, dass er 1892 einen berühmt gewordenen Selbstversuch wagte: Nach Alkalisierung des Magensaftes nahm Pettenkofer eine während der Hamburger Epidemie isolierte Cholera kultur ein und erkrankte

vertraten seine Thesen - in einer gewissen Modifikation - noch Anfang des 20. Jahrhunderts, also zu einer Zeit, als die Bakteriologie schon eine allgemein anerkannte Disziplin war.¹¹² So schreibt beispielsweise Pettenkofers Schüler Rudolf Emmerich (1852-1914):

*„Es ist eine durch Thatsachen kaum genügend zu stützende Hypothese, wenn man annimmt, ein pathogener Pilz könne, in irgend einem Organ des Körpers (z.B. im Darm) sich entwickelnd, ein Gift produciren, durch dessen Wirkung die pathologischen Veränderungen in den übrigen Organen und überhaupt die Krankheitserscheinungen und der Tod bedingt seien.“*¹¹³

Vielmehr glaubte Emmerich, die Cholerasymptomatik auf eine Nitritvergiftung zurückführen zu können. Diese Vergiftung würde durch die Fähigkeit des Erregers¹¹⁴ zur Reduktion von Nitrat zu Nitrit ermöglicht, eine Fähigkeit, die der Erreger erst – gemäß lokalistischer Lehre - nach einer Bodenpassage erwerben konnte. Nach Emmerichs Auffassung wurden die giftigen Nitrite nach peroraler Aufnahme bei der Vermehrung der Erreger im oberen Dünndarm aus den Nitraten der Nahrung gebildet und gelangten dann über die Darmresorption in den Blutkreislauf. Dies, so Emmerich, führte zu einer allgemeinen Vergiftung mit den Symptomen der „Cyanose, Herzlähmung und allgemeine(n) Adynamie“.¹¹⁵ Zugleich kam es durch den Stoffwechsel der Vibrionen zur Bildung von Milchsäure, die wiederum mit den Nitriten zu Salpetersäure reagierte und so zu der Zerstörung des Darmepithels führte. Folge dieser Zerstörung wäre dann der Brechdurchfall.¹¹⁶

Eine ähnlich lokalistische Auffassung wurde auch von Georg Sticker (1860-1960) noch zwei Jahrzehnte nach Kochs Entdeckung vertreten: *„Zum Zustandekommen der schweren und tödlichen Choleraerkrankung gehört mehr als der Vibrio cholerae.“*¹¹⁷ Sticker berief sich auf Emmerich¹¹⁸ und sah in den Nitriten, die eigentliche „Giftgruppe, der man den Choleraanfall mit allen seinen Symptomen zuschreiben kann;...“.¹¹⁹ Durch die Entstehung von Salpetersäure und weiterer chemischer Substanzen resultierte seiner Ansicht nach eine „komplexe Giftwirkung“¹²⁰, weshalb sich der Choleraanfall auch von der reinen Nitritvergiftung unterscheidet. Andere Hypothesen zur Pathogenese, wie sie von den Anhängern Kochs und später von den Befürwortern der Endotoxintheorie vertreten wurden,

leicht. Sein Schüler R. Emmerich wiederholte diesen Selbstversuch nochmals und erkrankte schwerer; Breyer, 1985, 207/208; Locher, 2001, 384. Zur Kontroverse Pettenkofer – Koch: Genschorek, 1982, 123-128.

¹¹² Die Mehrzahl der Wissenschaftler und Fachleute erkannten den ätiologischen Zusammenhang zwischen der Cholera und dem Kommabazillus als zutreffend an, wie auch folgendes Zitat eines zeitgenössischen Lehrbuchs über die Cholera beweist: „Durch die Entdeckung des Cholera-bacillus ist der alte Streit zwischen ‚contagionistischer‘ und ‚localistischer‘ Auffassung endgiltig entschieden, indem einerseits das Contagium der Seuche aufgefunden ist, andererseits die Kenntniss der biologischen Eigenschaften der Cholera-bacillen und ihrer ektogenen Existenz uns eine richtige Deutung und ein besseres Verständniss der zeitlichen und örtlichen, wie auch der individuellen Disposition näher gerückt haben.“ Riedel, 1887, 59. Vgl. auch Friedberger, 1919, 521/522; Breyer, 1985, 198; Evans, 1990, 600, 625 - 632; Jahn, 1994, 49; Heesemann, 2001, 331; Briese, 2003, 362/363.

¹¹³ Anonym, 1884, 814

¹¹⁴ Die Choleraerreger werden von Emmerich als „spezifische(n) Pilze“ bezeichnet und als „kurze Bacillen“ beschrieben, Anonym, 1884, 815.

¹¹⁵ Sticker, 1912, 463

¹¹⁶ Krause, 1911, 317; Lehmann u. Neumann, 1912, 72 u. 524 und 1927, 536; Sticker, 1912, 257-260 und 462-467; Friedberger, 1919, 521/522; Kollé u. Prigge, 1928, 47; Pollitzer, 1959, 505

¹¹⁷ Sticker, 1912, 243

¹¹⁸ „Den wahren Beweis hat Emmerich erbracht, indem er zeigte, daß der Cholera-vibrio, für gewöhnlich ein harmloser Epiphyt, unter ganz bestimmten Bedingungen so weit verändert wird oder, wie man heute sagt, mutirt, daß er zum furchtbaren Krankheitskeim abartet.“ Sticker, 1912, 242/243.

¹¹⁹ Sticker, 1912, 462

¹²⁰ Sticker, 1912, 462

lehnte er „als unzulänglich und irrig“ ab.¹²¹ Die Theorie der Nitritvergiftung wurde von der Mehrheit der Zeitgenossen Stickers abgelehnt, zumal sich herausstellte, dass die Fähigkeit zur Nitratreduktion nicht vibrienspezifisch, sondern eine Eigenschaft verschiedenster Bakterienspezies war.¹²²

Eine weitere Pathogenesetheorie mit lokalistischem Einfluss war die von dem Botaniker Carl von Nägeli (1817-1891) schon 1877 entworfene diblastische Theorie,¹²³ die von dem „Zusammenwirken zweier Pilze, eines wandernden spezifischen Pilzes¹²⁴ und einer ihm günstigen autochthonen Bodenflora“¹²⁵ ausging, wobei letztere die Infektion des Wirtes durch den spezifischen Erreger erst ermöglichte.¹²⁶ Eine dieser sehr ähnliche Vorstellung wurde von Elie Metchnikov (1845-1916)¹²⁷ in den 1890er Jahren vertreten: Demnach konnte eine Epidemie nur bei günstiger Interaktion zwischen dem „Cholerapilz“ und der Darmflora des Wirtes entstehen. Beiden Theorien war gemeinsam, dass der Cholerapilz selbst nicht als pathogen angesehen wurde, sondern seine choleraerzeugende Wirkung erst durch begünstigende Mikroorganismen, den „microbes favorisants“¹²⁸ erlangte. Neben von Nägeli und Metchnikov, den beiden wichtigsten Vertretern dieser speziellen Auffassung, galten Hans Buchner (1850-1902), Maximilian von Gruber (1853-1927) und Crendiropoulo als weitere Anhänger der diblastischen Theorie.¹²⁹ Buchner und von Gruber versuchten auf diese Weise die Choleraerregertheorie ihres Lehrers Max von Pettenkofer zu rehabilitieren.¹³⁰

¹²¹ Sticker, 1912, 103/104: „Diese und ähnliche Lehren haben sich bei genauerer Untersuchung immer wieder als unzulänglich und irrig erwiesen; sie beruhen auf Vermutungen und Voraussetzungen, nicht auf wirklichen Tatsachen und wolbegründeten Beweisen; sie sind schon in den ersten Jahren der ersten Choleraepidemie als Erklärungen aufgestellt, geprüft und wieder verlassen worden; aber sie mußten immer wieder auftauchen, weil sie bequem, der Macht der Seuchenpolizei freundlich und gewissen Industrien unentbehrlich sind.“

¹²² Krause, 1911, 317; Lehmann u. Neumann, 1912, 72 u. 80; Friedberger, 1919, 520; Kollé u. Prigge, 1928, 47; Pollitzer, 1959, 505

¹²³ „Nach der diblastischen Theorie dagegen tritt das y des Bodens und das x der Krankheit getrennt in den Körper ein, und zwar das erstere früher. Auf einer siechhaften Lokalität bildet sich die miasmatische Infektion (miasmatische Krankheiten werden nach N. immer vom Boden auf den Menschen übertragen; Anm. d. Verf.) im Körper aus; diese kann nur hier erlangt werden. Aber die miasmatisch inficirte Person kann ihre Disposition überall hin tragen und überall durch Aufnahme des Krankheitspilzes x erkranken. Personen, die nie auf einem siechhaften Boden so lange sich aufhielten, bis sie durch die Bodenpilze eine hinreichende Umstimmung in ihren Säften erfahren haben, können überhaupt nicht von einer miasmatisch - contagiösen Krankheit befallen werden. Nur x ist transportfähig, y nicht.“ Nägeli, 1877, 77. Vgl. auch Briese, 2003, 336.

¹²⁴ Der Begriff des Cholerapilzes vor 1883 muss als unspezifisches Synonym für den Choleraerreger aufgefasst wird und entspricht nicht der heutigen Begriffsverwendung, vgl. Kap. V.2.a.

¹²⁵ Sticker, 1912, 134

¹²⁶ „Es besteht aber noch die andere Möglichkeit, dass sowohl das x, das vom Kranken, als das y, das vom Boden her stammt, Spaltpilze seien. Dann sind bei den miasmatisch - contagiösen Krankheiten (dazu zählte N. die Cholera; Anm. d. Verf.) zweierlei Infektionspilze zu unterscheiden, Krankheitspilze und Bodenpilze. Das Zusammenwirken der beiden lässt sich nur so denken, dass die Bodenpilze die chemische Beschaffenheit einer Flüssigkeit im Körper in der Weise verändern, dass dieselbe jetzt hinreichend günstige Bedingungen für das Gedeihen der Krankheitspilze besitzt.“ Nägeli, 1877, 75; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1912, 43; Jahn, 1994, 48.

¹²⁷ auch Ilja Mecnikoff oder Metchnikoff, Schüler Louis Pasteurs (1822 – 1895), erhielt den Nobelpreis für Medizin zusammen mit Paul Ehrlich 1908 für seine Forschungen zur Immunität; Ferencik et al., 2006, 25.

¹²⁸ Sticker, 1912, 472; Pollitzer, 1959, 406

¹²⁹ Crendiropoulo berichtete von Mikroorganismen, die er in einem Brunnen in Kamaran gefunden hatte und die zu einer Vermehrung und Virulenzsteigerung der Choleraerregereinführung geführt hatten: „microbes qui favorisent la multiplication et probablement la virulence de ce vibron“ Sticker, 1912, 472. Vgl. auch Kern, 1977, 11 und Lehmann u. Neumann, 1896, 328, die einen weiteren Vertreter obiger Lehre erwähnen.

¹³⁰ Friedberger, 1919, 521; Lehmann u. Neumann, 1912, 43

1.d Die Cholera als Intoxikation

Der Glaube an ein krankheitserzeugendes Gift beherrschte im Grunde schon in der vorbakteriellen Ära die Vorstellung von der Entstehung der Infektionskrankheiten: Der Begriff des krankmachenden Giftes war recht geläufig, wurde aber nicht in der spezifischen Bedeutung verwendet, wie heutzutage üblich. Er diente vielmehr als Bezeichnung für alle möglichen gesundheitsschädlichen Substanzen und konnte damit die verschiedensten Gestalten und Formen¹³¹ annehmen: Es finden sich in den vorbakteriellen Publikationen eine Vielzahl von Begriffen, die alle synonym für Gift verwendet worden, beispielsweise Pilz, Parasit, Vibrio¹³², Monade.¹³³ Auch im Falle der Cholera ging man schon vor Koch von einem Gift als dem pathogenetischen Agens der Cholera aus. Ein gutes Beispiel hierfür findet sich in einem Lehrbuch über die Infektionskrankheiten aus dem Jahre 1851, welches von Wilhelm Griesinger (1817 – 1868) verfasst wurde:

*„Dieses seinem Wesen nach unbekannt, durch seine Wirkung sich unzweifelhaft manifestierende Agens, dieses Gift ist das Wandernde und sich Verbreitende an der Cholera. Wie alle anderen Krankheitsgifte müßte es langsam wieder untergegangen sein, wenn es nicht immer neu reproduziert werden könnte. Wo immer die Cholera vorkommt, da – wir können nicht anders annehmen – muß eben diese spezifische, giftige Ursache vorhanden sein.“*¹³⁴

Die erstaunliche Ähnlichkeit der Cholera mit chemischen Intoxikationssyndromen¹³⁵ bestärkte einige Forscher noch in der Annahme einer generalisierten Intoxikation als Ursache der Cholera.

Die Entdeckung des Kommabazillus durch Koch hatte den alten Glauben an ein Cholergift also nicht grundlegend verändert. Streng genommen hatte Koch dem bisher unbekanntem Cholergift nur einen neuen Namen, *Vibrio cholerae*, gegeben ohne die pathogenetischen Vorstellungen von einer Giftwirkung grundlegend zu ändern. Im Unterschied zur vorbakteriellen Ära ging er lediglich von einem Gift im spezifischem Sinne aus, das heißt von

¹³¹ Darüber hinaus ging man gemäß des miasmatischen Krankheitskonzeptes, welches um die Mitte des 19. Jahrhunderts die Vorstellung der Infektionskrankheiten dominierte, von vergifteter Luft also Miasma aus; Briese, 2003, 143-146.

¹³² Der Begriff der Vibrionen wurde in der frühen bakteriellen Ära unspezifisch für bewegliche Bakterien verwendet; Guttman, 1906, 1277; s. auch Virchow, 1879, 513 (Anm. zu S.137 „Mikroorganismen in Choleraausleerungen“): „Das Vorkommen von ‚Vibrionen‘ im Inhalt des Choleraarms hatte ich schon in dem ersten Falle der Epidemie von 1848 constatirt (S.128); im zweiten fand ich ‚wimpernde Monaden‘ (S.129). Es ist vielleicht von Bedeutung, zu erwähnen, dass dasjenige, was man 1848 Vibrionen nannte, heut zu Tage als Mikrokokken oder Kugelbakterien beschrieben wird. Noch jetzt bin ich nicht von der spezifischen Natur dieser Mikroorganismen überzeugt. Ich verweise deswegen besonders auf S. 148 und die Beobachtung von dem Vorkommen solcher Organismen bei Arsenik-Vergiftung (S.203).“

¹³³ Zu beachten ist auch, dass selbst in den frühen Jahren der bakteriologischen Ära verschiedene Synonyme für Bakterien verwendet wurden; Pollitzer, 1959, 97-99; Virchow, 1879, 513; Riedel, 1887, 10; Eulenburg, 1894, 554; Romberg, 1901, 6 und 97; Choksy, 1909, 50; Kolle u. Hetsch, 1919, 76-79; Hoffmann, 1951, 103; De Simone, 1994, 19; Mochmann und Köhler, 1997, 334; Gradmann, 2005, 46. Die im folgenden aufgeführten Begriffe sind daher nicht in dem heutigen spezifischen Sinn zu verstehen: Pilz, Virus (virus, -i, n. ist eine lateinische Bezeichnung u. a. für Gift; Viren im heutigen Sinne sind noch nicht bekannt; Kraus, 1844, 1086; Eulenburg, 1896, 530; Guttman, 1923, 1288; Gundel u. Schürmann, 1939, 392-396; Ackerknecht, 1992, 128), Parasit, Spaltpilz oder Cholera-pilz (Spaltpilze oder Schizomyzeten ist eine synonyme - durchaus bakteriologische - Bezeichnung für Bakterien; der Begriff bezieht sich auf die ungeschlechtliche Fortpflanzung, die vor allem durch Spaltung von der Mutterzelle passiert; Lehmann u. Neumann, 1912, 1) und Bazillus (diese Bezeichnung wird relativ häufig gebraucht; im engeren Sinne ist ein Bacillus ein stäbchenförmiges Bakterium; Eulenburg, 1894, 574; Guttman, 1906, 1281).

¹³⁴ zit. n. Kolle u. Prigge, 1928, 10; vgl. auch Riedel, 1887, 50; Anonym, 1883b, 688; Eulenburg, 1894, 554; van Heyningen u. Seal, 1983, 31 u. 43; Evans, 1990, 346

¹³⁵ vor allem mit der Arsenikvergiftung; Hueppe, 1884, 643; His, 1901, 1025; Romberg, 1901, 100 u. 1911, 92.

einem giftigen Stoffwechselprodukt des Choleraerregers, wie aus folgendem Zitat ersichtlich wird:

„Mit der Annahme, dass die Kommabacillen ein spezifisches Gift produciren, lassen sich die Erscheinungen und der Verlauf der Cholera in folgender Weise erklären. Die Wirkung des Giftes äussert sich theils in unmittelbarer Weise, indem dadurch das Epithel und in den schwersten Fällen auch die oberen Schichten der Darmschleimhaut abgetödtet werden, theils wird es resorbirt und wirkt auf den Gesamtorganismus, vorzugsweise aber auf die Circulationsorgane, welche in einen lähmungsartigen Zustand versetzt werden. Der Symptomenkomplex des eigentlichen Choleraanfalles, welchen man gewöhnlich als eine Folge des Wasserverlustes und der Eindickung des Blutes auffasst, ist meiner Meinung nach im Wesentlichen als eine Vergiftung anzusehen.“¹³⁶

Die Annahme einer Vergiftung als Ursache der Choleraerkrankung blieb somit erhalten. Es scheint sich hier vielmehr um eine gemeinhin akzeptierte Vorstellung zu handeln, welche eine Infektion mit einer Intoxikation gleichsetzte:

„Es liegt jedoch in der Natur der Sache, dass wohl mit jeder Infection eine Intoxication verbunden ist. (...) In den allermeisten Fällen von Infection tragen die giftigen chemischen Körper, welche die Bakterien bei ihrem Wachsthum im Thierkörper bilden, sehr wesentlich das Ihrige zu der gesammten Erkrankung bei.“¹³⁷

Auch nach bakteriologischer Auffassung waren die Symptome einer Infektionskrankheit nur durch eine (bakterielle) Giftwirkung zu erklären und so findet sich diese Vorstellung noch bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts in den Lehrbüchern.¹³⁸ Beispielsweise heißt es in einem Lehrbuch der Mikrobiologie aus dem Jahr 1939:

„Die ursächliche Bedeutung der belebten Infektionserreger liegt darin, daß sie imstande sind, sich in den Geweben des befallenen Organismus zu vermehren und ihren Wirt durch die von ihnen gebildeten giftigen Stoffwechselprodukte oder durch ihre giftige Leibessubstanz zu schädigen. So mannigfaltig diese Schädigungen und die darauf erfolgenden Reaktionen des Organismus sind (...), so handelt es sich in letzter Linie bei allen Infektionen, selbst bei denjenigen mit ganz allgemeiner („septicämischer“) Verbreitung der Erreger im Gewebe, um Giftwirkung und nicht etwa um eine rein mechanische Schädigung durch die Fremdkörperwirkung der fremden Eindringlinge, ...“¹³⁹

Die Vorstellung von der Cholera-pathogenese in den Lehrbüchern nach 1883 bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts entsprach somit im wesentlichen einer Modifikation der altbekannten Giftvorstellung mit der Erweiterung um die bakteriologischen Ansichten Robert Kochs, welche im folgenden genauer erläutert wird: Bei der Cholera handelte es sich um einen „Infektionsprozeß des Darmepithels mit nachfolgender Vergiftung“.¹⁴⁰ Nach der Aufnahme

¹³⁶ Koch, 1884a, 519/520; van Heyningen u. Seal, 1983, 258; Mochmann u. Köhler, 1984, 183; Heesemann, 2001, 331

¹³⁷ Eulenburg, 1896, 534

¹³⁸ Vgl. z.B. Romberg, 1901, 6 u. nachfolgende Aufl. 1911, 1915 und 1925; Lehmann u. Neumann, 1912, 76/77 u. 102; Kolle u. Hetsch, 1919, 86; Krehl, 1930, 78; Doerr, 1931, 100; Lucke, 1936, 183; Wolf, 1943, 465/466. Gleiches gilt für die englische Lehrbuchliteratur: „Probably the most general mode of action is by the production of poisonous chemical substances, which act locally on the affected part, thus setting up local appearances, and are also absorbed into the system and cause fever, the general disturbance of the various organs, and the fatal result.“ Watson Cheyne W: Introduction. In: Bacteria in relation to diseases. Hrsg. v. W. Watson Cheyne. London 1886 zit. n. van Heyningen u. Seal, 1983, 31.

¹³⁹ Gundel u. Schürmann, 1939, 55/56

¹⁴⁰ Kolle u. Prigge, 1928, 44; s. auch Hetsch, 1928, 135: „Nach R. Kochs grundlegenden Untersuchungen, die in den verschiedensten Epidemien von allen Forschern (sic !) bestätigt wurden, ist der schwere Choleraanfall des Menschen mit seinen prägnanten Symptomen als eine Intoxikation durch die spezifischen Giftstoffe des

über infiziertes Wasser oder Lebensmittel und der teilweisen Überwindung der Säurebarriere des Magens erfolgte die Besiedlung des Dünndarmepithels, die Vermehrung der Vibrionen und daraufhin die Freisetzung der „Giftstoffe“.¹⁴¹ Diese konnten das Epithel zerstören und auf diese Weise in den Kreislauf gelangen.¹⁴² Die Intoxikationssymptome stünden bei der Cholera „im Vordergrund der Erscheinungen“¹⁴³ und zeichneten sich vor allem durch eine „Lähmung der Zirkulation und Wärmeregulation“ aus.¹⁴⁴ Der schwere Choleraanfall mit vollkommen ausgeprägter Symptomatik wurde als Cholera gravis bezeichnet, die sich in ein Stadium algidum¹⁴⁵ und ein Stadium comatosum¹⁴⁶ weiter unterteilte. Als eine Extremvariante der Erkrankung galt die Cholera siderans, die „unter den Zeichen stärkster Intoxikation, unter Benommenheit und Sistieren des Kreislaufes“¹⁴⁷ verlief.¹⁴⁸ Als eine Sonderform betrachtete Koch das sogenannte Cholera typhoid, eine Krankheitsausprägung, die sich durch hohes Fieber und Benommenheit der Kranken auszeichnete und seiner Ansicht nach nur ein sekundäres Stadium darstellen konnte, welches durch die Invasion verschiedener (Darm)Bakterien hervorgerufen würde.¹⁴⁹ Einige spätere Lehrbuchautoren vertraten hier eine zu Koch konträre Ansicht, weil sie bei der Entstehung des Cholera typhoid von einer stärkeren Ausprägung der „allgemeine(n) Vergiftung durch die Cholerabacillen“¹⁵⁰ ausgingen.¹⁵¹

Die in einigen Lehrbüchern geäußerte Ansicht, dass es neben einer Toxämie durch das spezifische Choleragift auch zu einer Bakteriämie durch die Vibrionen komme,¹⁵² scheint für Koch von nur nebensächlicher Bedeutung gewesen zu sein. Eine explizite Aussage darüber lässt sich bei ihm nicht finden. Doch ist davon auszugehen, dass er der Annahme einer (zeitweisen) Bakteriämie nicht abgeneigt war, zumal er neben dem peroralen auch den parenteralen Infektionsweg in seinen Tierversuchen verwandte und letzterer zeitweilig die einzige erfolgreiche Methode darstellte, eine experimentelle Cholerainfektion zu erreichen.¹⁵³ Die zahlreichen Tierversuche in den folgenden Jahrzehnten konnten die Frage nach einer Bakteriämie nicht lösen,¹⁵⁴ was umso erstaunlicher erscheint, da die Existenz einer Bakteriämie für das Verständnis der verschiedenen Vergiftungshypothesen durchaus relevant war.

Cholera vibrio aufzufassen, die im Blutkreislauf circulieren.“; vgl. auch Strümpell, 1914, 112; Kolle u. Hetsch, 1919, 288 und 1929, 205; Seyfarth, 1934, 136/137; Gundel u. Schürmann, 1939, 330.

¹⁴¹ Kolle u. Prigge, 1928, 44

¹⁴² „Die weiteren Krankheitserscheinungen der Cholera hängen von der Wasserverarmung des Körpers und von der Einwirkung eines spezifischen, in den Bakterien entstehenden Giftes ab, das von der Darmwand aufgenommen wird und so in den übrigen Körper gelangt.“ Romberg, 1901, 96.

¹⁴³ Jochmann, 1911, 73

¹⁴⁴ Krause, 1911, 316; Strümpell, 1914, 115; Kolle u. Hetsch, 1919, 290 und 1929, 205; Seyfarth, 1934, 136/137; Domarus, 1940, 44

¹⁴⁵ algidus, lateinisch für kalt; Bezeichnung des Stadiums wegen des Abfalls der Körpertemperatur; Staehelin, 1931, 260.

¹⁴⁶ In diesem Stadium verliert der Kranke allmählich das Bewusstsein; einige Autoren sehen dieses Stadium als eine eigenständige Form der Cholera an; Doerr u. Elias, 1925, 550; Staehelin, 1931, 261.

¹⁴⁷ Romberg, 1901, 99; vgl. auch nachfolgende Aufl. 1911, 1915 und 1925

¹⁴⁸ Krause, 1911, 322; Strümpell, 1914, 114; Brauer, 1915, 18; Friedberger, 1919, 507; Kolle u. Hetsch, 1919, 291 und 1929, 205; Seyfarth, 1934, 134

¹⁴⁹ Koch, 1884a; Strümpell, 1914, 116; Friedberger, 1919, 597/598; Kolle u. Hetsch, 1919, 291 und 1929, 205; Doerr u. Elias, 1925, 550 und 1934, 794; Kolle u. Prigge, 1928, 45; Seyfarth, 1934, 136; Wolf, 1943, 465; Pollitzer, 1959, 711-714

¹⁵⁰ Romberg, 1901, 98; vgl. auch nachfolgende Aufl. 1911, 1915 und 1925

¹⁵¹ Rumpf, 1903, 91/92; Krause, 1911, 322/323; Pollitzer, 1959, 711-714. Das Cholera typhoid wird z. T. auch mit dem Stadium comatosum gleichgesetzt; Krause, 1911, 322/323; Doerr u. Elias, 1925, 550.

¹⁵² Doerr u. Elias, 1925, 562 und 1934, 804; Kolle u. Prigge, 1928, 12; Hetsch, 1928, 135

¹⁵³ Koch, 1884a, 506

¹⁵⁴ Kap. V.2.e

2. Die Zwischenjahre

Die Zwischenjahre bezeichnen die Jahre vor 1883 bis zu der Entdeckung des Choleraenterotoxins durch den indischen Forscher Sambhu Nath De (1915 – 1985) 1959. Charakteristisch für diese Zeit war, dass sie keine grundlegend neuen Erkenntnisse über die Choleraerkrankung erbrachte, auch wenn sich rückblickend eine Vielzahl verschiedenster Hypothesen in der Literatur finden. Andererseits gab es keinen besonders großen Forschungsanreiz, weil die Cholera seit Mitte der 1920er Jahre nicht mehr epidemisch in Europa aufgetreten war.¹⁵⁵ In der englischsprachigen Literatur wird dieser Zeitraum mit „dry years“¹⁵⁶ oder „The years of wilderness“¹⁵⁷ umschrieben. Beides bezeichnet sehr treffend die Vielzahl verschiedener Theorien, die sich in schneller Folge ablösten.

2.a Das Wesen des Choleragiftes

Obwohl eine erstaunliche Übereinkunft darüber bestand, dass es sich bei der Cholera um eine bakterielle Intoxikation handelte, war man sich keineswegs einig über das Wesen dieses hypothetischen Choleragiftes, so dass die Jahre nach 1883 von der Kontroverse um die Beschaffenheit des Choleragiftes geprägt waren. Als typische bakterielle Gifte galten die Fäulnis- oder Leichengifte. Diese auch als Ptomaine bezeichneten Leichengifte fasste man als kleine „basische alkaloidartige“¹⁵⁸ Moleküle auf, die bei Fäulnisprozessen, hervorgerufen durch den mikrobiellen Stoffwechsel¹⁵⁹, entstanden und letztendlich für die Symptome bakterieller Infektionen verantwortlich gemacht wurden. Untersuchungen zu Fäulnisprozessen und Ptomainen hatten damals schon eine längere Tradition und erlebten durch die Arbeiten Ludwig Briegers (1849-1919)¹⁶⁰ eine späte Renaissance.¹⁶¹ So hielt man auch das Choleragift zunächst für ein Ptomain.¹⁶² Koch scheint ebenfalls von einem Ptomain ausgegangen zu sein, wie folgendes Zitat beweist:

*„Wie kommt es nun, dass diese Bakterienvegetation im Darm einen Menschen tödten kann? Um dies zu erklären, muss ich daran erinnern, dass die Bakterien bei ihrem Wachsthum nicht allein Stoffe verbrauchen, sondern auch sehr verschiedenartige Stoffe produciren. Derartige Producte des Bakterien-Stoffwechsels kennen wir jetzt schon eine Menge, die sehr eigenthümlicher Art sind. Manche sind flüchtiger Natur und geben intensiven Geruch, andere liefern Farbstoffe, noch andere giftige Substanzen. Bei Fäulnis eiweisshaltiger Flüssigkeiten, z.B. des Blutes, bilden sich Gifte, welche, da die Fäulnis nur eine Folge der Bakterienvegetation ist, Stoffwechsel - Producte dieser Bakterien sein müssen. Manche Erscheinungen sprechen dafür, dass diese Gifte nur von bestimmten Bakterienarten producirt werden, denn wir sehen, dass faulige Flüssigkeiten, das eine Mal einem Thier injicirt werden können, ohne eine Wirkung zu äussern, während sie sich ein anderes Mal sehr giftig erweisen. So stelle ich mir auch die Wirkung der Kommabacillen im Darm vor, welche durch giftige Stoffwechselproducte bedingt wird.“*¹⁶³

¹⁵⁵ Pollitzer, 1959, 51

¹⁵⁶ Finkelstein, 1992, 156

¹⁵⁷ van Heyningen u. Seal, 1983, 49

¹⁵⁸ Kolle u. Prigge, 1928, 47

¹⁵⁹ Stoffwechsel hier im Sinne einer „abnorme(n) Umsetzung, Gärung, welche giftige Producte liefert, ...“ zu verstehen; Brieger, zit. n. Börner, 1884, 514.

¹⁶⁰ Ludwig Brieger war ein Mitarbeiter Kochs und gilt als der Schöpfer der Giftlehre in der Bakteriologie, „the acknowledged master of bacterial poisons“ van Heyningen u. Seal, 1983, 39.

¹⁶¹ Romberg, 1901, 5; Lehmann u. Neumann, 1912, 70/71; van Heyningen u. Seal, 1983, 32

¹⁶² Riedel, 1887, 32/33; Lehmann u. Neumann, 1896, 326; Sticker, 1912, 251-254; Kolle u. Prigge, 1928, 46/47

¹⁶³ Koch, 1884a, 519; vgl. auch van Heyningen u. Seal, 1983, 42

Eine Vielzahl von Experimenten wurde im Laufe der Jahre unternommen, die alle der Aufklärung des Choleragiftes dienen sollten. Die Forscher versuchten auf allen ihnen möglichen Wegen eine Intoxikation im Tier mit dem vermuteten Giftstoff zu erreichen.¹⁶⁴ Lediglich die Experimente, die eine parenterale Giftwirkung¹⁶⁵ beweisen sollten, führten dabei zu reproduzierbaren Ergebnissen. Auf diese Weise gewann die aus heutiger Sicht falsche Vorstellung von einer parenteralen Giftwirkung zunehmenden Einfluss, eine Auffassung, die vor allem von Koch vertreten worden war.¹⁶⁶

Der Glaube an ein Choleragift erhielt Unterstützung durch die Entdeckung und damit den erstmaligen Nachweis eines spezifischen Giftes bei der bakteriellen Erkrankung der Diphtherie 1888¹⁶⁷ durch die französischen Wissenschaftler Emile Roux (1853 – 1933)¹⁶⁸ und Alexandre Yersin (1863-1943).¹⁶⁹ Es folgten eine Flut von Publikationen zu weiteren von Bakterien erzeugten Giftstoffen¹⁷⁰, doch lediglich das Tetanustoxin¹⁷¹ und das Botulinumtoxin¹⁷² erwiesen sich als klinisch bedeutsame Toxine.¹⁷³ Den drei neu entdeckten Toxinen war gemeinsam, dass sie von grampositiven Bakterien¹⁷⁴ produziert wurden, großmolekulare Proteine waren und ihre Wirkung parenteral und enzymartig¹⁷⁵ entfalteten. Im Gegensatz zu den später beschriebenen Endotoxinen wurden sie als Exotoxine bezeichnet, weil sie extrazelluläre sezernierte Substanzen darstellten.¹⁷⁶ Der auffallende Unterschied zu den Ptomainen und die fehlende Spezifität letzterer war dann auch der Grund für den allmählichen Interessensverlust an der Ptomaintheorie in der Bakteriologie.¹⁷⁷ Um die Zuordnung des hypothetischen Choleragiftes zu den neu entdeckten Toxinformen, entstand eine wissenschaftliche Diskussion, die bis weit in das 20. Jahrhundert reichte: Der Fermenttheorie¹⁷⁸ hingen die führenden Choleraforscher der damaligen Zeit an.¹⁷⁹ Sie

¹⁶⁴ Dabei erwies sich die Mehrzahl der Tierversuche, die eine lokale Giftwirkung am Darm nachweisen sollten (dazu zählten Fütterungsversuche von Cholerasekreten, Vibrionenkulturen oder Kulturfiltraten und Versuche der direkten Inokulation in den Gastrointestinaltrakt durch Magen-Darmsonden oder operative Freilegung) letztlich als nicht eindeutig, auch wenn sich dazu widersprüchliche Ansichten in der zeitgenössischen Literatur finden; Pollitzer, 1959, 397-420 und Kap. V.2.e.

¹⁶⁵ durch die subkutane, intraperitoneale oder intravenöse Gabe einer Vibrionenkultur etc.

¹⁶⁶ van Heyningen u. Seal, 1983, 2

¹⁶⁷ Ackerknecht, 1992, 129 gibt das Jahr 1889 an.

¹⁶⁸ Pierre Paul Emile Roux, Schüler Pasteurs

¹⁶⁹ Alexandre John Emile Yersin war ein Schüler Pasteurs; mit Shibasaburo Kitasato (1852-1931), einen Schüler von Koch, entdeckte er den Pesterreger *Yersinia pestis* 1894.

¹⁷⁰ Romberg, 1901, 6

¹⁷¹ Der Nachweis des Tetanustoxins, genauer Tetanoplasmin, wurde nahezu simultan durch Tizzoni und Catani und Faber 1890 geliefert; van Heyningen u. Seal, 1983, 32/33; diese Entdeckung wird aber auch Sidney Farber (1903-1973) zugesprochen; Ackerknecht, 1992, 129.

¹⁷² Entdeckung 1896 durch Pierre Marie van Ermengem (1851-1932)

¹⁷³ van Heyningen u. Seal, 1983, 32/33; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1912, 74

¹⁷⁴ *Corynebacterium diphtheriae* produziert das Diphtherietoxin, *Clostridium tetani* das Tetanustoxin und *Clostridium botulinum* das Botulinumtoxin.

¹⁷⁵ Ein Enzym, oder altmodisch ein Ferment, ist ein körpereigenes Protein, das eine ganz bestimmte Reaktion im Körper katalysiert.

¹⁷⁶ Als Endotoxine dagegen gelten Gifte, die ihre Wirkung durch den Bakterienkörper selbst entfalten; Romberg, 1901, 6; Pollitzer, 1959, 203; Kolle u. Prigge, 1928, 47. Die Unterscheidung in Exo – und Endotoxine ist weiterhin gültig; Kaufmann, 2005, 130.

¹⁷⁷ Kolle u. Prigge, 1928, 47; van Heyningen u. Seal, 1983, 32

¹⁷⁸ von lateinisch *ferveo* gären u. a.; „Körper, die complicierte organische Verbindungen bei Gegenwart und meist unter Mitwirkung von Wasser in einfachere Moleküle spalten, ohne selbst dabei zersetzt zu werden. (...) Man unterscheidet geformte oder organisierte F. (Hefepilze, Bakterien etc.) und ungeformte oder unbelebte F., auch Enzyme genannt, die teils von ersteren abstammen, teils anderweitig in Tieren oder Pflanzen entstehen.“ Guttman, 1906, 382; Lehmann u. Neumann, 1912, 54. Ferment wird heutzutage als eine altmodische Bezeichnung für ein Enzym angesehen.

¹⁷⁹ So z.B. van Ermengem, der spätere Entdecker des Botulinumtoxins führte die Pathogenese auf ein spezifisches Proteinstoffwechselprodukt mit enzymartigem Charakter zurück: „einen enzymartigen Körper („une

vermuteten ein lösliches sezernierbares Gift, welches „das Analogon der von den Bakterienzellen sezernierten Diphtherie- und Tetanustoxine“¹⁸⁰ darstellte. Spätere Autoren berichteten ebenfalls von Enzymen, doch weniger im Zusammenhang mit einer Giftwirkung als vielmehr im Sinne einer bakteriologischen Charakterisierung.¹⁸¹ Erst Frank Burnet (1899-1985)¹⁸² mutmaßte in den 1940er Jahren wieder einen stärkeren Zusammenhang zwischen enzymatischer und toxischer Wirkung.

Die Bedeutung der Hämolyse, eine unter Laborbedingungen zu beobachtende Reaktion bestimmter Vibrionen, führte ebenfalls zu einer Kontroverse, die jahrzehntelang weiter gefochten wurde: Widersprüchliche Ansichten bestanden darüber, ob es sich dabei überhaupt um eine toxische Eigenschaft handelte. Schon Koch hatte 1884 die Fähigkeit der Cholera-Vibrionen zur Hämolyse beschrieben,¹⁸³ einige Jahre später machten verschiedene Wissenschaftler dafür ein hämolytisches Enzym verantwortlich.¹⁸⁴ Andere Wissenschaftler vermuteten darin ein „antigene(s), in Lösung gehende(s) hämolytische(s) Gift“.¹⁸⁵ Beides Vorstellungen, welche mit der damaligen Definition von einem spezifischen Toxin vereinbar wären. Allerdings wurde dieses Hämotoxin am häufigsten bei den El Tor Vibrionen gefunden,¹⁸⁶ welche 1905 von Emil Gotschlich (1870-1949) in El Tor in Ägypten isoliert worden waren und deren Cholera-Pathogenität zu dieser Zeit noch nicht geklärt war.¹⁸⁷ Daher verwendete man das hämolytische Vermögen später vor allem zur Differenzierung des klassischen *Vibrio cholerae* von den El Tor-Vibrionen.¹⁸⁸ Um die Jahrhundertmitte finden sich wieder vereinzelt Ansichten zur toxischen Bedeutung der Hämolyse.¹⁸⁹ Zu dieser Zeit dominierte noch immer die Endotoxine-Theorie die Lehrbücher. Man ging daher lediglich von einer nebensächlichen Exotoxinbildung bei den Vibrionen aus: Sie erfolge, wenn überhaupt,

zymase'), ein zusammengesetztes leicht zerfallendes Albuminoid“ van Ermengem, zit. n. Gaffky, 1884, 750. Den Begriff des Ferments verwendete auch Bitter: Er verstand darunter ein proteolytisches Enzym der Vibrionen, nachdem er 1886 festgestellt hatte, dass die in vitro Fähigkeit der Vibrionen zur Gelatineverflüssigung von dem Vorhandensein eben dieses Ferments abhängig war; Riedel, 1887, 33; Pollitzer, 1959, 135/136. Hueppe, Behring, Ransom, Metchnikov, Roux, Taurelli - Salimbeni u. a. Namen finden sich bei Kolle u. Prigge, 1928, 50; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1912, 520; Sticker, 1912, 251-254; Friedberger, 1919, 513/514; Doerr u. Elias, 1925, 540; van Heyningen u. Seal, 1983, 32. Nach Ansicht von Kolle u. Prigge, 1928, 46/47 habe es sich bei dem von Hueppe unter anaeroben Bedingungen in Eiern gezüchteten löslichem Gift um kein spezifisches, sondern nur ein Fäulnisgift gehandelt, gleiches gilt für das Gift, mit dem Behring und Ransom Versuche zu antitoxischen Seren anstellten.

¹⁸⁰ Kolle u. Prigge, 1928, 50

¹⁸¹ Pollitzer, 1959, 135/136; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1896, 323-326; 1907, 475-477; 1912, 519/520 und 1927, 532

¹⁸² Sir Frank Macfarlane Burnet erhielt zusammen mit Sir Peter Brian Medawar (1915-1987) den Nobelpreis in Medizin und Physiologie 1960 für die „Erworbene immunologische Toleranz“.

¹⁸³ Koch, 1884a

¹⁸⁴ Pollitzer, 1959, 147 u. 211

¹⁸⁵ Friedberger, 1919, 514; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1912, 516 u. 1927, 533.

¹⁸⁶ Jochmann, 1911, 73; Friedberger, 1919, 514; Kolle u. Prigge, 1928, 53; Pollitzer, 1959, 147 u. 211.

¹⁸⁷ Die Meinungen waren darüber geteilt, ob es sich bei dem El Tor - *Vibrio* um einen echten Cholera-Vibrio handelte: Sie wurden daher als „Paracholeraabazillen“ (Friedberger, 1919, 514) oder „Pseudocholera-Vibrionen“ (Doerr u. Elias, 1925, 540) bezeichnet, da man zeitweise von einer avirulenten Variante ausging; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1907, 481/482; 1912, 526/527 u. 1927, 537/538; Kolle u. Hetsch, 1919, 299-300 und 1929, 212/213; Gundel u. Schürmann, 1939, 334; Hof u. Dörries, 2005, 401.

¹⁸⁸ Bei dem klassischen Biotyp gingen u. a. Kraus, Gotschlich, Crendiropoulo und Ruffer von einem fehlenden hämolytischen Vermögen aus. Diese Annahme stellte sich aber bald durch Versuche von Meinicke, Kolle u. a. als falsch heraus; Sticker, 1912, 239; Zabolotny et al., 1913, (119) 27; Friedberger, 1919, 513/514; Kolle u. Hetsch, 1919, 299 und 1929, 212/213; Kolle u. Prigge, 1928, 53/54; Pollitzer, 1959, 147; Nauck, 1956, 247.

¹⁸⁹ Nauck, 1952, 68; Pollitzer, 1959, 211 u. 252 erwähnt weitere Autoren, die diese Ansicht schon früher vertreten hätten. 1959, 211 u. 252.

„nicht in nennenswertem Umfang“.¹⁹⁰ Die Kontroverse um die pathogenetische Bedeutung der Hämolyse bei der Cholera ist im Übrigen auch gegenwärtig noch nicht beendet.¹⁹¹

Weitere mögliche Gifte beschäftigten die Wissenschaftler, darunter „toxische Alkaloide“,¹⁹² ein „Toxalbumin“¹⁹³ und „sehr toxische(n) nichtflüchtige(n) Basen“¹⁹⁴, die sich rückblickend nicht eindeutig einem Konzept zuordnen lassen. Die Ursachen, die zu dem allmählichen Verschwinden der Exotoxintheorie führten, scheinen vor allem in der fehlenden Homogenität und der mangelnden Evidenz gelegen zu haben.¹⁹⁵ Daneben mag auch das Unvermögen, eine antitoxische Immunität im Wirtsorganismus zu erzeugen eine Rolle gespielt haben.¹⁹⁶ Das Forscherinteresse wandte sich dem im folgendem beschriebenen Endotoxin zu, welches ein in sich schlüssigeres Konzept bot.

Die natürlich weiter bestehenden widersprüchlichen Versuchsergebnisse zu den mit einer toxischen Wirkung in Verbindung gebrachten Substanzen des Choleraerregers wurden entweder als eine seltene Ausnahmerecheinung¹⁹⁷ dargestellt oder als sekundäre Artefakte abgetan,¹⁹⁸ der Widerspruch damit aber nicht gelöst.¹⁹⁹ Auch gegenwärtig besteht eine wissenschaftliche Kontroverse um die Existenz und Bedeutung zusätzlicher toxischer Stoffwechselprodukte der Choleraerregern.²⁰⁰

¹⁹⁰ Nauck, 1952, 68

¹⁹¹ Heesemann, 2001, 334

¹⁹² Riedel, 1887, 33; Kolle u. Prigge, 1928, 46-52 verwenden die Bezeichnung Alkaloid, sekundäre Gifte und Ptomain in engen Zusammenhang; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1912, 70/71.

¹⁹³ Sticker, 1912, 252; vgl. auch Romberg, 1901, 5/6

¹⁹⁴ Kolle u. Prigge, 1928, 48

¹⁹⁵ Kolle u. Hetsch, 1919, 287; Kolle u. Prigge, 1928, 46-52; Hetsch, 1928, 136; Kolle u. Hetsch, 1929, 201.

¹⁹⁶ Kolle u. Prigge, 1928, 51; Hetsch, 1928, 136

¹⁹⁷ „Es gibt, wie überall in der Natur, auch hier Übergänge. Immerhin handelt es sich bei der Bildung löslicher Gifte durch den Choleraerregern nach unseren heutigen Kenntnissen nur um eine relativ seltene Ausnahme. Im Wesentlichen zeigen die Choleraerregern keine löslichen Gifte.“ Friedberger, 1919, 514; vgl. auch Kolle u. Hetsch, 1919, 286/287 und 1929, 201; Lehmann u. Neumann, 1927, 533; Gundel u. Schürmann, 1939, 330.

¹⁹⁸ R. Pfeiffer, dessen Endotoxintheorie die dominierende Pathogenesetheorie der nächsten Jahrzehnte war, bezeichnete die löslichen Gifte der verschiedenen Choleraerregern als „sekundäre, durch die eingreifende Wirkung der Reagentien veränderte Produkte“; Lehmann u. Neumann, 1896, 325. Vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1907, 476/477 u. 1912, 520/521.

¹⁹⁹ „Das Verhältnis dieser Exotoxine zu den Endotoxinen, ihre Rolle in der Pathogenese der Cholerasymptome und der therapeutische Wert der antitoxischen Choleraserum sind nicht aufgeklärt“ Doerr u. Elias, 1934, 786. Vgl. auch Strümpell, 1914, 117/118 und Seyfarth, 1934, 137 in beiden Lehrbüchern werden sowohl Endo- als auch Exotoxine für die Choleraerregern verantwortlich gemacht; Höring, 1949, 256. Eine Vielzahl verschiedener toxischer Substanzen zellfreier Extrakte oder Lysate beschrieb noch Burrows 1965: Diese habe man anhand biochemischer, biophysischer und immunologischer Eigenschaften unterscheiden können. Allerdings könnte es sich teilweise auch um Artefakte handeln, welche durch die verschiedenen Nachweismethoden bedingt seien. Burrows unterschied drei verschiedene Choleraerregern nach ihrer Stabilität gegenüber Hitzeeinwirkung: Typ 1 umfasste die thermostabilen Endotoxine, Typ 2 die thermolabilen und Typ 3 die thermostabilen Exotoxine; van Heyningen u. Seal, 1983, 53/54. Mittlerweile gilt es als erwiesen, dass es sich bei den thermostabilen Exotoxinen (Typ 3) um einen Artefakt gehandelt hatte.

²⁰⁰ Kap. V.6.c.

2.b Die Endotoxintheorie

Die Hypothese einer von der Bakterienzelle selbst ausgehenden Giftwirkung wurde erstmals von Arnaldo Cantani (1837–1893) 1886 postuliert.²⁰¹ Sie konnte 1892 durch die Untersuchungen von Richard Pfeiffer (1858-1945) erhärtet werden²⁰² und in den Folgejahren zur dominierenden Pathogenesetheorie aufsteigen: Demnach war das Choleratoxin ein Endotoxin, welches schon in der Bakterienzelle vorhanden war und erst nach Absterben der Bakterien²⁰³ freigesetzt wurde. Die toxische Wirkung hing damit von der „Intensität des Absterbens der Choleravibrionen“ ab.²⁰⁴ Die Endotoxinhypothese unterschied zwei Giftformen: ein primäres Gift, das „nucleo-albumin“, welches durch ein vorsichtiges Abtöten der Vibrionenkultur gewonnen wurde, aber noch sehr (thermo)labil war und ein sekundäres Gift, das „nuclein“, welches durch weitere Behandlung aus dem primären Gift in eine thermostabile Form umgewandelt wurde.²⁰⁵ Dem sekundären Gift wurde eine „protrahierte“ toxische Wirkung zugeschrieben, es galt aber als weniger spezifisch im Vergleich zum primären Gift.²⁰⁶

Nicht alle Anhänger der Endotoxintheorie glaubten jedoch an ein präformiertes Toxin: Eine leicht abgewandelte Theorie nach Ernst Friedberger (1875-1932)²⁰⁷ vermutete kein in den Vibrionenzellen vorgebildetes Gift, sondern ein „Anaphylatoxin“²⁰⁸, welches sich erst aus den „an sich ungiftigen Bakterienleibern“ im Wirtsorganismus „unter Einwirkung der Körpersäfte“ bilden sollte.²⁰⁹

Bei der Pathogenese wurde dem lokalen Effekt des Endotoxins am Darm eine weitaus größere Bedeutung zugeschrieben als bei den anderen bisher vermuteten Choleraerregern.²¹⁰ Demnach konnte das Endotoxin das Darmepithel bis hin zur Nekrose schädigen, damit die physiologische Resorption des Darms hemmen und die eigene Aufnahme gewährleisten.²¹¹ Einmal in den Kreislauf gelangt, zeigte sich die generalisierte Wirkung der Endotoxine und damit die eigentliche Intoxikation, deren Bild man aus zahlreichen Tierexperimenten kannte: Der Herzmuskel wurde geschwächt, der Kreislauf und die Wärmeregulation gelähmt.²¹² Die

²⁰¹ Riedel, 1887, 32; Sticker, 1912, 254; Friedberger, 1919, 512; Pollitzer, 1959, 202; vgl. auch Kap. V.2.e

²⁰² Pfeiffer, 1892; spätere Untersuchungen gemeinsam mit Gamaleia, 1892 und A. Wassermann 1893; Friedberger, 1919, 513; Finkelstein, 1992, 157.

²⁰³ in vivo durch bakteriolytische Antikörper im Wirtsorganismus, in vitro durch Erwärmen oder Chloroform

²⁰⁴ Kolle u. Prigge, 1928, 49; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1896, 327/328; 1907, 478/479; 1912, 520 u. 1927, 533; Krause, 1911, 316; Krause u. Rumpf, 1914, 252; Friedberger, 1919, 512; Krehl, 1930, 79

²⁰⁵ Friedberger, 1919, 513; Kolle u. Hetsch, 1919, 286 und 1929, 201; Kolle u. Prigge, 1928, 47-50; Pollitzer, 1959, 202/203. In der Literatur finden sich verschiedenste Empfehlungen zur Gewinnung des Endotoxins. Später stellte es sich heraus, dass diese Methoden keine wesentlichen Unterschiede im Tierexperiment zeigten; Kolle u. Prigge, 1928, 47-50; Pollitzer, 1959, 203.

²⁰⁶ Friedberger, 1919, 513; vgl. auch Kolle u. Prigge, 1928, 47-50, die dem thermostabilen sekundärem Endotoxin eine geringere Wirkung zuschreiben.

²⁰⁷ Ernst Friedberger, Immunologe, Hygieniker, Pharmakologe; zusammen mit R. Pfeiffer Herausgeber des „Lehrbuch der Mikrobiologie“ 1919.

²⁰⁸ Doerr, 1949, 109

²⁰⁹ Friedberger, 1919, 514; Kolle u. Hetsch, 1919, 206/207; Lehmann u. Neumann, 1920, 748; Doerr, 1931, 103; vgl. auch Kraus, 1929, 611: Hier findet sich eine weitere Anaphylaxintheorie eines O. Bail, welche der Friedbergerschen entsprechen würde.

²¹⁰ Pollitzer, 1959, 506-508

²¹¹ Lehmann u. Neumann, 1896, 328; 1907, 479; 1912, 524 u. 1927, 536; Zabolotny et al., 1913, (114) 22; Stoerk, 1916, 151; Kolle u. Hetsch, 1919, 287/288 und 1929, 205; Sanarelli, 1922, 395; Doerr u. Elias, 1925, 562; Kolle u. Prigge, 1928, 44; Nauck, 1956, 247; Wurm u. Walter, 1955, 135/136; Knothe, 1961, 248; Thofern, 1968, 329

²¹² Als wichtigstes Merkmal der experimentellen Choleraerregung galt der konstante Abfall der Körpertemperatur, die in extremen Fällen bis auf 30 ° Celsius rektal sinken konnte. Die Gabe einer großen Toxinmenge konnte innerhalb von 12 bis 16 Stunden den Tod des Versuchstieres bewirken; Krause, 1911, 322;

genannten Erscheinungen galten dabei als bekannte Symptome bakterieller Intoxikationen, wie im Lehrbuch von Wolf 1943 zusammengefasst:

*„Die Zirkulationsstörungen bei Infektionskrankheiten beruhen meistens in erster Linie auf einer Lähmung der Vasomotoren, die zentral bedingt sein kann durch toxische Beeinflussung des Vasomotorenzentrums oder peripher durch direkte Einwirkung der Bakteriengifte auf die Kapillaren.“*²¹³

Im Falle der Cholera zeigten sich jedoch noch weitere und spezifischere Symptome, beispielsweise die Muskelkrämpfe, welche man sich durch eine direkt toxische Schädigung der Skelettmuskulatur erklärte. Gleiches galt für die häufig im späten Stadium der Erkrankung festgestellte Schädigung an den Nierenepithelien.²¹⁴

Für den Choleraanfall im Sinne der Endotoxinlehre war ein Übertritt der Choleraerreger in den Blutkreislauf nicht notwendig. Lediglich die Endotoxine gelangten nach dem Absterben der Vibrionen im Darmkanal und dank ihrer lokalen Giftwirkung in den Kreislauf. Somit stellte die Cholera eine klassische Toxikose dar. Ob die Vibrionen nun selbst invasive Fähigkeiten besaßen, es also neben einer Toxämie auch zu einer Bakteriämie kam, war für die Pathogenese nach der Endotoxinlehre unbedeutend. Dennoch bestand um die Frage nach einer Bakteriämie eine jahrelange Diskussion.²¹⁵

Eine Vielzahl von Experimenten um die toxische Wirkung von abgetöteten Vibrionenkulturen und Endotoxinen sollten diese Pathogenesetheorie beweisen, doch führten diese Versuche letztlich nie zu eindeutigen Ergebnissen.²¹⁶ Obwohl einige Wissenschaftler schon Ende des 19. Jahrhunderts festgestellt hatten, daß das Endotoxin gar kein spezifisches Stoffwechselprodukt der Vibrionen war, sondern auch bei anderen Bakterienspezies vorkam und somit eigentlich auch nicht ursächlich für die typischen und nur bei der Cholera bekannten Symptome sein konnte, beherrschte die Endotoxintheorie die Pathogenesevorstellungen der Cholera bis in die 1970er Jahre.²¹⁷ Einige Jahre vor ihrer Überwindung erfuhr die Theorie durch F. M. Burnet nochmals eine kurze Renaissance: Dieser hatte Ende der 1940er Jahre ein Stoffwechselprodukt mit mukolytischer²¹⁸ Wirkung bei den Vibrionen nachweisen können und vertrat die Auffassung, dass dieses auch als Muzinase

Brauer, 1915, 17; Hetsch, 1928, 136; Kolle u. Prigge, 1928, 45; Nauck, 1952, 78 und 1956, 250; Pollitzer, 1959, 203.

²¹³ Wolf, 1943, 540

²¹⁴ Kolle u. Prigge, 1928, 13; Doerr u. Elias, 1925, 556

²¹⁵ Folgende Autoren gingen von einer reinen Toxämie aus: Jochmann, 1911, 579; Much, 1913, 74; Gundel u. Schürmann, 1939, 330; Nauck, 1952, 73/74 und 1956, 249; Germer, 1968, 741; Günther, 1969, 812; vgl. auch die konträren Ansichten von Zabolotny et al., 1913, (114) 22 u. (164) 72; Kolle u. Prigge, 1928, 12; Doerr u. Elias, 1925, 548 und 1934, 793, die sowohl von einer Toxämie als auch von einer Bakteriämie ausgehen.

²¹⁶ Friedberger, 1919, 513; Kolle u. Prigge, 1928, 46-52; Pollitzer, 1959, 440-449

²¹⁷ Lehmann u. Neumann, 1896, 326; 1907, 477 u. 1912, 75 u. 520; Krause, 1911, 316; Strümpell, 1914, 117; Friedberger, 1919, 512-514; Kolle u. Hetsch, 1919, 286-288 und 1929, 201; Doerr u. Elias, 1925, 540 und 1934, 786; Kolle u. Prigge, 1928, 44 u. 52; Hetsch, 1925, 135; Krehl, 1930, 79; Doerr, 1931, 101; Seyfarth, 1934, 137; Doerr, 1949, 256; Nauck, 1952, 68 und 1956, 247; Wurm u. Walter, 1955, 135; Knothe, 1961, 248 und 1965, 304; Gilsdorf u. Schäfer, 1969, 462 und 1970, 467; Förster, 1970, 407; Mössner et al., 1971, 90; Wiesmann, 1971, 97, 1974, 108 und 1978, 163; Diesfeld, 1972, 466

Pfeiffer selbst hatte seine grundlegenden Untersuchungen zum Endotoxin nicht mit Choleravibrionen angestellt, sondern mit „Kulturen aus Massauah, die man heute nicht mehr für echte Choleravibrionen hält.“ Sticker, 1912, 255. Diese Tatsache konnte die Endotoxintheorie aber nicht erschüttern.

²¹⁸ Unter mukolytischer Wirkung ist die Zersetzung des Mukus, eine die Darmschleimhaut schützende Schleimschicht, zu verstehen.

bezeichnete Enzym eine Rolle bei der Freisetzung des Endotoxins und der oberflächlichen Zerstörung des Darmepithels zukomme.²¹⁹

Noch Ende der 1970er Jahre fand die Endotoxintheorie Erwähnung in den verschiedenen Lehrbüchern,²²⁰ doch wurde sie zu dieser Zeit nicht mehr als der wichtigste Pathogenitätsmechanismus angesehen.

²¹⁹ Knothe, 1961, 248 und 1965, 304; Förster, 1970, 407

²²⁰ Das jüngste der Verf. zugängliche deutsche Lehrbuch, das der Endotoxintheorie noch anhängt, ist Wiesmann, 1978. Der Autor macht verschiedene Endotoxine und ein Exotoxin für die Pathogenese verantwortlich. Diesfeld, 1972 ist der letzte der Verf. zugängliche Lehrbuchautor, welcher ausschließlich von der Endotoxintheorie ausgeht. Ähnliches lässt sich auch für die englischsprachige Literatur aufzeigen; van Heyningen u. Seal, 1983, 33 und 53-55.

2.c Die indirekte pseudoallergische Wirkung

Trotz der Dominanz der Endotoxintheorie beschäftigten sich in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts einige Forscher – wenn auch eine Minderheit - mit einer ganz anderen, indirekten Wirkweise des Choleraerregers oder seines Toxins.²²¹ Unter ihnen gilt Guiseppe Sanarelli (1864-1940) als ihr bedeutendster Vertreter: Er hatte sich seit den 1920er Jahren mit der Cholerainfektion verschiedener Tiere auf intravenösem Wege beschäftigt und festgestellt, dass die Vibrionen bei Gabe einer subletalen Dosis einen Enterotropismus zeigten: Unabhängig von der Eintrittspforte siedelten sie sich immer im Dünndarm²²² an, vermehrten sich und verursachten dort „par leur pouvoir irritant et diarrhogène“²²³ die charakteristischen Schleimhautschäden.²²⁴

Die Pathogenese der Cholera erläuterte Sanarelli folgendermaßen: Bei der peroralen Aufnahme von Vibrionen stellte der saure Magensaft eine wichtige Barriere dar, weshalb nur wenige Vibrionen auf diesem Wege den Dünndarm erreichen konnten. Der Großteil der Vibrionen gelangte über die perorale Resorption²²⁵ in das Blut und erst darüber in den Darm und umging auf diese Weise die Magenbarriere. Im Blut und anderen Geweben konnten sich die Vibrionen schnell vermehren, vorausgesetzt das Serum des Wirtsorganismus enthielt keine vibrioziden Substanzen,²²⁶ eine Bedingung, die bei Sanarellis neugeborenen Versuchstieren gegeben war. Im Darm verursachten die Vibrionen und ihre toxischen Produkte eine Gastroenteritis mit einer starken Zerstörung der Schleimhaut.²²⁷ Darüber hinaus hatte die Gastroenteritis einen Säureverlust des Magensaftes zur Folge, der somit kein Hindernis mehr für die nachfolgenden Vibrionen darstellte. Schließlich führte die massenhafte Wanderung der Vibrionen über das Blut in das Darmlumen auch zu deren Elimination über den Stuhl. Eine Absorption von Vibrionen über das Darmepithel zurück in den Kreislauf beurteilte Sanarelli für die Pathogenese als unbedeutend. In jedem Fall führte die Infektion mit den Cholera-vibrionen zu einer Virulenzhöhung der Darmflora, genauer der Kolibakterien.²²⁸ Die Kolibakterien besiedelten nun kraft ihrer neu gewonnenen Virulenz den gesamten Magen-Darmtrakt, gelangten in die Blutzirkulation und darüber hinaus in die verschiedenen Organe. Weitere Bakterien²²⁹ konnten ebenfalls eine Virulenzhöhung erlangen und so in die Zirkulation gelangen. Der Tod des Betroffenen erfolgte letztlich durch eine bakterielle Sepsis, also nur indirekt durch die Cholera-vibrionen.²³⁰

²²¹ Zu ihnen muss als eine Art Vorgänger auch der weiter vorne erwähnte E. Friedberger und sein erst durch Interaktion mit dem Wirtsstoffwechsel entstehendes „Anaphylatoxin“ gerechnet werden: Friedberger ging dabei von einem durch die Vereinigung eines (bakteriellen) Antigens mit einem wirtseigenen Reaktionskörper gebildeten Gift aus; Friedberger, 1919, 514; Lehmann u. Neumann, 1912, 140; Kolle u. Hetsch, 1919, 206/207.

²²² Genauer im Ileum, dem letzten Abschnitt des Dünndarms vor Mündung in das Zoekum (Blinddarm); bei Sanarelli wird das Ileum als „leur émonctoire naturel“ und „leur principale point d'arrêt et presque leur foyer unique de multiplication“ beschrieben; Sanarelli, 1922, 397 und Sanarelli, 1923, 806.

²²³ Sanarelli, 1923, 806

²²⁴ „des altérations de différents degrés, depuis la simple congestion jusqu'à la gastro-entérite suraigue, avec desquamation épithéliale complète“ Sanarelli, 1923, 806.

²²⁵ Die perorale Resorption erfolgte über die Schleimhäute der Mundhöhle und des Rachens.

²²⁶ Diese vibrioziden Substanzen wurden von Sanarelli als Alexine bezeichnet: „La multiplication des vibriens dans le sang et les différents organes où ils parviennent est facilitée par l'absence du pouvoir alexinique, qui n'apparaît, chez les chiens nouveau-nés, que trois ou quatre jours après la naissance. Le sérum sanguin des chiens adultes est, par contre, franchement vibriocide.“ Sanarelli, 1922, 397.

²²⁷ „une très intense altération de la muqueuse gastro-intestinale“ Sanarelli, 1922, 390; in einer späteren Publikation von Sanarelli als Epithalaxie bezeichnet; Illig, 1964, 1.

²²⁸ Sanarelli, 1922, 397

²²⁹ „d'autres microbes“ Sanarelli, 1922, 398

²³⁰ „que la mort presque subite de l'animal doit être rattachée aux conséquences indirectes de l'invasion des vibriens bien plutôt qu'à leur action directe.“ Sanarelli, 1922, 396 und „Tel est le cadre bactériologique d'un cas typique de choléra humain. Il s'est produit (...) l'exaltation habituelle de la virulence du B. coli et son irruption

War der Wirtsorganismus aber schon gegen die Antigene der Vibrionen sensibilisiert, so kam es zum anaphylaktischem Schock, der sich in Form des Stadium algidum äußerte.²³¹ Eine ähnliche anaphylaktische Reaktion²³², welche sich durch multiple Schleimhautnekrosen und einen starken Blutdruckabfall auszeichnete, konnte Sanarelli auch künstlich mit Hilfe einer intravenösen Zufuhr von „coli-toxin“²³³ erzeugen, nach einer zuverigen Gabe einer nichtletalen sensibilisierenden Dosis von Cholera vibriionen. Dabei zeigte der starke Blutdruckabfall die auffallendste Ähnlichkeit zum anaphylaktischem Schock. Das Phänomen der Anaphylaxie war Anfang des 20. Jahrhunderts von Charles R. Richet (1850 – 1935) beschrieben worden. Die Forschung um die Rolle der Anaphylaxie bei der Pathogenese verschiedenster Krankheiten war unter Sanarellis Zeitgenossen hochaktuell,²³⁴ und somit erscheint es nicht verwunderlich, dass auch Sanarelli für die Cholera eine anaphylaktische Pathogenese annahm. Einige Forscher bestätigten Sanarellis Beobachtungen,²³⁵ doch bei dem Großteil seiner Zeitgenossen traf Sanarellis Theorie auf wenig Zuspruch und wurde - wenn er überhaupt Erwähnung fand - als „abweichend von der herrschenden Lehre“²³⁶ abgetan. So heißt es in einem Lehrbuch von 1934: „Die Theorie Sanarellis (...) läßt sich derzeit nicht definitiv ablehnen, ist aber nicht genügend fundiert, um an die Stelle der alten Auffassungen zu treten.“²³⁷ Rückblickend handelte es sich bei Sanarellis künstlich erzeugter Reaktion um ein unspezifisches Phänomen, welches weder typisch für die Cholera war noch eine echte anaphylaktische Reaktion darstellte.²³⁸

Erst die Lehrbücher der 1940er Jahre zeigten Interesse für Sanarellis Ansichten: „Bei der Pathogenese der Cholera handelt es sich (...) um einen biphasischen Sensibilisierungsvorgang, der im Shwartzman - Sanarelli - Phänomen²³⁹ sein experimentelles

dans la circulation, qui nous est dévoilée par la localisation résiduaire dans la rate et la vésicule biliaire." Sanarelli, 1922, 394.

²³¹ „... , ce me semble, à ranger des maintenant l’algidité cholérique parmi les phénomènes anaphylactique. L’algidité cholérique ne serait qu’un accès survenant brusquement, après une phase préparatoire de sensibilisation ou d’incubation, représentée par l’action simple et directe des vibrions sur la muqueuse de l’intestin et déclenchée ensuite par le concours inprévu, autant qu’indispensable, d’autres microbes, ou de leur protéide." Sanarelli, 1923, 836 ; vgl. auch Doerr u. Elias, 1934, 804.

²³² Die Anaphylaxie bezeichnet eine Überempfindlichkeitsreaktion auf den wiederholten Kontakt mit spezifischen körperfremden Eiweißstoffen oder Allergenen. Im schwersten Fall resultiert ein Schockzustand mit hypovolämisch bedingtem Kreislaufversagen. Nach der Klassifikation von Coombs und Gell von 1963 stellt die Anaphylaxie eine immunologische Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp und damit den Typ I der Allergischen Reaktionen dar.

²³³ Illig, 1964, 1; „coli - toxin or proteotoxin“ bei Pollitzer, 1959, 438

²³⁴ Gerabek, 2005, 55

²³⁵ Masaki bestätigte Sanarellis Beobachtungen 1922, da auch er dieselben Symptome feststellen konnte, unabhängig davon, welche Form der parenteralen Infektion er gewählt hatte. Ray hatte 1927 nach der intrakardialen Injektion von Vibrionen in Meerschweinchen ebenfalls einen Enterotropismus feststellen können; Pollitzer, 1959, 439.

²³⁶ Doerr u. Elias, 1934, 804

²³⁷ Doerr u. Elias, 1934, 804; vgl. auch Kolle u. Hetsch, 1929, 203

²³⁸ Abbas et al., 1996, 297. Zdrodowski hatte 1928 erkannt, dass es sich bei Sanarellis Reaktion um eine generalisierte Reaktion handelte, welche sich durch Hämorrhagien an den Nieren, der Lunge und dem Darm und Nierenrindennekrosen und Endothelschädigung der kleinen Gefäße auszeichnete und nicht spezifisch für die Cholera war. Er prägte die Bezeichnung „Sanarelli-Phänomen“. 1939 veröffentlichte Sanarelli seine Erkenntnisse selbst nochmals in einer Zusammenfassung (Sanarelli G: L’allergie salivaire hémorragique. Ann Inst. Pasteur 63: 105, 1939 zit. n. Illig, 1964, 59) und bezeichnete die obige Reaktion als ‚Phänomen der hämorrhagischen Allergie‘ Illig, 1964,1.

²³⁹ Historisch richtiger wäre die Bezeichnung Sanarelli – Shwartzmann – Phänomen; Illig, 1964, 5. Einen Zusammenhang zwischen Sanarellis Phänomen und Shwartzmans Phänomen war schon in den 1930er Jahren vermutet worden. Doerr u. Elias sehen bei Sanarellis Theorie „enge Beziehungen zum Schwarzmannschen Phänomen“; Doerr u. Elias, 1934, 804. Das Shwartzman-Phänomen geht auf Gregory Shwartzman (1896-1965) zurück, welcher 1928 – unabhängig von Sanarelli und höchstwahrscheinlich ohne Kenntnis seiner Untersuchungen – ein lokales Phänomen beschrieb, welches durch die intrakutane Gabe von B. typhosus

Korrelat hat“.²⁴⁰ So sollte ein erster Kontakt mit Choleravibrionen oder ihren Zerfallsprodukten nach Resorption über die Darmschleimhaut zu einer Sensibilisierung führen, ein erneuter Kontakt bewirkte dann den typischen Choleraanfall. Demnach ging man von einer pseudoallergischen Reaktion²⁴¹ bei der Cholera aus: „Die Auslösung des Choleraanfalls kann also nach vorangegangener spezifischer Sensibilisierung mit Choleravibrionen oder –endotoxin unspezifisch erfolgen.“²⁴² Etwas später maß man den „lokale(n) Sensibilisierungsvorgänge(n) in der Darmschleimhaut“²⁴³ zumindest noch eine nebensächliche Bedeutung bei der Pathogenese zu: „Der Symptomenkomplex ist nicht allein Ergebnis der Toxämie oder einer akuten Entzündung, sondern eines allergischen Zustandes.“²⁴⁴ Die Endotoxintheorie wurde dabei allerdings nie ganz von den Lehrbuchautoren verlassen, auch weil man zu dieser Zeit davon ausging, dass die toxische Wirkung erst durch die Bildung körpereigener Substanzen, wie Histamin, hervorgerufen bzw. verstärkt wurde.²⁴⁵

Das wachsende Interesse an einer (pseudo)allergischen Pathogenese muss zumindest teilweise durch die Untersuchungen des indischen Wissenschaftlers Banerjee hervorgerufen worden sein: Dieser hatte Ende der 1930er Jahre die Cholera mit einer gastrointestinalen Allergie verglichen, bei der es durch eine lokale Histaminproduktion zu einer vermehrten Kapillarpermeabilität kam, was zusammen mit der Zerstörung des Darmepithels durch das Cholera toxin den starken Durchfall bewirken sollte.²⁴⁶ Eine ähnliche Ansicht hatte zu dieser Zeit ein weiterer indischer Forscher vertreten.²⁴⁷ Den körpereigenen Stoff Histamin hatte man 1932 als Auslöser der Anaphylaxie erkannt.²⁴⁸ Möglicherweise trug auch die damalige Auffassung vom Ablauf einer schweren allergischen Reaktion zu der Auffassung bei, weil diese Ähnlichkeit mit den bekannten Intoxikationserscheinungen aus den parenteralen Tierversuchen mit Choleravibrionen zeigten :

„Die typische Anaphylaxie äußert sich in Form eines schweren Vergiftungsbildes, wobei die einzelnen Organsymptome sehr verschieden ausgebildet sind, und kann unter dem Bilde eines

Kulturfiltrat - nachfolgend auf eine intravenöse Gabe 25 Stunden zuvor - eine lokale hämorrhagisch - nekrotische Hautreaktion hervorrief (Shwartzman G: A new phenomenon of local skin reactivity to B. typhosus culture filtrate. Proc. Soc. exp. Biol. 25: 560, 1928 zit. n. Illig, 1964, 2). In späteren Untersuchungen stellte er fest, dass sein Phänomen auch durch die Gabe zweier unterschiedlicher Bakterientoxine in einem Abstand von mindestens 24 Stunden hervorgerufen werden konnte (Shwartzman G: Phenomenon of local skin reactivity to culture filtrates of various microorganisms. Proc. Soc. exp. Biol. 26: 207, 1928 zit. n. Illig, 1964, 59). Damit war bewiesen, dass es sich bei seinem Phänomen nicht um eine echte anaphylaktische Reaktion im Sinne einer Antigen-Antikörper-Reaktion handelte (Shwartzman G: Concerning the specificity and nature of the phenomenon of local skin reactivity to various bacterial filtrates. J exp. Med. 51: 571, 1930 zit. n. Illig, 1964, 59). Das Shwartzmann-Phänomen stellt letztlich die lokale Reaktion dar, welche bei Sanarelli generalisiert erfolgt; Illig, 1964, 5 und 42/43. Heutzutage wird das Sanarelli - Shwartzman - Phänomen als eine übersteigerte Reaktion der antimikrobiellen Abwehr gedeutet; Abbas et al., 1996, 297.

²⁴⁰ Höring, 1949, 255

²⁴¹ Wird eine allergieähnliche Reaktion unspezifisch ausgelöst, wie hier durch eine andere Bakterienspezies, bezeichnet man sie als pseudoallergisch. Eine allergische Reaktion wird dagegen immer nur durch ein spezifisches Allergen ausgelöst.

²⁴² Höring, 1949, 256; vgl. auch Doerr, 1949, 108/109 und 255/256: Vergleich zum Arthusphänomen

²⁴³ Nauck, 1952, 74

²⁴⁴ Nauck, 1952, 75

²⁴⁵ Höring, 1938, 22; Höring, 1949, 255; Nauck, 1952, 68; Wurm u. Walter, 1955, 16/17

²⁴⁶ Nauck, 1952, 75; Pollitzer, 1959, 508/509

²⁴⁷ Chatterjee hatte 1939 ebenfalls eine Absorption von Histamin als Ursache der Cholerasymptomatik angenommen. Er stützte diese Behauptung auf folgende Beobachtungen: Einerseits hatte er eine vollständige Umwandlung von Histidin in Histamin durch Choleravibrionen in vitro feststellen können, andererseits zeigte der Cholera Darm eine große Ähnlichkeit zu einer histaminbedingten Pathologie; Pollitzer, 1959, 508/509.

²⁴⁸ Häcker, 2005, 40

*Shocks mit schweren cerebralen Reiz- und Lähmungserscheinungen und Versagen der Vasomotoren zum Tode führen.*²⁴⁹

Die Beobachtung, dass es vor allem bei den geschwächten, unterernährten Individuen zu einem schweren Cholerasyndrom kam und dieses somit nicht durch eine gesteigerte Immunantwort im Sinne einer Allergie verursacht werden konnte, führte einige Jahre später zur endgültigen Überwindung der indirekten Pathogenesevorstellung. Dazu hatten vor allem die Untersuchungen Duttas und Ozas von 1963 beigetragen.²⁵⁰

²⁴⁹ Lucke, 1936, 186; vgl. auch Lehmann u. Neumann, 1912, 139; Kolle u. Hetsch, 1919, 104/105 u. 206/207

²⁵⁰ Dutta und Oza konnten eine Neutralisierung des Lipopolysaccharidanteils des Choleraendotoxins durch bestimmte gastrointestinale Enzyme feststellen, vgl. Dutta u. Oza, 1963, 309. „Diese Beobachtungen lassen aber anstatt einer allergischen Reaktion eher eine Anergie des unterernährten und durch chronische Darmliden geschwächten Patienten in Bezug auf die Fähigkeit, mittels seiner Darmenzyme das Cholera-toxin abzubauen, als primären Faktor der Pathogenese des schweren Cholerasyndroms annehmen. Nach dieser Auffassung wäre die Schwere der klinischen Cholera direkt abhängig von der Menge des nicht enzymatisch abgebauten, sondern zur Wirkung kommenden Cholera-toxins und der beste individuelle Schutz gegen die Cholera eine intakte Enzymproduktion des Magen-Darm-Kanals.“ Günther, 1969, 813; vgl. auch Wiesmann, 1971, 97, 1974, 108 und 1978, 163.

2.d Die Schwierigkeiten eines geeigneten Tiermodells

Bei der Erforschung der Infektionskrankheiten waren und sind Tiermodelle von besonderer Bedeutung, weil sie den ätiologischen Zusammenhang zwischen Erreger und Krankheit einerseits und die Pathogenese einer Erkrankung andererseits demonstrieren können. Der Tierversuch ist ein essentieller Bestandteil des von Koch geforderten Kausalitätsbeweises. Koch selbst hatte diese Methodik anfangs bei seinen bakteriologischen Studien erfolgreich eingesetzt.²⁵¹ Im Falle der Cholera zeigte sich jedoch schon bald nach der Entdeckung des Kommabazillus, dass der Versuch, ein choleraähnliches Krankheitsbild im Tier zu erzeugen, äußerst schwierig war. Die Erforschung der Cholera-Pathogenese sollte dadurch für Jahrzehnte verzögert werden.²⁵² Erst Mitte des 20. Jahrhunderts gelang die Etablierung zweier Tiermodelle, welche erstmals eine eindeutige Cholerasymptomatik erzeugen konnten und damit die Voraussetzung für ein experimentell-wissenschaftliches Studium der Cholera-Pathogenese schufen.²⁵³

Koch selbst hatte dieses dritte seiner Postulate auf seiner Cholera-Expedition nicht erbringen können. Er beurteilte den Tierversuch nach seiner Rückkehr aus Indien daher folgendermaßen:

„Bis jetzt besitzen wir eigentlich noch gar kein sicheres Beispiel, dass Thiere in Cholerazeiten spontan an Cholera erkrankt sind. Auch alle Experimente, die bis jetzt an Thieren mit Cholerastoffen gemacht wurden, sind entweder direkt negativ ausgefallen, oder, wenn sie angeblich positiv ausfielen, so waren sie doch nicht vollständig beweiskräftig oder wurden von anderen Experimentatoren widerlegt.“²⁵⁴

Einzig der parenterale Infektionsversuch gelang Koch:

„Das einzige Experiment, bei welchem die Kommabacillen eine pathogene Wirkung äusserten, und welches mir deswegen auch anfangs Hoffnung machte, dass man damit doch zu einem Resultat kommen könnte, war, dass man Reinkulturen den Kaninchen direkt in die Blutbahn oder Mäusen in die Bauchhöhle injizierte.“²⁵⁵

Die Vorliebe für die parenteralen Tierversuche der späteren Jahre begann sich also schon 1884 herauszubilden. Allerdings erwiesen sich selbst diese Versuche als nicht eindeutig, denn nicht alle Tiere erkrankten gleich stark und die erforderliche Infektionsdosis war sehr groß im Vergleich zu den experimentellen Tierinfektionen bei anderen Infektionskrankheiten.²⁵⁶ Daher stellte Koch schon 1884 fest:

„Ich glaube deswegen auch, dass alle die Thiere, die uns zu solchen Versuchen zu Gebote stehen und ebenso diejenigen, welche mit den Menschen gewöhnlich in Berührung kommen, sämtlich für Cholera immun sind, und dass ein richtiger Choleraprozess bei ihnen auch nicht künstlich erzeugt werden kann. Wir müssen daher auf dieses Beweismittel verzichten.“²⁵⁷

²⁵¹ Gradmann, 2005, 90 - 102

²⁵² „The difficulty of developing an adequate animal model to fulfill Koch's postulates is one that has plagued medical researchers ever since Koch's first work.“ Brock, 1988, 182.

²⁵³ vgl. Kap. V.3.a

²⁵⁴ Koch, 1884a, 505/506. Zu diesem Schluss war auch die internationale Sanitätskonferenz in Konstantinopel 1866 gekommen; Sticker, 1912, 183.

²⁵⁵ Koch, 1884a, 506

²⁵⁶ Koch, 1884a, 506

²⁵⁷ Koch, 1884a, 506. Ganz im Sinne von Koch urteilte auch der Autor eines medizinischen Lexikons:

„Man sagt daher mit Recht, dass der Thierkörper zwar dem verderblichen Einflusse der Gifte zugänglich ist, welche die Kochschen Kommabacillen erzeugen, dass aber eine eigentliche Infection des Thierkörpers nicht zu

Man kam in den Lehrbüchern dieser Zeit daher überein, dass es sich bei der Cholera um eine menschliche Infektionskrankheit handelte und selbst erfolgreiche tierische Infektionsversuche nicht das Krankheitsbild der menschlichen Cholera imitieren konnten.²⁵⁸

Das Schwierigkeiten bei der Cholera eine experimentelle Tierinfektion zu erzeugen, verhinderte aber keinesfalls weitere Tierversuche. Im Gegenteil führte es in den Folgejahren zu einer wahren Flut an Versuchen mit den verschiedensten Tierspezies.²⁵⁹ Im Rückblick lässt sich jedoch nicht beurteilen, ob diese Versuche tatsächlich zu einer Cholerainfektion des betroffenen Tieres führten oder lediglich fulminante Septikämien hervorriefen. Das zeitgenössische Urteil darüber war entsprechend geteilt: So bewertete Georg Sticker 1912 die Tierversuche zur Cholera folgendermaßen:

*„Was endlich den Tierversuch angeht, so ist es reine Willkür, die bisherigen Infektionserfolge mit Choleravibrionen am Tier in eine Linie mit der Cholerakrankheit des Menschen zu stellen...“*²⁶⁰

Im Gegensatz dazu urteilte ein Lehrbuchautor, welcher der Endotoxine anhing:

*„Der Ort, wo diese Giftstoffe (Endotoxine Anm. d. Verf.) im Körper gebildet werden, ist hierbei zunächst gleichgültig, denn die Erscheinungen, die ein intraperitoneal mit Choleravibrionen infiziertes Tier bietet, decken sich im wesentlichen mit denen, die nach Einverleibung der Bakterien per os bei empfänglichen (sic!) Tieren auftreten, und auch mit denen, die das klinische Bild der Cholera beim Menschen charakterisieren.“*²⁶¹

Die Tierversuche lassen sich im Großen und Ganzen zwei Gruppen zuordnen: Zum einen die Gruppe der systemischen Infektions- bzw. Intoxikationsversuche durch eine parenterale Vibrionen- oder Toxingabe, zum anderen die Gruppe der lokalen Darminfektion bzw. -intoxikation. Letztere Gruppe beinhaltete Versuche am unversehrten Tier²⁶² und am isolierten Dünndarmabschnitt.²⁶³

Die von Koch angestellten Fütterungsversuche waren – wie bereits erwähnt - anfangs erfolglos, ebenso die Infektionsversuche auf dem direkten intrainestinalen Weg. 1885 gelang Koch dann aber doch eine perorale Infektion von Kaninchen mit Hilfe einer neu etablierten Methode:²⁶⁴ Dazu verfütterte er zuerst eine Natriumbikarbonatlösung zur Alkalisierung der Magensäure und 20 Minuten später die Vibrionenkultur. Außerdem injizierte er den Tieren intraperitoneal Opium, um die Darmperistaltik zu lähmen. Auf diese Weise konnte er ein der menschlichen Cholera sehr ähnliches Krankheitsbild erzeugen. Nach Kochs Ansicht zeigte sich das typische Krankheitsbild der Cholera anhand der Lähmungserscheinungen der

Stande kommt, und damit muss man offen zugestehen, dass bisher der Thierversuch keinen lückenlosen und bindenden Beweis für die pathogene Bedeutung des Kommabacillus erbracht hat.“ Eulenburg, 1894, 555.

²⁵⁸ „Damit soll nicht gesagt sein, dass es nicht gelungen wäre, überhaupt Thiere durch Einverleibung der genannten Parasiten in reincultivirtem Zustande krank zu machen; aber eine der menschlichen Cholera, (...) identische oder analoge Krankheit hat man nicht zu erzeugen vermocht: die genannten Krankheiten sind eben spezifische Menschenkrankheiten.“ Eulenburg, 1896, 533. Derselben Auffassung war auch Sticker: „Es ist sogar heute noch ungewiß, ob Tiere überhaupt, mit Ausnahme der Fliegen (...), an der Choleraerkrankung teilnehmen. Denn die beigebrachten Beobachtungen reichen in keiner Weise aus, wengleich sie zu gründlichen Untersuchungen dringend auffordern.“ Sticker, 1912, 183.

²⁵⁹ Eine ausführliche Zusammenfassung der angestellten Tierversuche findet sich bei Pollitzer, 1959, 397-461; vgl. auch Sack, 1992, 195

²⁶⁰ Sticker, 1912, 242

²⁶¹ Hetsch, 1928, 135

²⁶² Dazu zählen die Fütterungsversuche, sowie die intragastrale und die intrainestinale Infektion

²⁶³ Burrows u. Sack, 1974, 194-198 und 201/202

²⁶⁴ Lehmann u. Neumann, 1896, 327; Pollitzer, 1959, 398; Genschorek, 1982, 123

Extremitäten und der farblosen, flockigen Flüssigkeit und der Vibrionenreinkultur im stark erweiterten Darm. Viele weitere Wissenschaftler beschäftigten sich mit der peroralen bzw. intragastralen²⁶⁵ Infektion bei den verschiedenen Tierspezies.²⁶⁶ Die Bedeutung der Magensäure als wichtigsten limitierenden Faktor bei der experimentellen Tierinfektion war bekannt, was anhand der angewandten Infektionstechniken ersichtlich wird. Dennoch waren die Ergebnisse keineswegs eindeutig und erst Nirmal Kumar Dutta (geb. 1913) gelang es 1959, einen wirklichen Choleraprozess im Tier hervorzurufen.²⁶⁷

Das Hauptinteresse der Zeit vor 1959 galt dem Typus des parenteralen Tierversuchs, weil man zu dieser Zeit von einer parenteralen Wirkung des Choleragiftes ausging. Die letale Wirkung dieser parenteralen Infektionsversuche scheint dabei – nach heutiger Auffassung – durch eine fulminante Septikämie und eine massive intravenöse Endotoxinakkumulation bedingt gewesen zu sein.²⁶⁸ Der intravenösen Infektion verschiedener Tiere widmete sich eine Reihe von Forschern, auch wenn Koch selbst keinen Erfolg mit dieser Infektion gehabt hatte. Koch hatte dagegen erfolgreiche subkutane und intraperitoneale Infektionsversuche unternommen. Erfolgreich waren sie insofern gewesen, weil er auf diesem Wege choleraähnliche Kollapssymptome erreichen konnte.²⁶⁹ Arnaldo Cantani hatte 1886 Vergiftungserscheinungen am Hund erzeugen können, die er mittels intraperitonealer Injektion einer durch Hitze getöteter Vibrionenkultur hervorgerufen hatte und die seiner Ansicht nach mit den menschlichen Cholerasymptomen vergleichbar waren. Aufgrund dieser Versuche postulierte er die Existenz eines Choleraendotoxins.²⁷⁰ Pfeiffers intraperitonealen Infektionsversuche von 1892 und spätere Untersuchungen durch weitere Wissenschaftler²⁷¹ bestätigten Cantanis Beobachtungen. Die intraperitoneale Gabe einer abgetöteten Bakterienmenge scheint damals eine klassische Methode gewesen zu sein, künstlich Intoxikationen im Tierversuch zu erzeugen:

„Ein ganz besonderes Krankheitsbild entsteht nach intraperitonealer Injektion beim Meerschweinchen, indem hier der Infektionsprozeß ganz zurücktritt und bei Injektion von einer die Dosis letalis minima nicht wesentlich übersteigenden Kulturmenge eine Vermehrung der eingespritzten Vibrionen überhaupt ausbleiben und von vornherein unter gleichzeitigem Zugrundegehen der Vibrionen in der Bauchhöhlenflüssigkeit und Resorption der dadurch frei werdenden Endotoxine der Vergiftungsprozeß einsetzt. Die intraperitoneale Cholerainfektion des Meerschweinchens ist also nicht der ganzen menschlichen Choleraerkrankung, sondern nur ihrer zweiten Phase, dem auf Giftwirkung beruhenden Stadium algidum, analog.“²⁷²

Alle parenteralen Infektions- bzw. Intoxikationsversuche, welche die Forscher bis Mitte des 20. Jahrhunderts unternahmen, führten aber keinesfalls zu einem übereinstimmenden Ergebnis. Selbst zur Frage nach dem Wesen der Krankheit gab es widersprüchliche Ansichten: So gingen einige Wissenschaftler von einer Intoxikation aus, andere von einer generalisierten Infektion, wieder andere von einer zeitweisen Bakteriämie, die später in einer reinen Darminfektion resultierte.²⁷³

²⁶⁵ Die intragastrale Infektion erfolgt über eine Magensonde

²⁶⁶ Lehmann u. Neumann, 1896, 327/328; Pollitzer, 1959, 398-413; Grady u. Keusch, 1971, 891/892

²⁶⁷ Kap. V.3.a; vgl. auch Pollitzer, 1959, 398-418 zu den peroralen, gastralen und intestinalen Tierversuchen

²⁶⁸ Burrows u. Sack, 1974, 189/190

²⁶⁹ Lehmann u. Neumann, 1896, 327/328; Pollitzer, 1959, 439/440

²⁷⁰ Sticker, 1912, 254; Pollitzer, 1959, 202

²⁷¹ Pollitzer, 1959, 202/203 und 440/441; Kolle u. Prigge, 1928, 47-50

²⁷² Gundel u. Schürmann, 1939, 330; vgl. auch Eulenburg, 1896, 513/514

²⁷³ Pollitzer, 1959, 439. Letztere Ansicht wird in der Literatur auch mit Enterotropismus, also einer besonderen Hinwendung der Vibrionen zum Darm, bezeichnet. Sie wurde vor allem von folgenden Autoren vertreten: Beispielsweise von Emmerich; Anonym, 1884, 813-819; Sanarelli, 1922, 397; Masaki, 1922, 399; weitere Autoren bei Pollitzer, 1959, 425-439; vgl. auch Grunke, 1961, 119.

Letztendlich war man um die Mitte des 20. Jahrhunderts trotz zahlreicher Tierversuche nicht weiter als Koch 1884. So heißt es im 1956 erschienenen „Lehrbuch der Tropenkrankheiten“ von E. Nauck

„Die experimentelle Übertragung der Choleravibrionen auf Versuchstiere führt im allgemeinen nicht zu einer der menschlichen Cholera vergleichbaren Erkrankung, doch lassen sich unter besonderen Versuchsbedingungen bei jungen Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen choleraähnliche Symptome erzeugen, die eine Prüfung der Toxinwirkung oder die Durchführung chemotherapeutischer Versuche ermöglichen.“²⁷⁴

²⁷⁴ Nauck, 1956, 247/248

2.e Der intakte Darm

Rudolf Virchow hatte die Ansicht vertreten, dass der enorme Flüssigkeitsverlust bei der Cholera nur mit einer oberflächlichen Zerstörung der Dünndarmschleimhaut - auch als Desquamation bezeichnet - zu erklären sei:

„Fragen wir nun nach allem dem, was nun eigentlich charakteristisch ist für Cholera, wo sie in dieser Form auftritt, so müssen wir sagen, es ist das eigenthümliche Exsudat mit den consecutiven Veränderungen, welche es an den Epithelien und der Schleimhaut selbst hervorbringt.(...) Das Constanteste nächst dem Exsudate ist die psorenterische Eruption, die Anschwellung der Follikelapparate.“²⁷⁵

Koch hatte diese Ansicht Virchows übernommen, weil sie mit seinen eigenen Beobachtungen in Ägypten und Indien übereinstimmten. Die „in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ausserordentlich tiefe(n) auffallende(n) Veränderungen im Darm“ führte er auf eine lokale Wirkung des spezifischen Cholera-toxins zurück. Eine sekundäre Wirkung durch „andere nicht pathogene Bakterien“, denen durch die lokale Giftwirkung der „Weg geebnet“ worden war, könnte, so Koch, zusätzlichen Anteil an den festgestellten Darmveränderungen haben.²⁷⁶

Zwei Autoritäten der damaligen Medizin vertraten also die Auffassung von einem zerstörten Darmepithel bei der Cholera, was dazu führte, dass sich ein falsches histopathologisches Konzept nahezu 80 Jahre halten konnte.²⁷⁷ Weitere Beweise für diese aus heutiger Sicht irri-ge histopathologische Vorstellung lieferten die zahlreichen²⁷⁸ Sektionen während der Hamburger Epidemie 1892 und festigten damit die Vorstellung, dass die Abstoßung des Darmepithels ein „vitaler spezifischer Prozeß, kein postmortaler Vorgang“²⁷⁹ war. Selbst Gegner der Kochschen Lehre stimmten in der Frage der Cholerahistopathologie mit ihm überein,²⁸⁰ ebenso wie die Vertreter der indirekten allergischen Pathogenesetheorien.²⁸¹ Für die Endotoxintheorie stellte das zerstörte Darmepithel sogar die Voraussetzung für die

²⁷⁵ Rudolf Virchow: Kritische Besprechung von N. Pirogoff, Anatomie pathologique du Choléra - Morbus. Atlas. St. Petersburg 1849, 172.

Allerdings relativiert Virchow diese Aussage wieder, indem er zuvor feststellte: „Was die Schleimhaut ihrerseits betrifft, so ist auch hier keine spezifische und durchgreifende Verschiedenheit (zum gesunden Darm, Anm. d. Verf.)“ (170) Ein andermal urteilte er: „Wir sind deshalb nicht gewillt, den Cholera-process für eine einfache, katarrhalische oder diphtheritische Darmentzündung zu erklären, stimmen vielmehr mit P. (N. Pirogoff, Autor eines Anatomieatlas, den Virchow rezensiert, Anm. d. Verf.) darin überein, dass diess nur eine Local - Manifestation der krankmachenden Potenz ist.“; Rudolf Virchow: Gesammelte Abhandlungen aus dem Gebiete der öffentlichen Medicin und der Seuchenlehre. Bd.1. Berlin 1879, 183. Allerdings darf man hier nicht übersehen, dass es sich bei den Zitaten ausschließlich um Aussagen aus den Jahren 1848 und 1849 handelt. 1848 hatte Virchow im Zuge der dritten Pandemie die Möglichkeit zu „70 Cholera-Sectionen“ (129) gehabt. Zu den histopathologischen Ansichten Virchows bei der Cholera: Kolle u. Prigge, 1928, 11; Pollitzer, 1959, 472; Phillips, 1963, 297; Norris, 1974, 170.

²⁷⁶ Koch, 1884a, 500; vgl. Kolle u. Prigge, 1928, 13

²⁷⁷ Noch Pollitzer vertrat 1959 diese Ansicht: „Indeed, since desquamated epithelia are found invariably in the rice-water-like evacuations of cholera patients, it is impossible to deny that the desquamation takes place already during the life of the sufferers.“ Pollitzer, 1959, 472/473.

²⁷⁸ „the first really exhaustive studies“ Pollitzer, 1959, 488

²⁷⁹ Krause, 1911, 325

²⁸⁰ Klebs und Antonio Ceci nach Börner, 1884, 803. Emmerich stellte 1884 fest: „Dabei erhält man, je nach der Menge der eingeführten Pilze, alle Arten der bei Cholera beobachteten Schleimhautveränderung vom einfachem desquamativen Katarrh, der Exsudation in die Schleimhaut mit Schwellung der Peyer'schen Plaques, bis zur blutigen Suffusion und tiefgehenden Geschwürsbildung.“ Anonym, 1884, 815. Sticker beobachtete eine „örtliche Ätzwirkung“ Sticker, 1912, 463.

²⁸¹ Sanarelli ging von einer toxisch-destruktiven Vibrionenwirkung am Darm im Sinne einer Enteritis aus; Sanarelli, 1922, 395 und 1923, 806; Doerr, 1949, 108 und 255/256; Höring, 1949, 257.

Absorption und damit die systemische Wirkung der Endotoxine dar.²⁸² In den 1940er Jahren wurde die fälschliche Annahme einer veränderten Darmpathologie nochmals durch die Untersuchungen von Burnet²⁸³ bekräftigt: Eine von ihm entdeckte Muzinase sollte seiner Ansicht nach die oberflächliche Zerstörung am Choleradarm erst ermöglichen.

Dabei hatten sich schon früh Gegenstimmen geäußert: Der Pathologe Julius Cohnheim (1839-1884), ein Schüler Virchows, hatte sich bereits Ende des 19. Jahrhunderts gegen die Desquamationstheorie seines Lehrers ausgesprochen, weil der Cholerastuhl keine Epithelabschilferungen enthalten würde.²⁸⁴ Der Pathologe William Osler (1849-1919) erkannte 1892, dass die oberflächliche Zerstörung der Darmschleimhaut durch eine postmortale Autolyse hervorgerufen wurde; eine Ansicht, welche auch von dem Pathologen Ernest Goodpasture (1886-1960) und von N.K. Dutta vertreten wurde.²⁸⁵

In einem Lehrbuch über die pathologische Anatomie von 1916, welches zwar - dem Trend der Zeit folgend - die Theorie einer „abnorme(n) Durchlässigkeit toxisch geschädigter Gefäßwände“²⁸⁶ vertrat, findet sich folgender Satz: „...der Choleraveränderung des Darmes scheint nämlich, von Komplikationen, i. e. Mischinfektionen abgesehen, ein sonst so gut wie allgemeines und höchst spezifisches mikroskopisches Kriterium der Entzündung zu fehlen,...“²⁸⁷ Immerhin hatte der Autor, der Anatom Oskar Stoerk (1870-1926), seine Kenntnisse anhand von 373 Sektionen an Choleraleichen gewonnen.²⁸⁸ Eine histologische „fast völlige Abwesenheit entzündlicher Reaktionen“ beschrieb auch ein Lehrbuch für Innere Medizin von 1952, obwohl es ebenfalls die Endotoxinhypothese vertrat.²⁸⁹

Mit der Entdeckung, dass ein Enterotoxin – und nicht ein schleimhautaggressives Endotoxin – die Choleradiarrhoe verursachte, verlor die Vorstellung von der Desquamation des Choleradarmes ihr wichtigstes Argument. Auch die Erkenntnis von einer isotonen Choleradiarrhoe, welche hauptsächlich den Studien von Phillips in den 1940er und 1950er Jahren zu verdanken ist, ließ sich nicht mehr mit einem zerstörten Darmepithel vereinbaren. Dennoch gelang erst E. J. Gangarosa 1959 der Nachweis der lichtmikroskopischen Unversehrtheit des Choleradarmes: Er hatte sich die neu entwickelte Crosby-Kapsel zur Gewinnung von Darmwandbiopsien zu Nutze gemacht und so erstmals in vivo die Choleraamorphologie studieren können.²⁹⁰ Die Entwicklung reproduzierbarer Tiermodelle zu

²⁸² van Heyningen u. Seal, 1983, 55; Lehmann u. Neumann, 1896, 328; 1907, 480; 1912, 524 und 1927, 536; Much, 1913, 74; Strümpell, 1914, 117; Stoerk, 1916, 151; Friedberger, 1919, 506; Kolle u. Hetsch, 1919, 288 und 1929, 205; Doerr u. Elias, 1925, 561/562 und 1934, 803/804; Kolle u. Prigge, 1928, 44; Seyfarth, 1934, 136/137; Domarus, 1940, 43/44; Nauck, 1952, 73/74 und 1956, 249; Wurm u. Walter, 1955, 135; Knothe, 1961, 248; Förster, 1970, 407; Mössner, Thomssen, Wurm, 1971, 90

²⁸³ Burnet FM, Stone JD: Desquamation of intestinal epithelium by V.cholerae filtrates. Characterization of mucinase and tissue disintegrating enzymes. Austral J exp Biol. med Sci. 25: 219, 1947 zit. n. van Heyningen u. Seal, 1983, 57.

²⁸⁴ Cohnheim, 1877/1890 zit. n. Carpenter et al., 1968a, 1217; Börner, 1884, 819; Pollitzer, 1959, 472; Phillips, 1963, 297. Der Fund von Epithelzellen im Cholerastuhl war von verschiedenen Autoren berichtet worden, darunter auch Stoerk, 1916, 149/150; Pollitzer, 1959, 473.

²⁸⁵ van Heyningen u. Seal, 1983, 57; Pollitzer, 1959, 472-474; Phillips, 1963, 297/298; Carpenter et al., 1968a, 1217; Norris, 1974, 170; Christie, 1987, 207

²⁸⁶ Stoerk, 1916, 151

²⁸⁷ Stoerk, 1916, 153

²⁸⁸ Pollitzer, 1959, 463

²⁸⁹ Nauck, 1952, 74; s. auch Doerr u. Elias, 1934, 803/804: „Eine reine ‚bakterielle Toxikose‘ ist indes die Cholera nicht. Ein Teil der klinischen Erscheinungen wird sicher sekundär durch die Bluteindickung, dem gesteigerten osmotischen und onkotischen Druck des Blutplasmas, durch Änderungen des Stoffwechsels hervorgerufen; wie groß dieser Anteil ist, erscheint jedoch fraglich und die primäre Ursache einzelner Phänomene z.B. der Cholerakrämpfe ist einstweilen noch nicht befriedigend (804) geklärt.“

²⁹⁰ Phillips, 1963, 297/298; Carpenter et al., 1968a, 1217; Grady u. Keusch, 1971, 893; Norris, 1974, 170

dieser Zeit lieferte darüber hinaus weitere Beweise für eine unversehrte Darmschleimhaut.²⁹¹ Das relativ häufige Vorkommen einer chronischen Enteritis in später unternommenen Feldstudien erwies sich als sozioökonomische Koinzidenz und ohne besonderen Bezug zur Choleraerkrankung.²⁹² Seitdem die Darmmorphologie in den 1960er Jahren auch elektronenmikroskopisch untersucht werden konnte, fielen lediglich minimale histologische Veränderungen bei der experimentellen Cholera im Tierversuch auf.²⁹³

Mit dem Nachweis eines unversehrten Choleradarmes wurde endlich das Aufkommen von Pathogenesetheorien gefördert, die das Vorkommen großer Flüssigkeitsmengen im Choleradarm auf eine andere, funktionelle Weise erklärten. Spätestens 1970 war die Vorstellung einer oberflächlich zerstörten Darmschleimhaut mit der Entdeckung der unveränderten Reabsorptionsprozesse im Choleradarm nicht länger haltbar. Die m. E. letzten Lehrbücher, die noch von einer oberflächlichen Zerstörung des Dünndarmepithels durch ein Cholera - Endotoxin ausgehen, sind Förster, 1970 und Mössner, Thomssen und Wurm, 1971.

²⁹¹ Norris, 1974, 172

²⁹² Norris, 1974, 171/172

²⁹³ Beschrieben werden ein submuköses Ödem, verbreiterte Krypten durch Sekretion und vermehrte Schleimproduktion der Becherzellen und eine geringe Ansammlung von Entzündungszellen in der Lamina propria, Hyperämie der Lamina propria - Gefäße und vermehrter Zellumsatz, aber keine strukturellen Veränderungen. Die Durchlässigkeit der epithelialen Schlussleisten (auch als tight junctions bezeichnet; sie befinden sich an der lateralen Membran benachbarter Epithelzellen und sind mehr oder weniger durchlässig. Im Darm gewährleisten sie den parazellulären Transport, stellen aber auch eine Permeationsschranke dar; Gulbins u. Lang, 2004, 45/46) und die Histologie des Kapillarendothels zeigten sich unverändert; Sack, 1980, 57. Damit konnten auch die Hypothesen widerlegt werden, die von einer gesteigerten Permeabilität bzw. einem gesteigerten hydrostatischen Druck oder einer veränderten Mikrozirkulation als Ursache für die Choleradiarrhoe ausgingen; Carpenter et al., 1968a, 1217; Carpenter, 1971, 2; Field, 1971, 1138; Kimberg et al., 1971, 1226; Norris, 1974, 180-182.

3. Das Choleraenterotoxin

Heute gilt die Cholera als Prototyp enterotoxischer Enteropathien, einer Gruppe von bakteriellen Durchfallerkrankungen, denen allen ein Enterotoxin als grundlegender Pathogenitätsmechanismus gemeinsam ist. Dieses Enterotoxin entfaltet seine Wirkung ausschließlich lokal im Darmlumen und hat einen akuten Flüssigkeitsverlust zur Folge, der funktionell bedingt ist.²⁹⁴ Die Entdeckung dieser funktionellen Wirkweise eines bakteriellen Toxins um die Mitte des 20. Jahrhunderts war etwas vollkommen Neues und schwerer nachvollziehbar als die Theorie von einem durch Zerstörung wirkenden Endotoxin. Die in den Folgejahren verstärkte Erforschung führte einerseits zu einem besseren Verständnis der funktionellen Pathogenese bakterieller Intoxikationen und speziell ihrer (sub)zellulären Vorgänge und andererseits zur Isolierung weiterer ganz ähnlich wirkender Toxine. Darüber hinaus zeigten sich in steigender Zahl ungeahnte extraintestinale Effekte des Choleraenterotoxins, die dessen Wirkweise als einen generellen Mechanismus intrazellulärer Signalübertragung bestätigten und das Choleraenterotoxin zu einem idealen Werkzeug für die biochemische und physiologische Grundlagenforschung werden ließen.

3.a Die Entdeckungen Des und Duttas 1959

Die oben aufgezeigte Entwicklung wäre ohne die Entdeckung zweier indischer Forscher nicht denkbar gewesen: In den 1950er Jahren hatten zwei unabhängige Arbeitsgruppen um Sambhu Nath De und um Nirmal Kumar Dutta, erstmals eine choleraartige Diarrhoe im Tierexperiment durch die Gabe zellfreier Vibrionenprodukte erzeugen können. Durch ihre Publikationen, welche beide 1959 erschienen, gelten sie heute als die „Entdecker“ des Choleraenterotoxins.²⁹⁵

De prägte den Begriff der Enterotoxizität.²⁹⁶ Er hatte erkannt, dass dieses Enterotoxin in seinen toxischen Fähigkeiten einem klassischen (Exo)Toxin entsprach und seine Effekte direkt am Darm entfaltete.²⁹⁷ Eine choleraartige Wirkung durch das Endotoxin konnte er in einer späteren Studie widerlegen²⁹⁸ und in weiteren Veröffentlichungen das Enterotoxin von anderen hypothetischen Choleraagiften, wie beispielsweise der Muzinase abgrenzen.²⁹⁹ Mit Hilfe von Filtraten zweier Vibrionenkulturen hatte er an einer speziell präparierten tierischen Darmschlinge, seinem „ligated intestinal loop“ - Modell,³⁰⁰ einen choleraähnlichen Flüssigkeitsausstrom erzeugen können.³⁰¹ Dieses Schlingenmodell war in ähnlicher Weise schon 1915 angewandt worden,³⁰² diese Tatsache De aber damals nicht bekannt gewesen.³⁰³

²⁹⁴ Craig, 1980, 19; Wiesmann, 1978, 163; Breithaupt, Lasch, Böttger, 1979, 1151; Wanitschke, 1983, 671; Lode u. Stahlmann, 1984, 52; Werk, 1990, 105/106; Hofmann u. Tiller, 1993, 44; Heesemann, 2001, 333/334

²⁹⁵ Finkelstein, 1992, 157/158.

²⁹⁶ De SN: Enterotoxicity of bacteria-free culture-filtrate of *Vibrio cholerae*. *Nature* 183: 1533, 1959

²⁹⁷ Craig, 1980, 17

²⁹⁸ De et al., 1960 zit. n. Van Heyningen u. Seal, 1983, 61; Finkelstein, 1992, 158

²⁹⁹ De et al., 1960, 158; Müller, 1973, 430; Finkelstein, 1992, 158

³⁰⁰ Eine genaue Beschreibung findet sich in einer früheren Publikation; De u. Chatterjee, 1953 zit. n. van Heyningen und Seal, 1983.

³⁰¹ De, 1959, 1534

³⁰² Pollitzer, 1959, 416; Finkelstein, 1992, 158

³⁰³ van Heyningen u. Seal, 1983, 60

Trotz anfänglicher Akzeptanzprobleme³⁰⁴ erkannte man bald die besondere Eignung des „ligated-loop-models“ für die Erforschung der Cholera-pathogenese.³⁰⁵

Die andere indische Arbeitsgruppe um Dutta hatte eine Cholera-diarrhoe bei jungen Kaninchen³⁰⁶ nach Verfütterung steriler Lysate eines bestimmten Cholera-stammes³⁰⁷ erzeugen können.³⁰⁸ Die Empfänglichkeit junger Kaninchen für Cholera-symptome erklärte Dutta schon 1955 mit der fehlenden Reife des Gastrointestinaltraktes, ausreichend Magensäure und intestinale Enzyme zu sezernieren.³⁰⁹ Eine durchfallerzeugende Wirkung durch das Endotoxin konnte Dutta später in einer anderen Arbeitsgruppe ebenfalls entkräften.³¹⁰ Dutta war dabei nicht der Erste gewesen ist, der Fütterungsversuche an neugeborenen Kaninchen unternommen hatte, doch war es ihm erstmals gelungen, eine eindeutige Cholera-symptomatik, respektive eine wässrige Diarrhoe im Tier hervorzurufen.³¹¹ Daher wird ihm auch die Etablierung des Tiermodells zugesprochen, das in der Literatur als „infant rabbit“ Modell³¹² oder auch als „Dutta’s model“³¹³ bekannt geworden ist. Die zufällige, doch glückliche Verwendung eines besonders virulenten Cholera-stammes hatte dabei wesentlich zu dem gelungenen Experiment beigetragen.³¹⁴

Der Erfolg beider Arbeitsgruppen war also hauptsächlich ihren Tiermodellen zu verdanken: Beide Arbeitsgruppen hatten den vibrioziden Magensaft umgangen, bisher der limitierende Faktor im Tierversuch.³¹⁵ Ihre Erkenntnisse markieren aus heutiger Sicht eine bedeutende Wende im Verständnis der Cholera-pathogenese vom parenteralen zum lokalen Darmgeschehen hin. Darüber hinaus stellen sie den ersten wissenschaftlichen Beweis für ein spezifisches sezerniertes Toxin dar, wie es schon seit Ende des 19. Jahrhunderts vermutet worden war. Dennoch mussten noch Jahre vergehen, bis ihrer These allgemeine Anerkennung gezollt wurde.³¹⁶ In den deutschen Lehrbüchern finden die indischen Forscher kaum Beachtung.³¹⁷

³⁰⁴ Des Erkenntnisse wurden zunächst nicht vorbehaltlos übernommen und seine Beobachtungen auf andere Substanzen zurückgeführt. Außerdem fand das Schlingenmodell anfangs keine Anerkennung, weil es als unnatürlich angesehen wurde, zumal De selbst von falsch-positiven Resultaten berichtet hatte; van Heyningen u. Seal, 1983, 64.

³⁰⁵ Dazu wird auch die Rehabilitierung des Schlingenmodells durch Formal et al. 1961 beigetragen haben: Diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass es sich bei den von De beschriebenen histopathologischen Veränderungen und bei dem erhöhten Proteingehalt der Flüssigkeit um ischämische Artefakte gehandelt hatte; Grady u. Keusch, 1971, 893; Finkelstein, 1992, 157/158; vgl. auch Kap. V.4.a.

³⁰⁶ Kaninchen, die nicht älter als 12 Tage alt sein dürfen, Dutta et al., 1959, 594.

³⁰⁷ V. cholerae 569B Inaba

³⁰⁸ Dutta N.K., Panse M.W., Kulkarni D.R.: Role of cholera toxin in experimental cholera. J Bacteriol. 78 (1959) S. 594-595

³⁰⁹ Dutta u. Oza, 1963, 309

³¹⁰ Dutta hatte 1959 die Endotoxinwirkung in seinem Tiermodell testen wollen und die Möglichkeit eines Exotoxins noch nicht erkannt; Dutta et al., 1959, 594; Dutta u. Oza, 1963, 307.

³¹¹ Kap. V.2.e

³¹² Sack, 1992, 195

³¹³ Finkelstein, 1992, 159

³¹⁴ V. cholerae 569B Inaba ist seitdem bekannt für seine reichliche Toxinproduktion; Finkelstein, 1992, 158.

³¹⁵ De hatte dies durch die direkte Einbringung der Vibrionen in die isolierte Darmschlinge erreicht und Dutta, indem er neugeborene Kaninchen verwendete und diese zusätzlich einer Magenlavage unterzog. Mittlerweile ist die Alkalisierung des Magensaftes und die Magenspülung eine Standardprozedur bei Fütterungsversuchen; Grady u. Keusch, 1971, 891/892; Finkelstein, 1992, 158.

³¹⁶ Finkelstein, 1992, 160

³¹⁷ Einzige Ausnahme stellt hier Günther, 1969, 813 dar: Dieser erwähnt die Untersuchungen Duttas u. Ozas, 1963 zu den gastrointestinalen Enzymen. Diesfeld, 1976 erwähnt als erster Lehrbuchautor den Begriff des Enterotoxins.

3.b Die Rückbesinnung auf den Darm

In einem Lehrbuch der Inneren Medizin von 1955 heißt es folgendermaßen:

*„Die allgemeinen Störungen der Cholera beruhen nicht so sehr auf einer bakteriellen Intoxikation, vielmehr sind sie die Auswirkung der höchst stürmischen, alkalisch reagierenden Durchfälle mit hochgradigen Wasser-, Kochsalz- und Alkaliverlust, der seinerseits zu Bluteindickung und schwerer Stoffwechselstörung (Azidose, hypochlorämische Azotämie) führt.“*³¹⁸

Im Einzelnen war diese These zwar keineswegs neu und fand sich schon in früheren Lehrbüchern.³¹⁹ Auffällig daran ist allerdings, dass man der Endotoxinvergiftung keine so große Bedeutung mehr beimaß: Im selben Lehrbuch wurden ihr nur noch lokale Krankheitsveränderungen zugestanden.³²⁰ Der Versuch, das „gesamte pathologische Geschehen im infizierten Organismus auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen d.h. auf ein Einheitsgift (...) zurückzuführen“³²¹ war überholt. Um die Mitte des 20. Jahrhunderts zeigte sich eine zunehmende Tendenz, die Cholera als eine lokale Darminfektion aufzufassen und die Allgemeinerscheinungen³²² weniger auf eine Intoxikation als vielmehr auf eine Dehydratation und Hämokonzentration zurückzuführen.³²³ Die Wasser- und Elektrolytverluste wurden zur pathophysiologisch wichtigsten Ursache der Choleraerscheinungen.³²⁴ Erstmals in den 1940er Jahren unternommene quantitative Studien zu den Elektrolytverlusten im Cholerastuhl³²⁵ und eine wachsende Erforschung der intestinalen Ionentransporte³²⁶ führten ebenfalls zu einer Rückbesinnung auf das lokale Geschehen im Choleradarm. Das neue Interesse an diesen lokalen Auswirkungen zeichnete sich beispielhaft auch in einer genauen Systematik um die Pathophysiologie der verschiedenen Diarrhoen in den Lehrbüchern aus.³²⁷

Die genaue Ursache der Choleradiarrhoe war weiterhin Spekulation. Folgende Hypothesen diskutierte man in den wissenschaftlichen Publikationen: Der Cholerastuhl wurde einerseits als Ergebnis einer Transudation³²⁸ oder vermehrten Sekretion in das Darmlumen betrachtet,

³¹⁸ Wurm u. Walter, 1955, 135/136

³¹⁹ Doerr u. Elias, 1925, 551 und 1934, 793; Staehelin, 1931, 261; Höring, 1938, 65; Gundel u. Schürmann, 1939, 330; Wolf, 1943, 273

³²⁰ „Mucosaschädigung mit stärkster katarrhalischer Entzündung“ Wurm u. Walter, 1955, 135.

³²¹ Doerr, 1949, 109

³²² vor allem das Kreislaufversagen

³²³ Sichtbar wird diese neue Auffassung auch an einem veränderten Therapiekonzept, welches in dem Ausgleich der Wasser – und Elektrolytstörung die wichtigste Aufgabe sieht und nicht mehr in den antitoxischen Maßnahmen; vgl. auch Nauck, 1956, 251; Pollitzer, 1959, 507/508.

³²⁴ Knothe, 1961, 248

³²⁵ Watten et al, 1959, 1879

³²⁶ Visscher et al., 1944 zit. n. Watten et al., 1959; Fisher, 1955 zit. n. Carpenter et al., 1968a, 1218; Curran u. MacIntosh, 1962 zit. n. DiBona et al., 1974, 1305; Nalin u. Cash, 1974, 254.

³²⁷ In einem Lehrbuch von 1943 findet sich eine entsprechende Zusammenfassung, welche zwischen Dün- und Dickdarmdurchfall unterscheidet, eine gestörte Wasserresorption oder gesteigerte Sekretion im Dünndarm und eine vermehrte Peristaltik als Durchfallursache kennt: „Sie können in Veränderungen der Darmwand liegen, im Sinne einer Entzündung, oder in fehlerhafter Tätigkeit der Verdauungsdrüsen, in ungenügender Vorverdauung im Magen, wie in abnormen Reizen vom Nervensystem aus, in anaphylaktischen Zuständen oder innersekretorischen Einflüssen.“ Leider macht der Autor keine Aussage zur Durchfallpathogenese bei der Cholera. Die pathophysiologische Bedeutung des Wasser- und Elektrolytverlustes steht hier aber im Vordergrund; Wolf, 1943, 273.

³²⁸ Dies war eine alte Hypothese, die schon von Felix von Niemeyer (1820-1871) geäußert worden war; Friedberger, 1919, 507; Pollitzer, 1959, 510. Bei der Transudation handelt es sich um einen nicht entzündlichen Erguss, der durch eine erhöhte Druckdifferenz im betroffenen Gewebe oder eine abnorme Kapillardurchlässigkeit entsteht und durch Zellarmut und geringen Eiweißgehalt gekennzeichnet ist.

andererseits durch eine verminderte Reabsorptionsfähigkeit des Darms³²⁹ erklärt. Auch eine Kombination der genannten Pathomechanismen wurde vermutet.³³⁰ Robert Allan Phillips verwendete den Begriff der Überproduktionstheorie,³³¹ die ebenfalls von einem vermehrten Flüssigkeitsausstrom ausging, welcher die Reabsorptionskapazität des Darmes - ähnlich wie beim Diabetes insipidus – überschritten hatte. Allerdings war diese Hypothese insofern schon überholt, weil gleichzeitig eine weitere von ihm entwickelte These sehr populär war, die von einem Versagen der Natriumreabsorptionsfähigkeit des Darmes bei der Cholera ausging.

³²⁹ Hierzu eine frühere Hypothese, welche sich bei Doerr u. Elias, 1925, 552 findet: „Bei der schweren Cholera scheint eben die Resorption im Darm (...) vollkommen gehemmt zu sein (...). Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Choleraentleerung in ihrem Gehalt an organischen, anorganischen und an festen Stoffen durchaus keine Ähnlichkeit mit dem menschlichen Serum oder mit einem akut entzündlichen Exsudat, wohl aber fast vollständige Übereinstimmung mit dem aus Darmfisteln erhaltenen Succus entericus zeigt. (...) Wie weit die Sekretion im normalen Ausmaß und nicht vielleicht vermehrt erfolgt, ließ sich bisher nicht sicher feststellen.“

³³⁰ Watten et al., 1959, 1887

³³¹ „overproduction theory“ Phillips, 1963, 302

3.c Phillips und die quantitativen Elektrolytmessungen

Während einer Epidemie in Bangkok 1958 war erstmals eine vergleichende Studie zu den quantitativen Elektrolytveränderungen in Plasma, Stuhl und Urin von Cholerapatienten unternommen worden.³³² Bisherige Untersuchungen zu Elektrolytveränderungen hatte man entweder nur mit Blutplasma³³³ oder Stuhl, aber nie im Vergleich zueinander und nie unter standardisierten Bedingungen unternommen.³³⁴ Die quantitative Analyse von 1958 bewies einen isotonen Wasserverlust bei der Cholera, außerdem einen Verlust an Bikarbonat- und Kaliumionen im Stuhl und ermöglichte darüber hinaus auch erstmals die Etablierung einer in ihrer Zusammensetzung angemessenen Substitutionstherapie.³³⁵

Robert Phillips hatte sich schon Ende der 1940er Jahre in Kairo mit grundlegenden Studien zu den Elektrolyt- und Wasserverlusten bei der Cholera beschäftigt.³³⁶ Seine Erfahrungen, die er durch frühere Bilanzierungsstudien bei Typhuspatienten erworben hatte, waren ihm für die Untersuchungen zur Cholera von großem Nutzen. Er konnte auf diese Weise eine Substitutionslösung³³⁷ entwickeln, die den isotonen Verlusten an Flüssigkeit und Elektrolyten gerecht wurde und die Mortalität erstmals drastisch senkte.³³⁸ Die Erkenntnis von der zentralen Bedeutung des Wasser- und Elektrolytverlustes bei der Cholerapathogenese ist somit auch diesen frühen Studien in Kairo zu verdanken: „*Cholera cures itself, like a common cold. The problem is to keep the patient alive by giving him enough fluids fast enough.*“³³⁹ Die Existenz eines Toxins wurde von ihm zu dieser Zeit allerdings noch abgelehnt.³⁴⁰ Trotz der therapeutischen Erfolge wurden seine Ergebnisse erst Anfang der 1960er Jahre durch die Studie von Watten et al., 1959³⁴¹ von einer breiteren Öffentlichkeit beachtet.³⁴² Noch bis 1963 verwendete man beispielsweise in den Endemiegebieten des indischen Subkontinents hypertone Lösungen, welche auf Untersuchungen von Sir Leonhard Rogers beruhten, die dieser zu Anfang des 20. Jahrhunderts unternommen hatte.³⁴³

Neben diesen wichtigen therapeutischen Errungenschaften hatten sich in der Studie von Watten et al. Hinweise für ein lokal wirksames Stoffwechselprodukt³⁴⁴ der Vibriolen gezeigt:

³³² Watten et al., 1959, 1879

³³³ Dies galt insbesondere für die Literatur vor 1900; Anm. d. Verf.

³³⁴ Watten et al., 1959, 1879; Pollitzer, 1959, 607-622; Phillips, 1963, 298

³³⁵ Phillips, 1963, 301

³³⁶ Zu dieser Zeit war er für das US Naval Medical Research Unit Number 3 (NAMRU-3) in Kairo, einer militärischen Forschungseinrichtung der USA, tätig; van Heyningen u. Seal, 1983, 72.

³³⁷ „fluid-electrolyte replacement therapy“ Ochterlony, 1980, X

³³⁸ van Heyningen u. Seal, 1983, 73

³³⁹ Phillips RA: The dehydration of cholera – Therapeutic implications. In: SEATO Conference on Cholera, Dacca, East Pakistan, December 5-8, 1960. Bangkok 1962, 49 zit. n. van Heyningen u. Seal, 1983, 85.

³⁴⁰ van Heyningen u. Seal, 1983, 74

³⁴¹ Phillips war unter den Autoren

³⁴² van Heyningen u. Seal, 1983, 77. Selbst Anfang der 1960er Jahre rief die Einführung der neuen isotonen Lösung noch Bedenken hervor, bis entsprechende Studien durch JHCMRT (John Hopkins Center for Medical Research and Training) in Kalkutta die Effektivität beweisen konnten (Carpenter CCJ, Mondal A, Sack RB et al: Clinical studies in Asiatic cholera. 2. Development of 2:1 saline: lactate regimen. Comparison of the regimen with traditional methods of treatment, April and May, 1963. Bull Johns Hopkins Hosp. 118: 174, 1966 zit. n. van Heyningen u. Seal, 1983, 131). Pollitzer, 1959 erwähnt Phillips in seiner Monographie nicht.

³⁴³ Kolle u. Prigge, 1928, 101; Pollitzer, 1959, 786/787; Mahalanabis et al., 1992, 256. Diese Untersuchungen von Rogers, die Anfang des 20. Jahrhunderts publiziert worden waren, werden auch noch bei Pollitzer als „modern observations“ bezeichnet; Pollitzer, 1959, 608. Sicherlich stellten Rogers Studien zu seiner Zeit einen großen Fortschritt in der Choleratherapie dar, weil sie die Mortalität - im Vergleich zu den anderen teilweise sehr radikalen Behandlungsmethoden (Pollitzer, 1959, 756-761; Grady und Keusch, 1971, 891/892; Evans, 1990, 415-430) – senken konnten. Doch verlor sie an Bedeutung in Anbetracht der wesentlich verträglicheren, da physiologischeren Rehydrationslösung von Phillips’.

³⁴⁴ später von Phillips als „cholera toxin“ bezeichnet; van Heyningen u. Seal, 1983, 168.

Dieses Stoffwechselprodukt hatte die Elektrolytaufnahme durch die Darmmukosa über eine Hemmung der Natriumpumpe³⁴⁵ beeinträchtigen können und galt daher als mögliche Ursache der Choleradiarrhoe.³⁴⁶ In folgenden Studien lieferten Phillips und seine Mitarbeiter weitere Beweise für ihre Theorie dieser Natriumpumpeninhibition,³⁴⁷ so dass diese für einige Zeit die dominierende Pathogenesetheorie der Cholera darstellte. Als inhibierender Faktor³⁴⁸ galt eine Substanz, die im Cholerastuhl und z. T. auch im Plasma Cholerakranker vorkam und die Natriumrückresorption über das Darmepithel verhinderte.³⁴⁹ Es resultierte eine Akkumulation von Natrium im Darmlumen und so ein osmotisch bedingter Wasserausstrom in das Darmlumen, damit die Choleradiarrhoe. Die Tatsache, dass die Substanz thermolabil war, machte es unwahrscheinlich, dass es sich hier um das Endotoxin handelte.³⁵⁰

Die Theorie der Natriumpumpeninhibition fand sich in den deutschen Lehrbüchern bis zum Ende der 1960er Jahre,³⁵¹ doch verlor sich das wissenschaftliche Interesse an ihr schon früher, als sich herausstellte, dass die Hemmsubstanz ohne Bezug zum eigentlich durchfallerregenden Choleratoxin war.³⁵² Es hatte sich gezeigt, dass die Natriumabsorption bei der Cholera nicht beeinträchtigt wurde, insbesondere nicht der Glukose-gekoppelte Natriumtransport.³⁵³ Ganz im Gegenteil stellte es sich allmählich heraus, dass es sich bei der Choleradiarrhoe (hauptsächlich) um eine Sekretion handelte.³⁵⁴ 1968 konnten Grady und seine Mitarbeiter schließlich nachweisen, dass die Hemmsubstanz von Phillips' durch eine Ammoniakverunreinigung in den Kulturfiltraten bedingt gewesen war.³⁵⁵

Selbst wenn es sich rückblickend zeigte, dass Phillips die falsche Substanz erforscht hatte, war er der Wahrheit doch sehr nahe gekommen, weil er von einem Exotoxin ausgegangen war, das durch Veränderung eines Ionentransportsystems an der Darmepithelzelle zu der Choleradiarrhoe führte. Seine Untersuchungen konnten die Choleraforschung insofern fördern, weil sie ein intensives Studium der veränderten Ionentransporte im Choleradarm anregten.

³⁴⁵ Die Natriumpumpe wird auch als Natrium – Kalium – ATPase bezeichnet, da es sich um einen aktiven Energie - verbrauchenden Transportmechanismus von Ionen in bzw. aus einer Zelle handelt. Dabei kommt es zu einer Aufnahme von Natriumionen in die Zelle im Austausch zu Kaliumionen. Ihre Bedeutung bei der intestinalen Absorption war schon in den 1940er Jahren bekannt; Phillips, 1963, 302/303.

³⁴⁶ Phillips, 1963, 303

³⁴⁷ Huber GS, Phillips RA: Cholera and the sodium pump. NAMRU-2 Research Report MR005. 09-1040.1.7, unpublished. Bangkok 1960 und SEATO Cholera Research Laboratory Hongkong, Manila und Dacca 1961 zit. n. Phillips, 1963, 303. Eine weitere Studie konnte den inhibierenden Effekt der Hemmsubstanz auch in vitro an der isolierten Froschhaut nachweisen: Fuhrman FA, Fuhrman GJ, Burrows W: Action and properties of an inhibitor of active transport of sodium produced by cholera vibrios. J Infect. Dis 111: 225, 1962 zit. n. Grady u. Keusch, 1971, 894.

³⁴⁸ „sodium pump inhibitor“ Phillips, 1963, 303

³⁴⁹ Knothe, 1965, 304; Germer, 1968, 741/742, Günther, 1969, 812/813

³⁵⁰ Das Endotoxin galt als thermostabil; Kap. V.2.c; Phillips, 1963, 303.

³⁵¹ Knothe, 1965, 304; Germer, 1968, 741f; Günther, 1969, 811/812

³⁵² Grady u. Keusch, 1971, 894; Christie, 1987, 207

³⁵³ Carpenter et al., 1968a, 1210 und 1968b, 2606; Field, 1971, 1138; Watanabe u. Verwey, 1970; Nalin u. Cash, 1974, 254/255

³⁵⁴ Carpenter et al., 1968b, 2600; Banwell et al., 1970, 191; Kimberg et al., 1971, 1218

³⁵⁵ Grady GF, Madoff MA, Duhamel RC et al: Sodium transport inhibition by cholera toxin: the role of non-ionic diffusion of ammonia. J Infect Dis. 118: 263, 1968 zit. n. Grady u. Keusch, 1971, 894

3.d Der Permeabilitätsfaktor

1965 erschien eine Publikation,³⁵⁶ die großes Aufsehen erregte, da sie erstmals einen toxischen Effekt durch Vibrionenfiltrate außerhalb des Darmes beschrieb: Der Autor John P. Craig hatte durch die Injektion von Filtraten aus Cholera-Stühlen und *V. cholerae*-Kulturen in der Haut von Meerschweinchen eine charakteristische Reaktion³⁵⁷ erzeugen können, die nach Zugabe eines Farbstoffes³⁵⁸ eine gesteigerte Kapillarpermeabilität gezeigt hatte. Als Ursache dieses Phänomens wurde ein als „skin-toxin“ bezeichneter Permeabilitätsfaktor angenommen, der Ähnlichkeit mit dem Enterotoxin von De hatte, auch wenn es zu keinen derartigen Hauterscheinungen bei der menschlichen Cholera kam.³⁵⁹ Die Entdeckung löste eine Debatte aus, welche die Wissenschaftler die Folgejahre beschäftigen sollte: Konnte es sich um ein und dasselbe Toxin handeln, das De sechs Jahre zuvor beschrieben hatte, und angenommen, die Toxine wären identisch, konnte dann der permeabilitätssteigernde Effekt die pathogenetische Ursache der Choleraerkrankung sein?

Die Hypothese von einer veränderten Permeabilität bei der Cholera war dabei keineswegs neu: Schon in den Lehrbüchern des frühen 20. Jahrhunderts wurde eine „abnorme Durchlässigkeit“ der Darmkapillaren durch eine lokale „Giftschädigung“ diskutiert.³⁶⁰ Die Mehrheit der Wissenschaftler schrieb diese allerdings dem Endotoxin bzw. in der pseudoallergischen Modifikation den sensibilisierenden Fähigkeiten der Vibrionen oder ihres Endotoxins zu.³⁶¹ Auch De war davon ausgegangen, dass der Choleraerkrankung durch eine vermehrte Kapillardurchlässigkeit des Darmepithels zustande komme.³⁶² Craig hatte daher ganz gezielt nach einer permeabilitätserhöhenden Substanz gesucht, als er 1964 seine Versuche in Dhaka an der Haut von Meerschweinchen begann.³⁶³

Die Kontroverse um die pathogene Rolle des Permeabilitätsfaktors konnte erst Ende der 1960er Jahre durch Studien widerlegt werden, die unter anderem die elektronenmikroskopische Unversehrtheit der Darmkapillaren bewiesen, was wiederum mit einer gesteigerten Permeabilität nicht vereinbar war.³⁶⁴ Außerdem wurde das Interesse der

³⁵⁶ Craig PJ: A permeability factor (toxin) found in cholera stools and culture filtrates and its neutralization by convalescent cholera sera. *Nature* 207: 614, 1965 zit. n. Finkelstein, 1992, 161.

³⁵⁷ „characteristic delayed, sustained, edematous induration“ Finkelstein, 1992, 161

³⁵⁸ Pontamin sky blue 6XB bindet vor allem an Plasmaalbumin; van Heyningen u. Seal, 1983, 174.

³⁵⁹ Finkelstein, 1992, 162

³⁶⁰ Stoerk, 1916, 151: „Die mikroskopischen Bilder lassen die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß das Ausmaß des Flüssigkeitsübertrittes aus den Gefäßen der Darmschleimhaut, speziell aus den subepithelialen Kapillaren, in das Darmlumen ein ganz erhebliches ist. Der Vorgang ließe sich beispielsweise mit einem entzündlichen Lungenödem vergleichen; es handelt sich ja offenbar um die abnorme Durchlässigkeit toxisch geschädigter Gefäßwände.“; vgl. auch Friedberger, 1919, 506.

³⁶¹ Doerr u. Elias, 1925, 562 und 1934, 803/804; Nauck, 1952, 73 und 1956, 249.

³⁶² van Heyningen u. Seal, 1983, 61

³⁶³ Van Heyningen u. Seal bezeichnen Craig als „toxin-minded“ zu einer Zeit, als die Mehrzahl der Forscher nicht an ein Exotoxin glaubte. Die Methodik seiner Versuche war Craig aus früheren Versuchen mit *Clostridium welchii* - Toxin vertraut; van Heyningen u. Seal, 1983, 174.

³⁶⁴ Die Studie von Carpenter et al., 1969 bewies, dass die Choleraerkrankung auch unabhängig von der Höhe des Blutdrucks in den Mesenterialarterien und daher nicht durch eine vermehrte Kapillarpermeabilität zustande kommen konnte: Carpenter CCJ, Greenough WB III., Sack RB: The relationship of superior mesenteric artery blood flow to gut electrolyte loss in experimental cholera. *J Infect. Dis.* 119: 182, 1969 zit. n. Sack, 1980, 57.

Schon 1967 hatten Norris und Majno keine Permeabilitätssteigerung bei experimenteller Cholera nachweisen können: Norris HT, Majno G: Observations on the pathogenesis of experimental human cholera in the rabbit. *Am J Pathol.* 50: 32a, 1967 zit. n. Carpenter et al., 1968a, 1217 und Norris HT, Majno G: On the role of the ileal epithelium in the pathogenesis of experimental cholera. *Am J Pathol.* 53: 263, 1968 zit. n. Grady u. Keusch, 1971, 893; vgl. auch Moore et al., 1971, 316.

Elliot et al., 1968 hatten keinerlei elektronenmikroskopische Veränderungen an den Kapillaren des Darmepithels bei tierexperimenteller Cholera feststellen können, und damit ebenfalls die These einer vermehrten Permeabilität

Choleraforschung durch die vermehrte Erforschung der Ionenbewegungen im gesunden Darm und im Choleradarm mit Hilfe spezieller Untersuchungstechniken in eine andere Richtung gelenkt.³⁶⁵ Nichtsdestotrotz fanden sich noch in den 1970er Jahren Berichte von einer vermehrten Permeabilität bei der Cholera. Gerade in den Lehrbüchern findet diese Theorie wohl mangels einleuchtender Alternativhypothesen häufige Erwähnung.³⁶⁶

Auch wenn der Permeabilitätsfaktor scheinbar ohne Bedeutung für die Cholerapathogenese ist, hatte Craig damit eine einfache Messmethode für das Enterotoxin etabliert, die wesentlich sensitiver als das intestinale Schlingenmodell war und auch häufiger anwendbar war.³⁶⁷ Die Entdeckung des Permeabilitätsfaktors hatte die Choleraforschung ein gutes Stück vorangebracht, die nun von einer Vielzahl von Labors³⁶⁸ mit relativ wenig Aufwand betrieben werden konnte. Die Choleraforschung vollzog den Wandel von einer Wissenschaft für tropenmedizinisch Interessierte zur Grundlagenforschung zellulärer Transportvorgänge.

weiter entkräften können: Elliot H., Carpenter CCJ, Sack RB et al.: Small bowel morphology in experimental canine cholera. A light and electron microscopic study. *Am J Pathol.* 52: 15a, 1968 zit. n. Carpenter et al., 1968a, 1217.

Mosley et al. konnten serologisch nachweisen, dass es sich bei dem Permeabilitätsfaktor und dem Enterotoxin um ein und dieselbe Substanz handelte: Mosley WH, Aziz KMS, Ahmed A: Serological evidence for the identity of the vascular permeability factor and ileal loop toxin of vibrio cholerae. *J Infect. Dis* 121: 243, 1970 zit. n. Evans et al, 1973, 734.

³⁶⁵ Carpenter, 1971, 1

³⁶⁶ Grady u. Keusch, 1971, 893/894; Günther, 1969, 812/813; Germer, 1977, 62

³⁶⁷ Dieser Hauttest gilt als das einzig bekannte nichtintestinale Nachweisverfahren eines Enterotoxins; Grady u. Keusch, 1971, 892; Craig 1980, 19; Ouchterlony, 1980, XI.

³⁶⁸ Hier vor allem in wachsender Zahl in den Labors der westlichen Welt; van Heyningen u. Seal, 1983, 250.

3.e Die Filtrationstheorie

Die Filtrationstheorie ging von einem erhöhten Druck als treibende Kraft für die Flüssigkeitsfiltration in das Darmlumen aus, welche als Ursache der Choleradiarrhoe angesehen wurde. Demnach führte eine pathologisch erhöhte Druckdifferenz³⁶⁹ zwischen Darmgewebe und Darmlumen bzw. ein erhöhter Druck in der mesenterialen Mikrozirkulation zu einer Filtration von Flüssigkeit durch die Epithelzellmembran oder die interepithelialen Spalten in das Darmlumen.³⁷⁰ Der Cholerastuhl stellte somit ein Transsudat dar. Da eine vermehrte Permeabilität der Mukosa oder ihrer Kapillaren bei der Filtrationstheorie als förderlich angesehen wurde,³⁷¹ waren beide Theorien eng miteinander verknüpft.

Allerdings galt die Filtrationstheorie nie als eine ernstzunehmende Alternativtheorie zu anderen Erklärungsmodellen, auch wenn sie Ende der 1960er Jahre die Forschung beschäftigte. In den Lehrbüchern fand sie, wenn überhaupt, lediglich in Form eines zusätzlichen Pathogenitätsmechanismus Erwähnung.³⁷² Der Mehrzahl der Wissenschaftler ging es vielmehr darum, die Filtration, eine von anderen pathologischen Vorgängen im Organismus bekannte Form der Transsudatentstehung als Ursache der Choleradiarrhoe zu widerlegen,³⁷³ zumal die viel versprechenden Studien zu den veränderten Ionenbewegungen eine andere Forschungsrichtung vorgaben.³⁷⁴ Von einer nebensächlichen Bedeutung einer gesteigerten Filtration und Permeabilität bei der Cholerapathogenese gingen die führenden Choleraforscher aber durchaus aus, weshalb die Filtrationstheorie bzw. die Permeabilitätstheorie nie gänzlich verworfen wurden.³⁷⁵

³⁶⁹ Druck wiederum als Differenz aus hydrostatischen Druck und dem onkotischen Druck

³⁷⁰ Grady u. Keusch, 1971, 893/894; Field, 1971, 1138; Moore et al., 1971, 316; Christie, 1987, 208

³⁷¹ Field, 1971, 1139; Moore et al., 1971, 312

³⁷² z. B. Christie, 1987, 208

³⁷³ Gordon hatte 1968 mit seinen Untersuchungen zur intestinalen Clearance (Clearance bezeichnet ganz allgemein die Entfernung einer bestimmten Substanz aus einem Organ) von Mannitol und Natrium zeigen können, dass ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen bestand. Ein derartiger Unterschied war aber nicht mit einem erhöhten Filtrationsdruck vereinbar: Gordon RS: Intestinal secretory mechanisms in cholera. In: Symposium on cholera. Proceedings of the Fourth Joint Conference. Japan-US Cooperative Medical Science Program (Cholera panel). Unzen, Nagasaki 1968 zit. n. Field, 1971, 1139. In der schon erwähnten Studie von Carpenter et al., 1969 hatte selbst ein reduzierter mesenterialarterieller Druck die Choleradiarrhoe nicht beeinträchtigen können. Andererseits war der für eine Filtration erforderliche hydrostatische Druck in den Darmkapillaren gar nicht künstlich zu erzeugen gewesen; Field, 1971, 1139. Eine phasen- und elektronenmikroskopische Untersuchung zur Ileummorphologie bei experimenteller Cholera konnte keine Veränderungen nachweisen, die mit einem erhöhten hydrostatischen Druck vereinbar waren; DiBona et al., 1974, 1307.

³⁷⁴ Moore et al., 1971, 314-317; Sherr et al., 1973, 899-901; Field et al., 1969, 24a; Carpenter, 1971, 3

³⁷⁵ Grady u. Keusch, 1971, 893/894; Moore et al., 1971, 312

4. Die Adenylatzyklasetheorie

4.a Die Isolierung des Choleraenterotoxins (Choleraagen)

Eine wichtige Voraussetzung für eine objektive Untersuchung des Enterotoxins, seiner biochemischen Effekte und Wirkweise auf zellulärer und molekularer Ebene war seine Isolierung in Reinform. Ein weit verbreiteter Vertrieb des Enterotoxins konnte nur in Reinform erfolgen und ermöglichte so auch erstmals eine systematische Forschung in den verschiedenen Labors.

Die Hauptleistung dieser Isolierung wurde von Richard Finkelstein erbracht: Er hatte sich in den 1960er Jahren Duttas Tiermodell zu Eigen gemacht und war Mitautor der Publikation gewesen, welche die Unhaltbarkeit der Endotoxintheorie demonstriert hatte.³⁷⁶ Seit 1963 beschäftigte sich Finkelstein mit der Erforschung einer von ihm als „choleraagen“ bezeichneten Substanz, die er nach spezieller Behandlung aus Duttas Inaba 569B-Stamm gewonnen hatte und die im Tierversuch auch Durchfall erzeugt hatte.³⁷⁷ 1969³⁷⁸ gelang ihm schließlich in Zusammenarbeit mit dem Biochemiker Joseph J. LoSpalluto die Isolierung des Choleraenterotoxins, welches dem Choleraagen Finkelsteins entsprach.³⁷⁹ Einen permeabilitätssteigernden Effekt am vaskulären Endothel konnten sie ebenfalls feststellen. Darüber hinaus war ihnen zufällig die Entdeckung einer weiteren Substanz, des „choleraagenoids“, gelungen, einer immunologisch nahezu identischen, aber biologisch inaktiven Form des Choleraenterotoxins.³⁸⁰ Dieses Choleraagenoid stellte insofern eine bedeutende Entdeckung dar, weil es die Aufklärung der zweigeteilten Toxinstruktur und seiner Wirkweise auf molekularer Ebene äußerst erleichterte und darüber hinaus neue Hoffnung für die Forschung nach einem Choleraimpfstoff brachte.³⁸¹ Später entdeckte man, dass das Choleraagenoid der ringförmigen B-Untereinheit des Choleraenterotoxins entsprach, welche die Bindung an die Wirtszelle gewährleistet.³⁸² In einer späteren Publikation beschrieben Finkelstein und LoSpalluto weitere wesentliche chemisch-physikalische Eigenschaften des Choleraenterotoxins.³⁸³

Neben der Bedeutung für die Aufklärung der Choleraerkrankung konnte mit Hilfe des Choleraenterotoxins auch auf anderen Gebieten der biologischen Wissenschaft neue Erkenntnisse

³⁷⁶ Es handelte sich um folgende Studie von Norris HT, Dutta NK, Finkelstein RA et al.: Morphologic alterations of the intestine of ten day old rabbits given intact and ultrasonically disrupted cholera vibrios or cholera endotoxin. Fed. Proc. 22: 512, 1963 zit. n. Finkelstein, 1992, 159; vgl. auch Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443.

³⁷⁷ Finkelstein, 1992, 159

³⁷⁸ Vorherige Versuche waren an einer zu hohen Verunreinigung gescheitert; Finkelstein u. LoSpalluto, 1969, 185. Bhattacharjee u. Mosley, 1973, 133 erwähnen eine weitere Publikation, welche ebenfalls die Isolierung in Reinform beschrieb: Richardson, SH: Factors influencing in vitro skin permeability factor production by *Vibrio cholerae*. J Bacteriol. 100: 27, 1969.

³⁷⁹ Das auch als Choleraagen bezeichnete Choleraenterotoxin wurde von Finkelstein und LoSpalluto als ein Polypeptid mit einem geschätzten Molekulargewicht von 61 kDa charakterisiert. Sie verwendeten die Methode der (NH₄)₂SO₄-Präzipitation, die Ionenaustausch - Chromatografie und die Agarose A-5m- und Sephadex G-75-Gel-Filtration. Später verwendete man spezifische Antisera gegen Proteinkomponenten des Toxins; Finkelstein, 1992, 162/163.

³⁸⁰ Finkelstein u. LoSpalluto, 1969, 185/186

³⁸¹ „Finkelstein's discovery and purification of choleraagenoid is nearly as important as his work on cholera toxin.“ van Heyningen u. Seal, 1983, 265. Vgl. auch Kap.2.5.a.; Finkelstein u. LoSpalluto, 1969, 200; Craig, 1980, 19; Königk, 1972, 1219.

³⁸² Holmgren, 1992, 200/201

³⁸³ Darunter u. a. den Aufbau aus sechs Untereinheiten zu einem Holotoxin, und sie revidierten das Molekulargewicht auf 84 kDa; LoSpalluto JJ, Finkelstein RA: Chemical and physical properties of cholera exo - enterotoxin (choleraagen) and its spontaneously formed toxoid (choleraagenoid). Biochim. Biophys. Acta 257: 158, 1972 zit. n. Bhattacharjee u. Mosley, 1973, 133; Finkelstein, 1992, 163/164.

gewonnen werden, insbesondere galt dies für die Erforschung intrazellulärer Vorgänge.³⁸⁴ Mit der Isolierung des Choleraerregers war nahezu 100 Jahre nach Kochs Entdeckung des Choleraerregers der schlussendliche Beweis für die Cholera als eine bakterielle Intoxikationskrankheit erbracht worden.³⁸⁵

4.b Elektrolytstudien an dem geeigneten Modell

Ein wissenschaftliches Verständnis für die grundlegenden Abläufe des Elektrolyttransportes im Darm war eine weitere Voraussetzung für die Aufklärung der Toxinpathogenese der Cholera, welche ihre Wirkung über einen gestörten Elektrolyttransport im Darm entfaltet. Dieses Verständnis konnte nur mit Hilfe entsprechender Tiermodelle erreicht werden. Den Untersuchungen Des und Duttas war es letztlich zu verdanken, dass die Forscheraufmerksamkeit bei den Tierversuchen wieder auf die lokalen Vorgänge im Darm gelenkt wurde.

Seit den 1950er Jahren fanden folgende Tiermodelle zunehmende Anwendung: Das „infant rabbit“ Modell nach Dutta und das „canine model“ nach Bradley Sack und Charles Carpenter³⁸⁶ waren zwei Modelle, die am lebenden Versuchstier stattfanden. In Verbindung mit einer Thiry-Vella-Fistel³⁸⁷ konnte das „canine model“ auch für spezielle Untersuchungen³⁸⁸ der biochemischen und pathophysiologischen Veränderungen im Darm angewendet werden.³⁸⁹ Eine weitere in vivo - Technik, welche im lebenden Organismus die Lokalisation, die Beschaffenheit, das Ausmaß und die Dauer des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes von Ionen untersuchte, war die Marker - Perfusionstechnik.³⁹⁰ Sie wurde sowohl am Tier,³⁹¹ als auch für klinische Studien am Menschen³⁹² verwendet.

Im Gegensatz dazu wurden in den verschiedenen Schlingenmodellen die Elektrolytbewegungen und Toxineffekte an der isolierten Darmschleimhaut betrachtet.³⁹³ Nach anfänglicher Zurückhaltung erprobte man die Schlingenmodelle unter Verwendung der verschiedensten Tierdärme und konnte so eine allgemeine Empfänglichkeit für eine Cholerainfektion und für das Enterotoxin feststellen.³⁹⁴ Eine dosisabhängige Messung der Toxinaktivität war ebenfalls möglich. Mit einigen Einschränkungen eigneten sich diese

³⁸⁴ Darunter die Erforschung der Struktur und Funktion von Zellmembranen, der hormonellen Beeinflussung intrazellulärer Prozesse und zellulärer Erkennungsvorgänge

³⁸⁵ Finkelstein, 1980, 64/65; Holmgren, 1992, 199

³⁸⁶ Sack und Carpenter etablierten ein brauchbares Hundemodell, welches eine perorale Infektion durch Magensonde und eine zuvorige Bikarbonatgabe ermöglichte. Ebenso erwies sich die Verfütterung des Enterotoxins als erfolgreich; Burrows u. Sack, 1974, 192.

³⁸⁷ eine doppelläufige Darmanastomose mit abdominellem Stoma

³⁸⁸ vor allem Perfusions- und Elektrolytstudien

³⁸⁹ Carpenter et al., 1968a, 1216-1219 und 1968b, 2605-2607; Grady u. Keusch, 1971, 892

³⁹⁰ Banwell et al., 1970, 184

³⁹¹ Carpenter et al., 1968a, 1216-1219 und 1968b, 2605-2607; Banwell et al., 1970, 183

³⁹² Banwell et al., 1970, 187/188

³⁹³ Zu den Schlingenmodellen werden die isolierte Darmschlinge und das berühmte „ligated - loop“ - Modell von De mit Ligatur des oralen und analen Endes gezählt. Letzteres war in ähnlicher Form schon von Violle und Crendiropoulo 1915 verwendet worden; Pollitzer, 1959, 416; Burrows u. Sack, 1974, 194. Violle u. Crendiropoulo hatten typische Verletzungen an diesem Modell aufzeigen können, dagegen an nicht ligierten oder nur einseitig ligierten Dünndarmschlingen auch mit sehr großen Mengen an Vibrionen keine Infektion erzeugen können. Bei einer vollkommen anderen Pathogenesevorstellung einer systemischen und nicht lokalen (Darm)Infektion war diese Technik wieder in Vergessenheit geraten. Pollitzer beschreibt sie erst wieder im Zusammenhang mit den Versuchen von De; Pollitzer, 1959, 417. De hatte sie allerdings neu erfunden, da er zu dieser Zeit die Publikation von Violle u. Crendiropoulo nicht kannte; van Heyningen u. Seal, 1983, 60; vgl. auch Sack, 1992, 195.

³⁹⁴ Sack, 1992, 195

Modelle somit äußerst gut für Studien zur Cholera und zu quantitativen Untersuchungen von Ionen- und Flüssigkeitsbewegungen an den verschiedenen Abschnitten des ligierten Darms.³⁹⁵ Darüber hinaus fand die Ussing-Kammer häufige Anwendung bei den Studien über Ionenbewegungen im Darm.³⁹⁶ Der Vorteil all dieser Studien lag darin, dass die Ergebnisse vergleichbar und reproduzierbar für andere Forschergruppen wurden und dass diese vereinfachten Modelle weniger Fehler- und Störfaktoren als ein lebendiger Organismus aufwies. Komplexe Vorgänge konnten in einzelnen Schritten untersucht und so nach und nach aufgeschlüsselt werden.³⁹⁷ Allerdings war ihre Anwendbarkeit zeitlich limitiert, denn nach 8 bis 18 Stunden kam es zu sekundären, ischämisch bedingten Veränderungen an der verwendeten Darmschleimhaut.³⁹⁸ Zudem genügte eine ausschließliche *in vitro* Demonstration dem Forschungsanspruch nicht.³⁹⁹ Die Situation im Wirt war mit der des Labors nicht zu vergleichen. Bei der Übertragung von experimentellen Phänomenen auf die Situation im lebenden Organismus war also Vorsicht geboten, ebenso bei der Übertragung von einer Spezies auf eine andere.⁴⁰⁰

³⁹⁵ „a reasonably valid model of human cholera“ Burrows u. Sack, 1974, 198; vgl. auch Grady u. Keusch, 1971, 892.

³⁹⁶ Michael Field modifizierte das Modell nach Ussing für seine Untersuchungen. Weitere Arbeitsgruppen übernahmen später diese Modifikation. Ein schmales Stück Gewebe – bei Phillips Froschhaut, bei Field Dünndarmmukosa – wurde als Trennmembran in eine mit einer physiologischen Salzlösung gefüllten Kammer eingebracht und ein elektrisches Potential zwischen den so entstandenen Kammern abgeleitet. Eine Potentialdifferenz (PD) ließ sich nun messen und konnte durch einen Kurzschluss (in den englischen Publikationen mit short - circuit current SCC oder I_{sc} bezeichnet) wieder aufgehoben werden. Auf diese Weise erreichte man ein identisches elektrochemisches Potential in beiden Kammern, so dass eine Diffusion durch die Membran nicht mehr stattfinden konnte. Die verbleibenden Ionenflüsse (messbar am Anstieg des SCC) waren somit Ausdruck eines aktiven Transportes. Durch Zugabe eines Radioisotops ließ sich der Nettoionenfluss eines bestimmten Ions auch quantitativ bestimmen. Versuche mit menschlicher Darmschleimhaut zeigten dabei dieselben Ergebnissen wie Versuche mit tierischer Mukosa; Field, 1971, 1137-1143; Grady u. Keusch, 1971, 894/895; Powell et al., 1973, 781/782.

³⁹⁷ Freter, 1980, 160/161; Finkelstein, 1980, 67/68

³⁹⁸ Norris, 1974, 176

³⁹⁹ So kann beispielsweise das Vorhandensein eines Phänomens nicht allein dadurch ausgeschlossen werden, dass es *in vitro* nicht nachweisbar war. Hier bewirken z.B. eine unterschiedliche Empfänglichkeit der verschiedenen Versuchstiere oder Gewebe - bedingt durch das Vorhandensein weiterer unbekannter und nicht nachweisbarer Reaktionen *in vivo* – Unterschiede zwischen *in vitro* und *in vivo*-Untersuchungen; Finkelstein, 1980, 67-70.

⁴⁰⁰ Freter, 1980, 160/161

4.c Die Second - Messenger - Theorie

1971 erhielt Earl Wilber Sutherland jr. (geb. 1915) den Nobelpreis für Medizin und Physiologie für „seine Entdeckungen über die Wirkungsmechanismen von Hormonen“. Die Forschung um die Wirkweise von Hormonen war damit in das Interesse der Öffentlichkeit gerückt. Sutherland war bei seinen Untersuchungen zum Leberstoffwechsel⁴⁰¹ auf das intrazelluläre Molekül 3',5'-cAMP⁴⁰² gestoßen.⁴⁰³ Er erkannte die zentrale Rolle dieses ubiquitären intrazellulären Botenstoffs⁴⁰⁴ bei der hormonellen Signalübertragung auf Zellebene und erforschte ihn in den folgenden Jahren weiter.⁴⁰⁵ Auf diese Weise konnte ein zentraler Mechanismus der subzellulären Hormonwirkung aufgedeckt werden.⁴⁰⁶

Außer Sutherland hatte sich auch Martha Vaughan in den 1960er Jahren mit den Wirkungen von cAMP beschäftigt. Allerdings hatten ihre Beobachtungen erst Beachtung gefunden, nachdem die Bedeutung von cAMP bei der Signalübertragung verschiedener Hormoneffekte schon allgemein akzeptiert war.⁴⁰⁷ Anfang der 1970er Jahre untersuchte sie zusammen mit William Greenough die extraintestinale Wirkung von Cholera toxin an Fettzellen und konnte eine Lipolyse feststellen. Eine zuvorige Gabe von cAMP hatte dieselbe Wirkung erbracht, womit bewiesen war, dass dieser Effekt des Cholera toxins durch cAMP vermittelt wurde. Nach Aufdeckung dieses ersten cAMP - vermittelten Effektes des Cholera toxins folgte die Beschreibung weiterer an extraintestinalen Geweben.⁴⁰⁸

Auf diese Weise war die Frage nach der Cholera pathogenese eng in den Zusammenhang mit der damals hochaktuellen Hormonforschung geraten⁴⁰⁹ und das Cholera toxin zu einem Werkzeug biochemischer Grundlagenforschung geworden.⁴¹⁰

⁴⁰¹ genauer zur Wirkung der Leberphosphorylase

⁴⁰² zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat

⁴⁰³ Förster, 1971, 251

⁴⁰⁴ In der englischsprachigen Literatur und zunehmend auch in der deutschen wird die Bezeichnung des second messengers verwendet.

⁴⁰⁵ Förster, 1971, 251/252; König, 1972, 1219

⁴⁰⁶ Damit ein Hormon (first messenger) seine Wirkung in einer Zelle – nach Bindung an seinen spezifischen Zellrezeptor - entfalten kann, muss es in Interaktion mit einem Membranenzym treten. Im Falle des cAMPs wird das Membranenzym Adenylatzyklase aktiviert. Diese aktivierte Adenylatzyklase katalysiert die Bildung von cAMP aus Adenosintriphosphat ATP, einem intrazellulären Energielieferanten. cAMP führt dann als sogenannter second messenger über weitere intrazelluläre Reaktionen zu einem bestimmten Effekt. Die Inaktivierung von cAMP erfolgt über die Spaltung in 5'-AMP durch das Enzym Phosphodiesterase. Somit gibt es zwei Enzyme, die den intrazellulären Gehalt an cAMP regulieren: die Phosphodiesterase senkt und die Adenylatzyklase steigert den intrazellulären Gehalt an cAMP.

⁴⁰⁷ van Heyningen u. Seal, 1983, 256

⁴⁰⁸ Field, 1971, 1142; Finkelstein, 1992, 169/170

⁴⁰⁹ König, 1972, 1220

⁴¹⁰ Finkelstein, 1980, 64: „Apart from its role in the pathogenesis of cholera, as a reagent, a broad spectrum activator of adenylate cyclase, the enterotoxin has had far-reaching impact on many diverse areas of biological research including the structure and function of membranes, hormonal modulation of intracellular events, cellular recognition mechanisms, the immune response, the malignant transformation, and phenotyping of leukemic cells, to name but a few of its many previously unanticipated applications.(...) the cholera enterotoxin now serves as the prototype, the classic model, for emerging groups of enterotoxic enteropathies which, by far, exceed cholera in importance as causes of human misery, morbidity and mortality, and which also cause tremendous economic losses in the veterinary field.“

4.d Der intestinale Effekt von cAMP

Der Nachweis einer nahezu unveränderten Darmpathologie bei der Cholera hatte schon Anfang der 1960er Jahre eine funktionelle Wirkweise des Cholera-toxins vermuten lassen.⁴¹¹ Nachdem sich die mangelnde Evidenz anderer Erklärungsmodelle gezeigt hatte, richtete sich das Interesse auf die zellulären und subzellulären Vorgänge: Seit Ende der 1960er Jahre hatte Michael Field Studien zur hormonellen Wirkung von Epinephrin und Vasopressin auf das Darmepithel unternommen und veränderte Ionenbewegungen feststellen können.⁴¹² Gleiche Ergebnisse hatte er auch durch die Zugabe von Theophyllin⁴¹³ und cAMP erreichen können. Er hatte seine Beobachtungen⁴¹⁴ als aktive Sekretion von Chlorid- und Bikarbonationen interpretiert, welche er in einer engen Beziehung zu einer gehemmten Natriumabsorption sah.⁴¹⁵ Spätere Publikationen bestätigten diese Ansicht.⁴¹⁶ Durch die Zugabe von Glukose, einem aktiv transportierten Zucker, hatte Field die Netto-Natriumabsorption wieder aktivieren können.⁴¹⁷ Damit war bewiesen, dass cAMP zwar den Substrat-unabhängigen Anteil der Natriumabsorption, nicht aber den Substrat-abhängigen Anteil hemmen konnte.⁴¹⁸ Ein Zusammentreffen mit W. Greenough machte Field dann auf das Cholera-toxin aufmerksam: In einer gemeinsamen Publikation konnten beide Wissenschaftler zeigen, dass der sekretorische Effekt, den Field schon mit Theophyllin und cAMP erzeugt hatte, auch durch die Gabe von Cholera-toxin an isolierter Kaninchendarmmukosa erzielt werden konnte.⁴¹⁹ Im Unterschied zu Theophyllin und cAMP trat der Toxineffekt jedoch zeitverzögert auf, ein Phänomen, welches man sich zu diesem Zeitpunkt nicht erklären konnte.

Der Zusammenhang zwischen Cholera-toxin und cAMP war damit am tierischen Darm bewiesen. Spätere Versuche belegten dies auch für das menschliche Darmgewebe.⁴²⁰ Durch den Nachweis eines erhöhten cAMP - Gehalts in den Zellen des toxinbehandelten Tierdarmes⁴²¹ und in Biopsaten von Cholera-patienten⁴²² konnte dann auch quantitativ bestätigt werden, dass das Cholera-toxin seine Wirkung über eine erhöhte cAMP - Konzentration entfaltete.

⁴¹¹ Norris, 1974, 169

⁴¹² Field, 1971, 1137

⁴¹³ Die Wirkung der Methylxanthine (v. a. Koffein und Theophyllin) auf den cAMP-abhängigen Regelmechanismus war damals schon bekannt: Die Methylxanthine erhöhen den intrazellulären Gehalt an cAMP indirekt über eine Hemmung der Phosphodiesterase; Carpenter, 1971, 3; Field, 1971, 1141.

⁴¹⁴ genauer eine Nettosekretion des Chloridionenflusses und nahezu eine Aufhebung des Natriumionenflusses

⁴¹⁵ Field, 1971, 1137; Carpenter, 1971, 3; Grady u. Keusch, 1971, 894/895; Königk, 1972, 1219/1220

⁴¹⁶ Carpenter et al., 1968a; Kimberg et al., 1971

⁴¹⁷ Field, 1971, 1140; Grady u. Keusch, 1971, 894; vgl. auch Hirschhorn et al., 1968, 176 für die klinische Evidenz für dieses Phänomen.

⁴¹⁸ Field, 1971, 1140/1141

⁴¹⁹ Field et al., 1969, 24a; Grady u. Keusch, 1971, 894/895; Kimberg et al., 1971, 1218; Holmgren, 1992, 204

⁴²⁰ In vitro Versuche mit menschlicher Darmmukosa stellten z.B. Al-Awqati et al., 1970, 2a. In vivo Versuche wurden von Greenough et al., 1970 unternommen; Field, 1971, 1137. Mit Hilfe von Medikamenten, deren Fähigkeit zur Änderung der cAMP - Konzentration in verschiedenen Geweben bekannt war, konnte weitere Evidenz für diesen Zusammenhang erbracht werden; Grady u. Keusch, 1971, 894/895.

⁴²¹ Den in vivo Beweis lieferte Schafer De, Lust WD, Sircar B et al.: Elevated concentration of adenosine 3': 5'-cyclic monophosphate in intestinal mucosa after treatment with cholera toxin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 67: 851, 1970 zit. n. Field, 1971, 1137 und den in vitro Nachweis Kimberg et al., 1971, 1218.

⁴²² Chen LC, Rohde JE, Sharp GWG: Intestinal adenyl - cyclase activity in human cholera. Lancet i: 939, 1971 zit. n. van Heyningen u. Seal, 1983, 255; Finkelstein, 1992, 170

4.e Die aktivierte Adenylatzyklase

Über welchen intrazellulären Mechanismus die vermehrte cAMP - Konzentration in der toxinbehandelten Dünndarmzelle erreicht wurde, war jedoch nicht geklärt. Theoretisch ergaben sich zwei Möglichkeiten, die in den folgenden Jahren intensiv erforscht wurden: Einerseits konnte die Cholera toxinwirkung über eine vermehrte Produktion von cAMP und damit über die Aktivierung der Adenylatzyklase erfolgen. Andererseits war auch die Wirkung über einen verhinderten Abbau und damit über eine Hemmung der Phosphodiesterase denkbar. Die direkte Bestimmung der Adenylatzyklaseaktivität⁴²³ und die Messung der Phosphodiesteraseaktivität erbrachten Hinweise für die Theorie einer Adenylatzyklaseaktivierung durch das Cholera toxin. Hingegen konnte man bei der Phosphodiesterase keine Beeinträchtigung durch das Cholera toxin feststellen.⁴²⁴ Eine signifikante Sekretionsminderung unter Ethacrynsäure⁴²⁵ nach Toxinbelastung sprach ebenfalls für die Hypothese einer Adenylatzyklase - vermittelten Cholera pathogenese.⁴²⁶

Neben dem Cholera toxin hatten auch die Prostaglandine zu einer Stimulation der intestinalen Adenylatzyklase geführt.⁴²⁷ Sie bewirkten im Tierversuch eine Sekretion aus dem Dünndarm⁴²⁸ und Ionenflussveränderungen *in vitro*.⁴²⁹ Daher schrieb man den Prostaglandinen eine Bedeutung bei der Ätiologie fulminanter Diarrhoen zu.⁴³⁰ Inwieweit die Prostaglandine – als dritte Möglichkeit neben der Adenylatzyklase und der Phosphodiesterase - an der Cholera pathogenese beteiligt waren, wurde Anfang der 1970er Jahre noch sehr kontrovers diskutiert.⁴³¹ Nach und nach stellte sich allerdings eine prostaglandinunabhängige Wirkung des Cholera toxins heraus,⁴³² obwohl auch gegenwärtig wieder die Möglichkeit eines Nebeneffektes über eine vermehrte Prostaglandinsynthese diskutiert wird.⁴³³

Die Hypothese von einer Adenylatzyklase - vermittelten Pathogenese mit konsekutiver Chloridhypersekretion fand Ende der 1970er Jahre Eingang in die deutschen Lehrbücher.⁴³⁴ Lippelt nahm diese Theorie schon 1973 in sein Lehrbuch auf, zu einer Zeit, als sie noch Bestand wissenschaftlicher Diskussion war.⁴³⁵

⁴²³ *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen durch Kimberg et al., 1971, 1218; *in vivo* Versuche durch Sharp u. Hynie, 1971 und Schafer et al., 1970, vgl. Field, 1971, 1137 und König, 1972, 1219/1220; in Biopsaten von Cholera patienten durch Chen et al., 1971, Finkelstein, 1992, 170.

⁴²⁴ Kimberg et al., 1971, 1218; Field, 1971, 1142

⁴²⁵ Ethacrynsäure ist eine die Adenylatzyklase hemmende Substanz.

⁴²⁶ Carpenter, 1971, 4

⁴²⁷ Kimberg et al., 1971, 1218

⁴²⁸ Field, 1971, 1143; Kimberg et al., 1971, 1218; Carpenter, 1971, 3

⁴²⁹ Field, 1971, 1143; Klaeveman et al., 1975, 667

⁴³⁰ Field, 1971, 1143

⁴³¹ Bennett A: Cholera and prostaglandins. *Nature* (London) 231: 536, 1971 war z.B. von einer indirekten Toxinwirkung über eine vermehrte endogene Prostaglandinproduktion ausgegangen; Kimberg et al., 1974, 942; Rabbani u. Greenough, 1992, 212.

⁴³² Ein additiver Effekt der Prostaglandine auf die Adenylatzyklaseaktivität nach Cholera toxingabe hatte die Annahme unterschiedlicher Rezeptoren ergeben; Kimberg et al., 1971, 1228. Der fehlende Einfluss von salizylsäurehaltigen Medikamenten (Cyclooxygenasehemmer wie ASS und Indometazin) auf den Cholera toxineffekt sprach ebenfalls gegen eine prostaglandinabhängige Cholera pathogenese; Kimberg et al., 1974, 941.

⁴³³ Neben seiner Hauptwirkung auf den Adenylatzyklasekomplex soll das Cholera enterotoxin auch zu einer vermehrten Produktion der Prostaglandine PGE1 und PGE2 und zu einer vermehrten Sekretion des vasoaktiven intestinalen Peptids VIP führen; Heesemann, 2001, 334.

⁴³⁴ Germer, 1977, 62; Schaal, 1978, 279; Steinrück, 1978; Breithaupt, Lasch, Böttger, 1979, 1151

⁴³⁵ Carpenter et al., 1974, 134-139

5. Subzelluläre und molekulare Forschung

Nach der Entdeckung einer Adenylatzyklase – abhängigen Choleraerkrankung konnte eine weitere Aufdeckung der pathogenetischen Vorgänge auf subzellulärer bzw. molekularer Ebene nur mit der weitgehenden Entschlüsselung der Toxinstruktur und des Toxinrezeptors erfolgen. Darüber hinaus bot sich mit der neuen Disziplin der Genetik eine Möglichkeit, die pathogenetischen Vorgänge auf eine andere Weise grundlegend zu begreifen.

5.a. Die Substruktur des Choleraerotoxins

Die Aufklärung der Molekülstruktur des Choleraerotoxins erfolgte in den 1970er Jahren. Die Entdeckung eines inerten Proteins, des Choleraerotoxins, durch Finkelstein und LoSpalluto 1969 und die Charakterisierung der wesentlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften des Choleraerotoxins in den folgenden Jahren, hatten schon eine komplexe Toxinstruktur vermuten lassen.⁴³⁶ Versuche zum Bindungsverhalten⁴³⁷ des Choleraerotoxins und des inerten Choleraerotoxins ergaben, dass auch das Choleraerotoxin an den spezifischen Toxinrezeptor des Choleraerotoxins band und bei nachfolgender Zugabe des Choleraerotoxins den Toxineffekt blockieren konnte.⁴³⁸ Dasselbe Bindungsverhalten von Choleraerotoxin und Choleraerotoxin sprach für eine zweigeteilte Toxinstruktur⁴³⁹ aus einem enzymatisch - aktiven Anteil A⁴⁴⁰ und einer Bindungskomponente B, wobei letztere Komponente dem Choleraerotoxin entsprechen musste. Beide Komponenten zeigten für sich alleine keine biologische Aktivität.⁴⁴¹ Die weitere Aufklärung der Toxinstruktur ist verschiedenen Forschergruppen in den Folgejahren zu verdanken.⁴⁴² Eine weitere Auftrennung der A-Komponente in nochmals zwei Fragmente A1 und A2 stellte sich heraus.⁴⁴³ Dabei galt A1 als der eigentlich aktive Anteil und A2 als die Bindungskomponente zu der B-Untereinheit.⁴⁴⁴

⁴³⁶ Bhattacharjee u. Mosley, 1973, 133; Finkelstein, 1992, 163

⁴³⁷ Die Studie von Lönnroth u. Holmgren, 1973 (Lönnroth I, Holmgren J: Subunit structure of cholera toxin. *J gen Microbiol.* 76: 417, 1973) gilt zusammen mit einer vorläufigen Studie (Holmgren J, Lönnroth I, Ouchterlony Ö et al: Studies on cholera toxins. *J gen Microbiol.* 73: 29a, 1972) als die Publikation, welche die Substruktur des Choleraerotoxins erstmals aufdeckte; Holmgren u. Lönnroth, 1980, 91. Nach van Heyningen u. Seal, 1983 stellten Lönnroth u. Holmgren ebenfalls zwei verschiedene Arten von Untereinheiten fest, eine schwere („heavy“) H-Untereinheit von 28 kDa und sieben („light“) L-Untereinheiten von je 8 kDa; van Heyningen u. Seal, 1983, 267.

⁴³⁸ van Heyningen u. Seal, 1983, 268

⁴³⁹ Einen zweigeteilten Aufbau hatte man schon früher beim Diphtherietoxin festgestellt. Mittlerweile konnte ein zweigeteilter Aufbau auch bei weiteren Toxinen, dem E. coli – Enterotoxin, bei den pflanzlichen Giften Abrin und Rizin, bei Glykoprotein-hormonen (Thyreostimulierendes Hormon (TSH), luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Humanes Choriongonadotropin (HCG)) und beim Interferon festgestellt werden. Scheinbar handelt es sich hier um eine generelle Struktur aktiver Proteine; van Heyningen u. Seal, 1983, 269/270; Heesemann, 2001, 333. Zweigeteilte bakterielle Toxine werden auch als AB - Toxine bezeichnet; Kayser et al., 1998, 298; Heesemann, 2001, 333; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273.

⁴⁴⁰ von Finkelstein als „toxophore“ bezeichnet in Anerkennung an Paul Ehrlichs Leistungen; van Heyningen u. Seal, 1983, 267.

⁴⁴¹ Finkelstein, 1992, 164

⁴⁴² Der zweigeteilte Aufbau in zwei Untereinheiten, einer aktiven A-Komponente von 28 kDa Molekulargewicht und einer B-Bindungskomponente, einem Oligomer von insgesamt 58 kDa Molekulargewicht konnte bestätigt werden. Die exakte Anzahl an Untereinheiten variierte zwischen fünf und sieben; ein Pentamer gilt aber mittlerweile als gesichert; Finkelstein, 1992, 165; Schaal, 1984, 336 und 1994, 442; Christie, 1987, 206/207; Miksits, Großgebauer, Hahn, 1992, 139; Kayser et al., 1998, 298; Heesemann, 2001, 333; Hof u. Dörries, 2005, 402.

⁴⁴³ Heesemann, 2001, 333

⁴⁴⁴ Die Bindung zwischen A1 und A2 wurde durch eine Disulfidbrücke gewährleistet und konnte, wie man in den 1980er Jahren entdeckte, durch eine von V. cholerae sezernierte Zink - und Kalziumabhängige Metalloendopeptidase (auch als „hemagglutinin HA/protease“ bekannt) aufgebrochen werden; Finkelstein, 1992,

Die Vorstellung von einer ringförmigen Konformation der B-Untereinheit und einer kernartigen A-Einheit war vor allem den Untersuchungen mit der „broken-cells“-Methodik durch D. Michael Gill zu verdanken und konnte von N. Ohtomo und seinen Mitarbeitern 1976 elektronenmikroskopisch bestätigt werden.⁴⁴⁵ Der genaue Mechanismus der Toxinaufnahme in die Zelle ist bislang nicht bekannt. Der geschilderte komplexe Aufbau des Choleraenterotoxins fand seit den 1980er Jahren Erwähnung in den meisten Lehrbüchern.⁴⁴⁶

5.b. Der spezifische Toxinrezeptor

Als Toxinrezeptor für das Choleraenterotoxin geriet 1973 das spezifische Gangliosid GM1⁴⁴⁷ in das Interesse der Forschung.⁴⁴⁸ Zu dieser Annahme hatte unter anderem die Beobachtung beigetragen, dass von außen zugeführtes GM1 in die Darmzellmembranen eingebaut wurde und dann als Rezeptor diente.⁴⁴⁹ 1975 konnten Holmgren und seine Mitarbeiter schließlich den Beweis erbringen, dass es sich bei GM1 um den spezifischen Choleraenterotoxinrezeptor handelte.⁴⁵⁰

Obwohl die Entdeckung des Choleraenterotoxinrezeptors trotz verschiedener Studien bisher keinen therapeutischen Nutzen erbracht hat,⁴⁵¹ konnte sie doch die Aufklärung der molekularen Struktur und Wirkweise des Choleraenterotoxins wesentlich fördern.⁴⁵² In den Lehrbüchern wurde der spezifische Toxinrezeptor als ein Gangliosid GM1 seit dem Ende der 1970er Jahre erwähnt.⁴⁵³

164. Diese Spaltung findet nach gegenwärtiger Auffassung im Zytosol statt, nachdem die gesamte A – Untereinheit in die Mukosazelle eingeschleust wurde; Heesemann, 2001, 333; Hof u. Dörries, 2005, 402; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274.

⁴⁴⁵ Holmgren u. Lönnroth, 1980, 91

⁴⁴⁶ Schaal, 1984, 336; Christie, 1987, 206/207; Miksits, Großgebauer, Hahn, 1992, 139; Kayser et al., 1998, 298; Heesemann, 2001, 333; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274; Hof u. Dörries, 2005, 402

⁴⁴⁷ Das GM1-Gangliosid ist ein Glykolipid, das ubiquitär in eukaryonten Zellen vorkommt und wahrscheinlich als Rezeptor für die verschiedenen Bakterientoxine, Hormone und weitere aktive Substanzen dient; Finkelstein, 1992, 168.

⁴⁴⁸ Holmgren u. Lönnroth, 1980, 91; Svennerholm, 1980, 85. Schon in den 1960er Jahren hatte sich William van Heyningen mit der Bindung von Tetanustoxin an ein spezifisches Gangliosid beschäftigt; van Heyningen u. Seal, 1983, 261. 1971 beschrieben van Heyningen et al. eine Inaktivierung des Choleraenterotoxins durch eine ungereinigte Gangliosidlösung; Svennerholm, 1980, 85; Finkelstein, 1992, 168.

⁴⁴⁹ Holmgren u. Lönnroth, 1980, 93

⁴⁵⁰ Dabei hatte sich der Ouchterlony – Test (Ouchterlony Ö: Diffusion - in - gel methods for immunological analysis II. Progr. Allergy 6: 30, 1962) als sehr nützlich für die Studien zum Bindungsverhalten des Choleraenterotoxins erwiesen. Die Bindung des Choleraenterotoxins an den GM1-Rezeptor erfolgt in equimolaren Verhältnissen, hoch spezifisch und irreversibel. Holmgren et al., 1973, 213, Holmgren u. Lönnroth, 1980, 91; Finkelstein, 1992, 168.

⁴⁵¹ Schaal, 1984, 338 und 1994, 445

⁴⁵² van Heyningen u. Seal, 1983, 263

⁴⁵³ z.B. Schaal, 1978, 279

5.c. Die intrazelluläre Wirkweise des Choleraenterotoxins

Schon Field und seine Mitarbeiter hatten 1969 von einem zeitverzögerten Toxineffekt berichtet. Diese Zeitverzögerung konnte an intakten Zellen bis zu drei Stunden betragen.⁴⁵⁴ Man vermutete daher weitere, unbekannte Reaktionen zwischen dem Zeitpunkt der Toxinbindung am Membranrezeptor und dem Anstieg der Adenylatzyklaseaktivität bzw. der cAMP - Konzentration.⁴⁵⁵

Das Studium der intrazellulären Vorgänge wurde durch die intakte Zellmembran limitiert, so daß erst die Etablierung von „broken cells“- Systemen seit Anfang der 1970er Jahre eine intensive Erforschung ermöglichte. D. Michael Gill und Carolyn King experimentierten mit einem broken-cell-System, welches perforierte Erythrozyten verwendete⁴⁵⁶ und erreichten durch die Zugabe des Choleraerotoxins eine sofortige Aktivierung der Adenylatzyklase. Bei der Gabe hoher Toxinkonzentrationen konnten sie sogar eine wesentlich stärkere Aktivierung als bei intakten Zellen erreichen. Sie führten den limitierten Toxineffekt bei den intakten Zellen auf ihre Abhängigkeit von der Rezeptorbindung zurück. Die alleinige Zugabe der A1-Untereinheit zu den perforierten Zellen zeigte ebenfalls eine sofortige Aktivierung der Adenylatzyklase, so dass ersichtlich wurde, dass diese Komponente den enzymatisch - aktiven Anteil des Choleraerotoxins ausmachte.⁴⁵⁷ Nur in Anwesenheit von Nicotinamidadenindinucleotid (NAD)⁴⁵⁸ in der perforierten Zell-Lösung war ein Toxineffekt möglich.⁴⁵⁹ Hier zeigte sich eine große Ähnlichkeit zum Diphtherietoxin.⁴⁶⁰ Gill folgerte daraus, dass das Choleraerotoxin wie das Diphtherietoxin eine enzymatische Reaktion im Zytosol katalysieren musste, die NAD abhängig war.⁴⁶¹ Dieser mögliche Mechanismus der Adenylatzyklaseaktivierung durch das Choleraerotoxin gewann durch weitere Studien⁴⁶² an Fürsprache, galt aber als spekulativ.⁴⁶³

Erst J. Flores und G.W.G. Sharp konnten 1975 durch ihre Forschungen Gills Hypothese untermauern: Sie hatten eine dem Choleraerotoxin sehr ähnliche Aktivierung der Adenylatzyklase mit Hilfe einer Substanz erreichen können, welche die

⁴⁵⁴ Carpenter, 1971, 4

⁴⁵⁵ Carpenter, 1971, 4; Grady u. Keusch, 1971, 894/895; Kimberg, 1971, 1228; Lode u. Stahlmann, 1984, 52; Holmgren, 1992, 203

⁴⁵⁶ Erythrozyten von Tauben wurden mit dem Thetatoxin von Clostridium welchii behandelt, welches Löcher mit einem Durchmesser von 50 -70 Nanometer in der Zellmembran verursacht. Auf diese Weise etablierten sie eine Methode zum Studium intrazellulärer Mechanismen; van Heyningen und Seal, 1983, 271.

⁴⁵⁷ Gill DM u. King CA: The mechanism of action of cholera toxin in pigeon erythrocyte lysates. J biol. Chem. 250: 424, 1975 zit. n. Holmgren u. Lönnroth, 1980, 101; Finkelstein, 1992, 164.

⁴⁵⁸ NAD ist eine unter physiologischen Bedingungen im Zytosol vorhandene Substanz.

⁴⁵⁹ van Heyningen u. Seal, 1983, 274

⁴⁶⁰ Die von der aktiven Komponente des Diphtherietoxins katalysierte Reaktion war bekanntermaßen eine NAD - abhängige Adenosindiphosphat (ADP) – Ribosylierung.

⁴⁶¹ Diese Reaktion beinhaltet den – durch die A1- Komponente des Choleraerotoxins katalysierten - Transfer von ADP-Ribose auf ein inneres Membranprotein, dem G-Protein der Adenylatzyklase; van Heyningen u. Seal, 1983, 276.

⁴⁶² Beispielsweise hatte man in vitro eine Hydrolysierung von NAD in ADP-Ribose und Nikotinamid durch sehr hohe Konzentrationen der A-Untereinheit des Choleraerotoxins nachweisen können; Moss J., Manganiello V.C., Vaughan M.: Hydrolysis of nicotinamide adenine dinucleotide by cholera toxin and its A protomer. Possible role in the activation of adenylate cyclase. Proc Nat Acad. Sci. 73: 4424, 1976 zit. n. Greenough, 1980, 218; Finkelstein, 1992, 171/172; Holmgren, 1992, 203.

⁴⁶³ Kimberg et al., 1974, 942: „The mechanism by which cholera enterotoxin activates intestinal mucosal adenyl cyclase is largely unknown.“; vgl auch Field, 1971, 1142. Zu dieser Zeit war die weiter unten erläuterte „Mobile-Rezeptor-Theorie“ unter den Wissenschaftlern populär.

Regulationskomponente der Adenylatzyklase hemmte⁴⁶⁴ und damit den möglichen intrazellulären Reaktionsmechanismus des Choleraerotoxins aufgezeigt: Demnach agierte das Choleraerotoxin über eine Hemmung der Regulationskomponente der Adenylatzyklase, was eine permanente Aktivierung der Adenylatzyklase zur Folge hatte.⁴⁶⁵

1978 konnte Gill diese Hypothese publizieren.⁴⁶⁶ Im gleichen Maße verlor sich das Interesse an einer anderen Theorie, der Mobil-Rezeptor-Theorie,⁴⁶⁷ die noch Mitte der 1970er Jahre als Alternativhypothese gehandelt und in den wissenschaftlichen Publikationen entsprechend kontrovers diskutiert worden war.⁴⁶⁸ Gills Enzymtheorie entsprach im Wesentlichen der noch gegenwärtig gültigen Adenylatzyklasetheorie.⁴⁶⁹

⁴⁶⁴ Bei dieser Substanz handelte es sich um ein nicht - hydrolysierbares Guanosintriphosphat (GTP) -Analogon, dem Guanylylimidodiphosphat Gpp(NH)p. Dieses Analogon war bekannt für seine inhibitorische Wirkung auf die GTPase, welche in enger Beziehung zu der Regulationskomponente der Adenylatzyklase steht; van Heyningen und Seal, 1983, 276; Finkelstein, 1992, 171/172.

Zum besseren Verständnis wird hier der Aufbau und die Wirkweise der Adenylatzyklase schon voraus genommen: Die Adenylatzyklase besteht aus mindestens drei Komponenten: aus einem (Hormon)Rezeptor, einem enzymatischen Anteil für die Produktion von cAMP und einer Regulationskomponente (G-Protein), welche Guaninnukleotide bindet. Ist GTP an die Adenylatzyklase gebunden, ist diese vermehrt aktiv. Wenn GTP zu GDP und Phosphat hydrolysiert wird, kehrt die Adenylatzyklase in einen inaktiven Zustand zurück. Die Hydrolyse von GTP erfolgt durch die GTPase. Die hier äußerst kurz erläuterten Erkenntnisse sind vor allem folgender Studie zu verdanken: Pfeuffer T: GTP - binding proteins in membranes and the control of adenylate cyclase activity. J. Biol. Chem. 252: 7224, 1977 zit. n. Gill und Enomoto, 1980, 114.

⁴⁶⁵ van Heyningen u. Seal, 1983, 280-284

⁴⁶⁶ Gill u. Enomoto, 1980, 113

⁴⁶⁷ „mobile receptor theory“ van Heyningen u. Seal, 1983, 276

⁴⁶⁸ Die Mobile-Rezeptor-Theorie ging davon aus, dass das Choleraerotoxin nicht enzymatisch, sondern stöchiometrisch, also quantitativen Gesetzen folgend seine Wirkung entfaltet, indem es zuerst mit dem Gangliosidrezeptor und dann direkt mit der Adenylatzyklase interagiert. Da aber eine Verbindung eines jeden Gangliosidrezeptors mit einer Adenylatzyklase unwahrscheinlich erschien, folgerte man, dass der Toxinrezeptorkomplex in der Zellmembran zur Adenylatzyklase gleiten und diese dann durch Konformationsänderung irreversibel aktivieren würde. Die Abhängigkeit von NAD ließ sich mit dieser Theorie allerdings nicht erklären, ebenso nicht das Vorkommen der intestinalen Adenylatzyklase an der basalen und lateralen Seite der Zellmembran. Die Unhaltbarkeit der Mobil-Rezeptor-Theorie zeigte sich schon in den Studien mit „broken cells“ Systemen: Hier hatte sich, trotz der Umgehung des Gangliosidrezeptors, ein Toxineffekt nachweisen lassen, folglich musste die Aktivierung der Adenylatzyklase eine intrazelluläre Reaktion darstellen; van Heyningen u. Seal, 1983, 277/278; Christie, 1987, 208/209.

⁴⁶⁹ Finkelstein, 1992, 171/172

5.d Molekulargenetik

Molekulargenetische Aspekte werden in der überwiegenden Mehrzahl der Lehrbücher nicht betrachtet,⁴⁷⁰ zumal die Molekulargenetik einen relativ jungen Bereich der Choleraforschung darstellt. Erst zu Beginn der 1980er Jahre erfolgte mit der Einführung der rekombinanten DNA-Technik ein beachtlicher Forschungsstimulus.⁴⁷¹ Dies führte zu einer wachsenden Anwendung der Genetik in den verschiedenen Teilgebieten der Choleraforschung, beispielsweise bei der Taxonomie der Vibrionaceae,⁴⁷² der Entwicklung rekombinanter Impfstoffe⁴⁷³ und der Epidemiologie.⁴⁷⁴ Von pathogenetischer Bedeutung ist vor allem die Erforschung der genetischen Regulation der Virulenz und hier vor allem der Toxinproduktion.

Seit den 1980er Jahren erfolgte die Aufschlüsselung der genetischen Information des Toxins des klassischen und des El Tor Biotyps, und damit die Voraussetzung für jede weitere Erforschung der Regulationsmechanismen der Virulenz auf molekularer Ebene.⁴⁷⁵ Hatte man noch in den 1970er Jahren - in Analogie zu der Bildung des thermolabilen Enterotoxins bestimmter *E. coli* Stämme - eine plasmidgesteuerte extrachromosomale Regulation der Cholera-toxinproduktion angenommen,⁴⁷⁶ stellte es sich im Zuge der Toxinaufschlüsselung allmählich heraus, dass diese Produktion und Regulation über bestimmte vibriioneneigene Gene gesteuert wurde.⁴⁷⁷ Von zentraler Bedeutung ist hier die als ToxR bezeichnete genetische Regulationseinheit, welche als ein Membranprotein über die Wahrnehmung bestimmter Umweltreize⁴⁷⁸ die Produktion, genauer die Expression, des Enterotoxins und

⁴⁷⁰ Eine Ausnahme stellen hier die modernen Lehrbücher dar, wie beispielsweise Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815; Kayser et al., 1998, 298; Heesemann, 2001, 332/333; Herold et al., 2001, 701. Desweiteren Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443, wo sich allerdings jeweils nur kurze Abschnitte zur Synthese und Regulation der Toxinproduktion finden.

⁴⁷¹ Kaper u. Levine, 1981, 1162; Kaper u. Baldini, 1992, 88

⁴⁷² Schaal, 1984, 331; Heesemann, 2001, 329

⁴⁷³ Levine u. Pierce, 1992, 320

⁴⁷⁴ Auf dem Gebiet der Epidemiologie ist vor allem die Rückverfolgung von Mutationen durch genetische Techniken von großer Bedeutung; Kaper u. Levine, 1981, 1163; Heesemann, 2001, 329.

⁴⁷⁵ Das Genom wird bei *V. cholera* von zwei ringförmigen Chromosomen von 2,4 Megabasen (Mb) und 1,6 Mb gebildet. Die genetische Information des Choleraenterotoxins (ctx) liegt innerhalb des Toxinoperons ctxAB im Bakteriengenom, beim klassischen Biotypen in zwei Kopien, beim Eltor - Biotypen in einer Kopie. Das Toxinoperon ctxAB besteht aus einer Reihe an Strukturgenen und aus weiteren regulierenden Elementen. Es ist Bestandteil einer größeren übergeordneten genetischen Regulationseinheit, dem ctx - Genabschnitt, einem häufig auch als „core region“ bezeichneten Genabschnitt. Auf der „core-region“ befindet sich auch die genetische Information für das Zonula - occludens - Toxin (Zot) und das akzessorische Cholera - Enterotoxin (ace), welche beide als weitere potentielle Toxine des Cholera-vibriions aufgefasst werden. Der gesamte Genabschnitt zeigt einen Aufbau, der eine Amplifikation (genetische Vervielfältigung) dieser Region und damit eine erhöhte Toxinproduktion und Virulenz ermöglicht; Holmgren, 1992, 201; Heesemann, 2001, 332.

Eine vermehrte Anzahl von Kopien dieses Genabschnitts wurden für den Serotyp O139 beschrieben und mit einer vermehrten Virulenz in Zusammenhang gebracht; Ramamurthy et al., 2003, 8.

⁴⁷⁶ Schaal, 1978, 279. Plasmide sind ringförmige DNA-Inseln, die durch Konjugation von einem Bakterium auf ein anderes übertragen werden. Ihre pathogenetische Bedeutung bei der Cholera ist gegenwärtig noch nicht hinreichend geklärt; vgl. hierzu die Diskussion um den Ursprung des neuen Serotyps O139 und das Auftreten von „cryptic plasmids“ bei diesem und anderen non-O1-Stämmen; Ramamurthy et al., 2003, 6/7.

⁴⁷⁷ Schaal, 1984, 336 und 1994, 443. Die Kenntnisse über den Regulation der Virulenzgene ist vor allem den Untersuchungen Miller und Mekalanos zu verdanken: Sie konnten 1984 die Regulationseinheit des Toxinoperons, toxR, aus dem Cholera Stamm 569B isolieren und in rekombinanten Studien an *E. coli* - Stämmen eine stark erhöhte Toxinproduktion nachweisen: Miller V.L., Mekalanos J.J.: Synthesis of cholera toxin is positively regulated at the transcriptional level by toxR. Proc Natl. Acad. Sci. USA 81: 3471, 1984 zit. n. Kaper u. Baldini, 1992, 75.

⁴⁷⁸ Äußere Stimuli der Umwelt sind z. B. Veränderungen der Osmolarität, der Sauerstoffanreicherung, des pH-Werts, der Temperatur und der Konzentration bestimmter Aminosäuren u. a.; Kaper u. Baldini, 1992, 76. Lang, 1993, 55/56 konnte in seiner Dissertation den Einfluss von Maltose nachweisen.

weiterer Virulenzfaktoren beeinflusst.⁴⁷⁹ Gegenwärtig geht man von einer Kaskade an regulierenden Elementen aus, bei der einige Gene direkt von ToxR, andere von rangniederen Regulatoren aktiviert werden.⁴⁸⁰ Die Produktion des Cholera-toxins und weiterer Virulenzfaktoren ist bei *V. cholerae* neueren Erkenntnissen zufolge phagencodiert, d.h. sie unterliegt einem Genabschnitt, der im Laufe der Evolution über eine Bakteriophage in das Bakterienchromosom eingeschleust, als Prophage im Bakteriengenom repliziert und an Tochtergenerationen weitergegeben wurde. Es handelt sich bei den Cholera-vibrionen also um eine erworbene Virulenz. Damit ist der Verlust der Virulenz durch eine Degeneration des Phagengenoms denkbar und erklärt die Existenz apathogener *V. cholerae* - Serovaren. Die Tatsache einer phagenkodierten Pathogenität beim *Vibrio cholerae* ermöglicht somit ein vollkommen neues Verständnis von der Epidemiologie der Cholera und der Entstehung pathogener Krankheitserreger.⁴⁸¹

⁴⁷⁹ ToxR stellt ein transmembranöses Regulationsprotein mit zweigeteiltem Aufbau dar: Die sensorische Komponente mit einem C-terminalen Bereich im Periplasma gewährleistet die Wahrnehmung bestimmter Umweltreize und überträgt diese auf eine regulative Komponente im Zytoplasma, welche die Transkription verschiedener Gene kontrolliert. Neben der Toxinproduktion erwies sich ToxR auch als zuständig für die Regulation der Produktion zweier Äußerer Membranproteine (OMP), des ompU- und ompT-Gens, und eines Pilus', der als Kolonisationsfaktor bekannt wurde und der vom toxin-coregulated-pilus (tcpA) kodiert wird; Holmgren, 1992, 201; Sack, 1992, 193; Rabbani u. Greenough, 1992, 211; Lang, 1993, 28/29; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815.

Homologe toxR-Sequenzen wurden auch bei nicht-pathogenen *Vibrio cholerae* O1-Stämmen (nicht-pathogene *V. cholerae*-O1-Stämme sind nicht-toxische Stämme, d.h. sie können kein Enterotoxin bilden; Kaper u. Baldini, 1992, 76) und anderen Vibrionenspezies gefunden, so dass man mittlerweile eine zusätzliche Regulation anderer, für das Überleben in der extraintestinalen Umwelt wichtiger Gene annimmt. Außerdem fand sich ToxR in ähnlicher Form bei weiteren pathogenen Bakterienarten, so dass es sich auch hier um ein allgemeingültiges Prinzip handeln könnte; Kaper u. Baldini, 1992, 76.

⁴⁸⁰ Das 1989 entdeckte Regulationsgen toxS liegt direkt hinter der toxR-Sequenz und kodiert für ein transmembranöses Protein, welches mit dem periplasmatischen Anteil von ToxR kommuniziert und auf diese Weise die Aktivität von ToxR steigern soll. Ein drittes Regulationsgen, toxT, wurde Anfang der 1990er Jahre entdeckt. Es hat sich gezeigt, dass es über eine verstärkte Transkription verschiedener Virulenzgene (tcpA, tcpC, tcpI, tagA, aldA und zusätzlich ctxAB; Lang, 1993, 25) zu einer vermehrten Virulenz führt, aber der genaue Aktivierungsmechanismus von ToxT ist bisher nicht bekannt. Es scheint ebenfalls unter der Kontrolle von ToxR zu stehen; Kaper u. Baldini, 1992, 76/77; Lang, 1993, 24/25; Feldmeier, 2003, 41. Lang, 1993, 27 vermutet noch weitere Regulationsgene, darunter ein fur-Gen, das eisenreguliert und andere Membranproteine kontrollieren soll.

⁴⁸¹ Heesemann, 2001, 332; Feldmeier, 2003, 41; Ramamurthy et al., 2003, 17; vgl. auch Kap. V.6.e.

6. Virulenz

6.a. Begriffswandel

Bereits zu Beginn der bakteriellen Ära trifft man auf den Begriff der Virulenz, der sich vom lateinischen Begriff „virus“ für Gift ableitet. Schon bei der Begriffsdefinition bestanden Unklarheiten, ob damit die Pathogenität oder die Infektiosität eines Erregers bezeichnet werden sollte. Wobei erstere die krankmachende Wirkung und letztere die Fähigkeit eines Erregers, sich in einem Wirtsorganismus anzusiedeln und zu vermehren beschreibt.⁴⁸² Auch gegenwärtig werden Pathogenität und Virulenz häufig synonym gebraucht.⁴⁸³

Sehr bald nach der Entdeckung der Kommabazillen wurde die unterschiedlich letale Wirkung der verschiedenen *V. cholerae* Stämme im Tierversuch in Zusammenhang mit einer unterschiedlich ausgeprägten Virulenz bei den verschiedenen Vibrionenstämmen gebracht.⁴⁸⁴ Diese Virulenz konnte sich bei ein und demselben Vibrionenstamm im Laufe der Zeit unter entsprechenden Begebenheiten verändern.⁴⁸⁵ Die Faktoren, welche die Virulenz der Choleravibrionen beeinflussten, wurden dabei recht unterschiedlich bewertet.⁴⁸⁶ Ob die Virulenz mit dem toxischen Vermögen gleichgesetzt werden konnte, war Bestand wissenschaftlicher Diskussion. Koch selbst hat sich zur Virulenz bei den Choleravibrionen nicht geäußert. Es ist jedoch eine bekannte Tatsache, dass er von der Vorstellung einer veränderlichen Virulenz bei bestimmten Bakterien abgeneigt war, weil er hier eine zu nahe Verwandtschaft zu der lokalistischen bzw. polymorphistischen Lehre sah. Kochs Vorstellungen waren von einer Stabilität der bakteriellen Spezies geprägt und die Entstehung einer Infektion nicht abhängig von der Virulenz eines Erregers, sondern mit dem Nachweis eines pathogenen Erregers letztlich erwiesen.⁴⁸⁷

Es war im wesentlichen die vom Kochschüler R. Pfeiffer geprägte Sicht, welche bis weit über die Mitte des 20. Jahrhunderts das Verständnis von der Virulenz beherrschte: Sie hatte sich in den von Pfeiffer unternommenen Tierversuchen bestätigt, die keinen Zusammenhang zwischen hoher Virulenz und schweren klinischen Cholerasymptomen beim Menschen gezeigt hatten,⁴⁸⁸ obwohl man eine vermehrte Invasivität virulenter Stämme im Tier festgestellt hatte.⁴⁸⁹ Dabei maß Pfeiffer die Virulenz der Vibrionen anhand ihrer Fähigkeit, sich im Peritoneum des Meerschweinchens zu vermehren.⁴⁹⁰ Dieser sogenannte Pfeiffersche Versuch galt allgemein als Nachweismethode für die Virulenz eines Erregers und wurde darüber hinaus auch dazu verwendet, die Virulenz eines Stammes zu erhöhen, da man davon

⁴⁸² Lehmann u. Neumann, 1912, 102/103; Doerr, 1931, 52/53; Gundel u. Schürmann, 1939, 58; Wurm u. Walter, 1955, 14

⁴⁸³ Kayser et al., 1998, 8

⁴⁸⁴ Lehmann u. Neumann, 1896, 328; Romberg, 1901, 97 u. nachfolgende Aufl. 1911, 1915 und 1925; Rumpf, 1903, 96; Krause, 1911, 316; Zabolotny et al., 1913, (116) 24; Sticker, 1912, 261-263; Pollitzer, 1959, 417

⁴⁸⁵ „Alle Eigenschaften des Choleravibriosis mit Ausnahme der antigenen und Antikörper-Reaktionen haben sich, wie namentlich durch die Untersuchung der El - Tor - Vibrionen bewiesen wird, als variabel und durch Anpassung bis zu einem gewissen Grade veränderlich herausgestellt bzw. großen quantitativen Schwankungen unterworfen gezeigt. Das gilt, wie man sich jeden Tag überzeugen kann, (...) von der Tierpathogenität und, wie die Befunde der El - Tor - Vibrionen gezeigt haben, auch von der Menschenpathogenität. Alle variablen und durch Anpassung veränderlichen Eigenschaften der Mikroorganismen sind aber auch der Mutation mehr oder weniger zugänglich.“ Kolle u. Prigge, 1928, 58.

⁴⁸⁶ Zabolotny et al., 1913, (116) 24; Kolle u. Prigge, 1928, 43; Pollitzer, 1959, 211-217

⁴⁸⁷ Briese, 2003, 368; Gradmann, 2005, 91-98 und 127-129

⁴⁸⁸ Sticker, 1912, 263; Pollitzer, 1959, 216

⁴⁸⁹ Lehmann u. Neumann, 1896, 327 und 1907, 478

⁴⁹⁰ Lehmann u. Neumann, 1896, 325/326; 1907, 477; 1912, 520 und 1927, 535; Kolle u. Hetsch, 1919, 289 und 1929, 204; Hetsch, 1928, 135/136

ausging, dass man durch eine (parenterale) Tierpassage die letale Vibriose⁴⁹¹ beim Tierversuch verringern könnte.⁴⁹² Noch Ende der 1960er Jahre bediente sich man zur Bestimmung der Virulenz einer Methode, welche die letale Wirkung von Cholera vibriose auf ein Versuchstier untersuchte.⁴⁹³ Diese Form des Virulenznachweises erinnert an die alte systemische Methode nach Pfeiffer, und wirkt - zu einer Zeit, in der man von einer lokalen enterotoxischen Wirkung des Cholera-toxins ausging - eher anachronistisch. Doch selbst die gegenwärtige Lehrbuchliteratur erwähnt eine ähnliche Methodik.⁴⁹⁴

Ganz im Gegensatz zur herrschenden Auffassung muss folgender Abschnitt aus einem Lehrbuch des frühen 20. Jahrhunderts verstanden werden, denn hier wurde die jeweilige Krankheitsausprägung als ein Resultat der Giftigkeit der Kommabazillen und der individuellen Disposition des Patienten gesehen:

„Der Körper verfügt nun, wie wir sehen werden, über eine sehr verschieden entwickelte Widerstandsfähigkeit gegen bakterielle Vergiftungen. Ihr Erfolg hängt daher nicht nur von der Stärke des eingeführten Giftes, sondern auch von der Beschaffenheit des vergifteten Organismus ab. Wir messen also die Giftigkeit bestimmter Bakterien nur in relativer Weise und bezeichnen die so geschätzte Energie der Giftwirkung als die Virulenz der betreffenden Bakterien. Wir sprechen bei raschen Unterliegen des vorher gesunden Körpers von hoher Virulenz der Bakterien und von schwacher Virulenz bei günstigerem Verlaufe. (...)

Die Virulenz eines Mikroorganismus wird durch außerordentlich verschiedene, hier nicht im Einzelnen zu erörternde Einflüsse bestimmt. Bei den vielfach verschlungenen Pfaden, auf denen die Infektionskrankheiten unter natürlichen Verhältnissen sich ausbreiten, ist es fast immer unmöglich, im einzelnen Falle die Ursachen einer hohen oder niederen Virulenz mit Sicherheit zu erkennen. Ja, es ist sogar durch bloße Untersuchung der Bakterien nicht festzustellen, ob sie für den Menschen, der sie beherbergt hat, pathogen waren oder nicht, da die Prüfung am Tier hier im Stich läßt. Die Bakterien zeigen nämlich für verschiedene Tierarten äußerst verschiedene Virulenz.“⁴⁹⁵

Der Autor schien unter dem Einfluss eines pathologischen Konzepts zu stehen, welches die Abwehrlage des Wirts als ebenso bedeutsam wie die Pathogenität des Erregers für die Krankheitsgenese beurteilte. Die Disposition des Individuums stand für die Vertreter dieser Lehre,⁴⁹⁶ die auch als Konstitutionspathologie bezeichnet wurde, im Mittelpunkt ihrer Betrachtungen über die Pathogenese der Krankheiten. Die frühen Bakteriologen hatten dieser

⁴⁹¹ Unter der letalen Vibriose verstand man die Dosis, die nach einer parenteraler Gabe zum Tode des Versuchstieres führte.

⁴⁹² Lehmann u. Neumann, 1896, 328; 1907, 479/480; 1912, 102-105, 523 und 1927, 536; Kolle u. Hetsch, 1919, 289 und 1929, 204; Kolle u. Prigge, 1928, 43; Lucke, 1936, 184; Gundel u. Schürmann, 1939, 58; Pollitzer, 1959, 211-217. Die Anhänger einer mehr lokalistisch geprägten Auffassung gingen dagegen davon aus, dass nur eine Bodenpassage zu einer vermehrten Virulenz führen könnte, die der Vibrio zuvor beim Durchtritt durch den menschlichen Darm verloren hätte; Sticker, 1912, 262.

Gegenwärtig geht man davon aus, dass die Virulenz eines Bakterienklons genetisch bedingt ist und daher durch Tierpassagen oder in bestimmten Nährmedien eine Steigerung der Virulenz möglich ist, da es auf diese Weise zu einer Selektion von virulenteren Mutanten kommen kann; Hahn et al., 2005c, 20.

⁴⁹³ Günther, 1969, 812

⁴⁹⁴ sogenannte LD₅₀, also letale Dosis 50, welche die Dosis an Mikroorganismen bezeichnet, bei der 50 % der infizierten Versuchstiere sterben; Hahn et al., 2005c, 20.

⁴⁹⁵ Romberg, 1901, 6/7; ein weiterer früher Vertreter ist Eulenburg, 1896, 531

⁴⁹⁶ Zum Begründer der modernen Konstitutionspathologie wurde der Kliniker Friedrich Martius (gestorb. 1923), der 1898 einen Vortrag vor der Düsseldorfer Naturforscherversammlung über Krankheitsursachen und Krankheitslage hielt. Seinen Anschauungen sehr nahe stand neben anderen auch der Bakteriologe Ferdinand Hueppe (1852-1938), ein Schüler Kochs. Er glaubte, dass neben dem Vorhandensein eines pathogenen Keims (Qualität) auch die Anzahl der Keime (Quantität) und weitere individuelle Faktoren des Wirtes eine Rolle bei der Pathogenese spielten; Diepgen, 1926, 318-325; Briese, 2003, 329.

Lehre kaum Beachtung geschenkt.⁴⁹⁷ Im Laufe des 20. Jahrhunderts aber wandelte sich die Auffassung zunehmend zu Gunsten der konstitutionspathologischen Lehre: Bedeutender als der Nachweis der Pathogenität oder eben Virulenz eines Erregers schien nun die individuelle Disposition für die unterschiedlichen Krankheitsausprägungen bei der Cholera zu sein.⁴⁹⁸ Eine vermehrte Disposition für die Cholera wurde dabei vor allem auf eine herabgesetzte „Resistenz des Darmepithels“⁴⁹⁹ zurückgeführt,⁵⁰⁰ was zunächst mit dem Glauben an ein oberflächlich zerstörtes Darmepithel gut vereinbar war, oder, anders ausgedrückt, auf das „Fehlen oder Vorhandensein von Gelegenheitsursachen, die auf die Funktion des Epithels störend einwirken.“⁵⁰¹

Seit den 1960er Jahren wurde vermehrt den sozioökonomischen Faktoren Beachtung geschenkt, die eine Infektion begünstigten.⁵⁰² Die Untersuchungen Duttas und Ozas um die Bedeutung der gastrointestinalen Enzyme bei der Choleraabwehr⁵⁰³ und neuere epidemiologische Erkenntnisse⁵⁰⁴ scheinen zu dieser noch gültigen Auffassung beigetragen zu haben. Darüber hinaus wird gegenwärtig diskutiert, ob die alte Unterscheidung zwischen pathogenen Krankheitserregern und apathogener Standortflora überhaupt noch zulässig ist, weil sich im Laufe der Zeit herausgestellt hat, wie wichtig die Disposition des Wirtes für die Ausbildung einer Infektionskrankheit ist.⁵⁰⁵ Im Zuge des sich ab den 1960er Jahren herausbildenden funktionellen Verständnisses von der Cholerapathogenese wurde auch der Begriff der Virulenz neu aufgefasst: Nicht mehr die unter in vitro Bedingungen getestete Invasivität bzw. das letale Vermögen der Erreger im Labor war von Bedeutung, sondern die Interaktion zwischen Wirt und Bakterium, somit das Vermögen der Vibrien, den Darm zu

⁴⁹⁷ Ersichtlich schon an den Koch-Henle-Postulaten, vgl. auch Diepgen, 1926, 312-318.

⁴⁹⁸ Vgl. Wurm u. Walter, 1955, 13-19 zur Pathogenität der Krankheitserreger und der Entstehung der Infektionskrankheiten im Sinne eines konstitutionspathologischen Konzeptes.

⁴⁹⁹ Kolle u. Hetsch, 1919, 291; diese Form der Resistenz ist von der erworbenen Immunität zu unterscheiden; Hetsch, 1928, 136ff; Wurm u. Walter, 1955, 18/19.

⁵⁰⁰ Rumpf, 1903, 95; Jochmann, 1911, 69; Strümpell, 1914, 113; Friedberger, 1919, 505; Doerr u. Elias, 1925, 541 und 1934, 787; Kolle u. Prigge, 1928, 43/44; Kolle u. Hetsch, 1929, 205; Staehelin, 1931, 259, 1936, 285 und 1939; Seyfarth, 1934, 133; Höring, 1949, 256; Wurm u. Walter, 1955, 18/19

⁵⁰¹ Kolle u. Hetsch, 1919, 291; vgl. auch Strümpell, 1914, 113; Kolle u. Hetsch, 1929, 205; Seyfarth, 1934, 133; Wurm u. Walter, 1955, 19.

Inwiefern folgende Aussage eines Lehrbuchautors von 1931 beurteilt werden kann, ergibt sich leider nicht aus dem Zusammenhang: „Fälle, in denen die Krankheit erst 1-3 Wochen nach der Infektionsgelegenheit auftritt, sind dadurch zu erklären, daß die Bacillen zuerst als harmlose Parasiten im Darmkanal verweilen und dann infolge einer Veränderung der Körperbeschaffenheit des Wirtes virulent werden.“ Staehelin, 1931, 259. Ob hier etwas umständlich eine wechselnde Disposition des Wirtes beschrieben wurde, oder ob der Autor einer mehr polymorphistischen Pathogenesevorstellung anhing, ähnlich den schon früher erwähnten Ansichten von Friedberger, bleibt spekulativ, denn der Autor äußerte sich nicht weiter zu der Pathogenese. Der Begriff des Polymorphismus ist hier folgendermaßen zu verstehen: Um eine gewisse Virulenz zu erlangen und auf diese Weise erst eine Choleraintoxikation zu bewirken, müssen die Vibrien eine Veränderung im Wirtsorganismus erfahren. Friedberger glaubte, dass die Endotoxine erst „unter Einwirkung der Körpersäfte“ ihre Toxizität erlangen würden; Friedberger, 1919, 514.

⁵⁰² Knothe, 1965, 305; Germer, 1968, 742; 1970, 76 und 1977, 62; Thofern, 1968, 330; Günther, 1969, 813; Wiesmann, 1971, 97, 1974, 108/109 und 1978, 164; Diesfeld, 1972, 466 und 1976, 636; Lippelt, 1973, E 203; Germer u. Hofmann, 1973, 161; Christie, 1987, 219; Black, 1992, 177; Hof u. Dörries, 2005, 402; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 273

⁵⁰³ Dutta u. Oza, 1963, 309; Günther, 1969, 813; Wiesmann, 1971, 97, 1974, 108 und 1978, 163

⁵⁰⁴ Epidemiologische Studien waren wieder vermehrt im Zuge der ersten Eltor – Pandemie seit 1961 unternommen worden; Felsenfeld, 1966, 161; Finkelstein, 1992, 160.

⁵⁰⁵ Das Aufkommen der Immunschwächekrankheit Aids und die zunehmende Anwendung therapeutisch notwendiger Immunsuppression führte zu einem vermehrten Auftreten opportunistischer Infektionen, womit Krankheiten durch definitionsgemäß apathogene Erreger bzw. durch die Standortflora bezeichnet werden. Vgl. hier auch Falkow, 2006, 699 - 702.

besiedeln, sich zu vermehren und ihr Toxin zu produzieren. In diesem Sinne sind die nun zunehmend in den Lehrbüchern beschriebenen Virulenzfaktoren zu verstehen.⁵⁰⁶

6.b Die Virulenzfaktoren

Unter Virulenzfaktoren sind die Eigenschaften eines Erregers zu verstehen, welche seine Ansiedlung und Vermehrung im Wirtsorganismus, damit seine Infektiösität, gewährleisten oder fördern. Neben dem Choleraenterotoxin, welches nach gegenwärtiger Auffassung als der wichtigste Virulenzfaktor gilt, spielen eine Reihe weiterer Faktoren eine Rolle, um eine erfolgreiche Infektion zu ermöglichen.⁵⁰⁷

Die Virulenz hängt somit maßgeblich von der Fähigkeit des eindringenden Erregers ab, den Wirtsorganismus zu besiedeln. Diese als Kolonisation bezeichnete Fähigkeit beinhaltet die erfolgreiche Passage durch den Wirtsorganismus, das Erreichen des Zielorgans und die spezifische Adhäsion⁵⁰⁸ oder Assoziation⁵⁰⁹ an das Gewebe. Erst eine erfolgreiche Anhaftung an die Darmschleimhaut verhindert eine schnelle Elimination durch Peristaltik und Mukusfluss im Darmlumen.⁵¹⁰ Doch selbst haftende Bakterien können noch den Halt verlieren und so aus dem Darm entfernt werden.⁵¹¹ Daher ist die sofortige Vermehrung der Bakterien eine weitere Voraussetzung für das bakterielle Überleben im Wirtsorganismus. Eine erfolgreiche Kolonisation ergibt sich somit aus einem empfindlichen Gleichgewicht zwischen Mukosaassoziation, Elimination und Multiplikation der Bakterien.⁵¹² Schon Mitte des 20. Jahrhunderts hatte man vermutet, dass die Choleraerregervibrionen mit der intestinalen Mukosa eine besondere Verbindung eingehen und dann in die Mukosa eindringen würden.⁵¹³ Durch entsprechende Untersuchungen seit Mitte der 1970er Jahre erkannte man dann, daß die Adhäsions- und Kolonisationsfaktoren ebenso bedeutsam für die Pathogenese wie das Choleraenterotoxin selbst waren, da sie eine erfolgreiche Abgabe des Toxins erst ermöglichten.⁵¹⁴ Diese veränderte Auffassung der Pathogenese zeigte sich auch zunehmend in den Lehrbüchern.⁵¹⁵

⁵⁰⁶ Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443; Christie, 1987, 206/207; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815; Heesemann, 2001, 333/334; Hof u. Dörries, 2005, 402; Hahn et al., 2005b, 21; Hahn et al., 2005c, 19; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274

⁵⁰⁷ Die Virulenzfaktoren werden daher auch als „Parameter der Virulenz“ bezeichnet; Hahn et al., 2005c, 19.

⁵⁰⁸ Die Adhäsion eines Bakteriums erfolgt über einen bestimmten Oberflächenrezeptor mit Hilfe eines Adhäsins. Adhäsine mit filamentösen Strukturen werden als Fimbrien (feine Ausläufer der Bakterienoberfläche mit regelmäßiger Form und sichtbarem Ursprung im Bakterium) oder Fibrillen bezeichnet. Daneben kennt man Pili, denen ebenfalls eine Bedeutung bei der Anhaftung an der Schleimhaut zukommt: Ein Pilus ist ein Filament, das darüber hinaus an dem Transfer von genetischer Information beteiligt ist. Dennoch wird er häufig synonym für Fimbrien verwendet, Freter, 1980, 156; Sack, 1992, 192/193; Rabbani u. Greenough, 1992, 210; Hahn et al., 2005b, 24.

⁵⁰⁹ Der Begriff der Assoziation mit der Mukosa wird verwendet, wenn der genaue Mechanismus zwischen Bakterium und Mukosa nicht bekannt ist; Freter, 1980, 159.

⁵¹⁰ Hahn et al., 2005b, 24

⁵¹¹ Die Assoziation an die Mukosa kann durch den Zellsatz, durch einen Adhäsionsverlust der Bakterien oder einen Rezeptorverlust der Epithelzelle im Laufe der Zellreifung und durch Modifikation der Wirtszelloberfläche durch proteolytische Enzyme, Sialidase und Rezeptorzerstörende Enzyme pathogener Bakterien verloren gehen; Freter, 1980, 159/160; Rabbani u. Greenough, 1992, 210-212.

⁵¹² Freter, 1980, 160; Craig, 1980, 22

⁵¹³ Freter, 1980, 155

⁵¹⁴ Freter, 1980, 155

⁵¹⁵ Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443; Christie, 1987, 206/207; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815; Hahn et al., 2005b, 24 - 26; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274

Die Annahme, dass Adhäsinen bei der Anhaftung der Choleravibrionen an der Darmmukosa eine besondere Rolle zukäme, war schon in den 1970er Jahren geäußert worden.⁵¹⁶ Sie beruhte auf Analogievorstellungen zu anderen enteropathogenen Bakterien.⁵¹⁷ Man vermutete mehrere Adhäsine, was sich schon früher in der Vielzahl von nachgewiesenen Hämagglutininen gezeigt hatte. Zusätzlich ging man von einer unspezifischen Interaktion aus, die vor der eigentlichen spezifischen Adhäsion stattfand und nicht über spezifische Rezeptorsysteme erfolgte, sondern durch Unterschiede in den Oberflächenstrukturen, darunter beispielsweise die hydrophobe Interaktion, bedingt war und der man eine mindestens gleiche Effizienz bei der Haftung zubilligte.⁵¹⁸ Der eigentliche Beweis für die Existenz von Adhäsinen beim *V. cholerae* konnte erst Ende der 1980er Jahre durch die Verwendung spezieller Kulturmedien erbracht werden.⁵¹⁹ Genetische Versuche dieser Jahre lieferten darüber hinaus weitere Hinweise: So hatte man ein Gen (*tcpA*) entdeckt, welches bei allen *V. cholerae* 01-Stämmen nachweisbar war und für einen Toxin - Coregulierten Pilus (TCP) kodierte, der für die Kolonisation von Bedeutung war.⁵²⁰ In den modernen Lehrbüchern gilt der TCP Pilus somit als ein nachgewiesener Kolonisationsfaktor.⁵²¹ Eine Vielzahl weiterer Pili⁵²² wurde im Laufe der Jahre beschrieben, aber man konnte ihnen bisher keine Bedeutung bei der Kolonisation zuordnen.⁵²³ Sie werden anhand serologischer Unterschiede in drei Kategorien A, B und C eingeteilt.⁵²⁴

Die eigenständige Beweglichkeit wird beim *Vibrio cholerae* durch eine polare Geißel – auch als Flagellum bezeichnet – gewährleistet. Die Motilität galt schon zu Anfang des 20. Jahrhunderts als ein wichtiger Virulenzfaktor.⁵²⁵ Auch gegenwärtig findet sich diese Auffassung in der Mehrzahl der Lehrbücher.⁵²⁶ In der wissenschaftlichen Literatur wird dem Flagellum dagegen keine große Bedeutung bei der Adhäsion an der Darmzelle zugestanden. Es scheint jedoch wichtig für das Überleben der Vibrionen in der Umwelt zu sein.⁵²⁷

Um eine zielgerichtete Bewegung der eindringenden Keime zu gewährleisten, ist die Fähigkeit zur Chemotaxis⁵²⁸ und die Aussendung chemotaktischer Reize durch das Zielorgan

⁵¹⁶ Schaal, 1978, 279

⁵¹⁷ Rabbani u. Greenough, 1992, 211

⁵¹⁸ Freter, 1980, 160; Sack, 1980, 54

⁵¹⁹ Sack, 1992, 192

⁵²⁰ In Freiwilligenstudien konnten Mutantenstämme, denen die Fähigkeit zur Pilusproduktion fehlte, weder den Darm kolonisieren, noch eine effektive Immunantwort hervorrufen: Harrington, D.A., Hall, R., Lososky, G. et al.: Toxin, toxin-coregulated pilus, and the *toxR* regulon are essential for *Vibrio cholerae* pathogenesis in humans. *J Exp. Med.* 168: 1487, 1988 zit. n. Sack, 1992, 193; vgl. auch Rabbani und Greenough, 1992, 211. Als ein weiterer Pilus gilt das core - encoded - pilin (Cep), welches ebenfalls die Fähigkeit der Vibrionen zur Kolonisation erhöhen könne, Lang, 1993, 15/16; Ramamurthy et al., 2003, 10/11.

⁵²¹ Kayser et al., 1998, 298; Heesemann, 2001, 333. Darüber hinaus soll TCP nach neueren Untersuchungen dem CTX - Bakteriophagen als Rezeptor dienen; Heesemann, 2001, 332.

⁵²² vgl. Lang, 1993, 14/15; Ramamurthy et al., 2003, 10/11

⁵²³ Sack, 1992, 193; Heesemann, 2001, 333

⁵²⁴ Beim klassischen Biovar *cholerae* kann man drei Fimbrientypen (A, B und C) und beim Biovar *eltor* zwei Fimbrientypen (B und C) serologisch differenzieren; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274.

⁵²⁵ Romberg, 1901, 96; Lehmann u. Neumann, 1912, 6/7; Pollitzer, 1959, 104/105

⁵²⁶ Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443; Hof u. Dörries, 2005, 402; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274. Im Tierexperiment zeigte es sich in den 1970er Jahren, dass bei Vorhandensein von Antikörpern gegen das Flagellum eine Erkrankung verhindert werden konnte. Ebenso erwiesen sich nicht - motile Choleravibrionen als weniger virulent; Freter, 1980, 156; Craig, 1980, 22; Sack, 1980, 54. Studien der 1980er Jahre dagegen konnten dies nicht bestätigen; Sack, 1992, 191; Rabbani u. Greenough, 1992, 211.

⁵²⁷ Sack, 1992, 191

⁵²⁸ Chemotaxis bezeichnet das Vermögen von Mikroorganismen, auf bestimmte chemische Reize mit einer gerichteten Bewegung zu reagieren.

notwendig. Beide Voraussetzungen konnten bei den Cholera-Vibrionen nachgewiesen werden.⁵²⁹

Das Vermögen der Vibrionen, den Dünndarmmucus zu durchdringen konnte schon in den 1930er Jahren nachgewiesen werden.⁵³⁰ Ein vibriioneneigenes Enzym, die Muzinase ermöglicht den Vibrionen dabei die Zerstörung des Mucus und das Erreichen der Enterozyten.⁵³¹ Als weiteres Enzym wird die Neuraminidase⁵³² in einigen Lehrbüchern ebenfalls zu den Virulenzfaktoren gezählt.⁵³³ Sie wurde 1947 entdeckt.⁵³⁴ und konnte nachweislich die Bindungskapazität des Choleraenterotoxins erhöhen.⁵³⁵ Eine Neuraminidaseaktivität wurde vor allem dem klassischen Biotyp zugeschrieben.⁵³⁶ Beim Biovar eltor machte man die geringere Neuraminidaseaktivität für die höhere Rate an asymptomatischen und leichten Krankheitsverläufen verantwortlich.⁵³⁷

Schon in den 1920er Jahren hatte man beobachtet, dass die Fähigkeit zur Bildung einer Kapsel von bestimmten Verhältnissen abhing oder bei atypischen Formen⁵³⁸ vorkam.⁵³⁹ Bekapselte Bakterien gelten in der Mikrobiologie als widerstandsfähiger gegenüber der Immunabwehr des Wirtsorganismus. Außerdem scheint die Kapsel eine Rolle bei der Adhäsion zu spielen.⁵⁴⁰ Gegenwärtig geht man bei den Non-O1-Vibrionen und dem cholera-pathogenen Vibrio O:139 Bengal von der Fähigkeit zur Kapselbildung aus.⁵⁴¹

Die äußere Membran⁵⁴² der Vibrionen enthält verschiedene Proteine,⁵⁴³ die starke antigene Eigenschaften haben.⁵⁴⁴ In Analogie zu anderen enteropathogenen Bakterien ging man bei der Cholera ebenfalls von einer pathogenetischen Bedeutung bei der Kolonisation durch die äußere Membran aus.⁵⁴⁵ Ende der 1990er Jahre konnte diese Annahme auch experimentell

⁵²⁹ Dies wird einerseits durch spezielle bakterielle Rezeptoren gewährleistet, andererseits durch chemotaktische Reize ausgehend vom Mucus und der Mukosaoberfläche; Craig, 1980, 22; Freter, 1980, 156; Sack, 1992, 191.

⁵³⁰ Freter, 1980, 157

⁵³¹ Sack, 1992, 191; Schaal, 1994, 443; Hof u. Dörries, 2005, 402; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274

⁵³² Eine synonyme Bezeichnung ist Sialidase; Holmgren et al., 1973, 213; Müller, 1973, 430.

⁵³³ Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443; Hof u. Dörries, 2005, 402

⁵³⁴ Burnet u. Stone, 1947 hatten bei der Neuraminidase eine Fähigkeit zur intestinalen Desquamation festgestellt und verwendeten daher den Begriff des „receptor-destroying enzyme“. Die Muzinase ist ein weiteres Enzym, welches diese Forschergruppe beschrieben hatte; Pollitzer, 1959, 138; Müller, 1973, 430. Vgl. auch Kaper u. Baldini, 1992, 82. Letzteren zufolge gilt die Neuraminidase als ein Teil des Muzinase - Komplexes.

⁵³⁵ Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443; Breithaupt, Lasch, Böttger, 1979, 1151; Kaper u. Baldini, 1992, 82. Die Neuraminidase katalysiert die Umwandlung von Gangliosiden höherer Ordnung in GM1-Ganglioside in der Dünndarmepithelzelle und erhöht auf diese Weise die Anzahl an spezifischen Rezeptoren für das CT; Heesemann, 2001, 333; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274.

⁵³⁶ Lang, 1993, 14

⁵³⁷ Weiss, 1998, 33

⁵³⁸ Damit sind besondere Kulturvarianten gemeint; Anm. d. Verf. Atypische Formen wurden schon im frühen 20. Jahrhundert erwähnt; Pollitzer, 1959, 103-108.

⁵³⁹ Pollitzer, 1959, 103/104

⁵⁴⁰ Mutantenformen, denen die Fähigkeit zur Kapselbildung fehlte, hatten eine geringere Adhäsions- und Kolonisationsfähigkeit gezeigt; Ramamurthy et al., 2003, 9/10. Nach Ansicht von Ramamurthy et al., 2003 stellt die Kapsel der Vibrionen jedoch keinen Phagozytoseschutz dar.

⁵⁴¹ Heesemann, 2001, 333; Ramamurthy et al., 2003, 9/10

⁵⁴² Die Äußere Membran, die gramnegative Bakterien charakterisiert, dient dem Bakterium als Schutz, andererseits gewährleistet sie die Kommunikation mit der Umwelt. Sie ist ständigen Veränderungen unterworfen, die das Überleben unter verschiedenen Umweltbedingungen erfordert: Insbesondere betrifft dies die Zusammensetzung der Proteine, die der Nährstoffaufnahme dienen; Lang, 1993, 28/29.

⁵⁴³ In der englischsprachigen Literatur werden die Proteine der Äußeren Membran als outer membrane proteins bezeichnet und häufig mit Omp abgekürzt; Lang, 1993, 28.

⁵⁴⁴ Sack, 1992, 192; Lang, 1993, 30

⁵⁴⁵ Lang, 1993, 28/29

bestätigt werden.⁵⁴⁶ Der Lipopolysaccharidkomplex⁵⁴⁷ als ein Bestandteil der äußeren Membran gilt als eindeutiger Virulenzfaktor, da er das spezifische Merkmal der pathogenen O1- und O139-Stämme darstellt und die spezifische antibakterielle Immunität⁵⁴⁸ vermittelt. Immunologische Studien haben dies bestätigt,⁵⁴⁹ obwohl der genaue Pathogenitätsmechanismus weiterhin Spekulation ist.

Trotz einer intensiven Forschung zu den hämolytischen Eigenschaften der Vibrionen ist die Bedeutung und Pathogenität der verschiedenen Hämolsine⁵⁵⁰ weiterhin unklar.⁵⁵¹ Die hämolytische Wirkung an Erythrozyten *in vitro* hatte sich nicht notwendigerweise auch *in vivo* gezeigt.⁵⁵² Gleiches gilt für die erstmals 1932 beschriebenen Hämagglutinine: Ihnen wurde anfangs keine besondere Bedeutung beigemessen, auch wenn zeitweise eine diagnostische Verwendung diskutiert wurde.⁵⁵³ Mit dem wachsenden Interesse an den Virulenzfaktoren wurde ihre Rolle wieder zum Bestandteil einer wissenschaftlichen Kontroverse.⁵⁵⁴ Gegenwärtig wird die Auffassung vertreten, dass Hämagglutinine in unterschiedlicher Art und Menge bei allen *V. cholerae* O1 und O139 vorhanden sind.⁵⁵⁵ Einige Hämagglutinine gelten als Kolonisationsfaktoren.⁵⁵⁶

⁵⁴⁶ Ramamurthy et al., 2003, 9

⁵⁴⁷ LPS, modernes Synonym für Endotoxin, Kayser et al., 1998, 147; Link u. Böhm, 2006, 691.

⁵⁴⁸ Die spezifische Antigenität wird durch das O-Antigen gewährleistet.

⁵⁴⁹ LPS - Antikörper gewährleisteten im Tierexperiment einen hohen Schutz. Man geht dabei von einer - direkten oder indirekten - Beeinträchtigung der Motilität und der adhäsiven Fähigkeiten der Bakterien durch antibakterielle Antikörper während der Kolonisation aus; Grady u. Keusch, 1971, 895/896; Freter, 1980, 160; Sack, 1992, 192; Ramamurthy et al., 2003, 11/12. Vgl. auch Günther, 1969, 812, welcher das Endotoxin oder O-Antigen als „Träger der Virulenz“ bezeichnet.

⁵⁵⁰ Die Hämolsine werden nach ihrem *in vitro* Verhalten unterschieden: Es gibt Hämolsine mit zytotoxischer und mit flüssigkeitsakkumulativer Wirkung; Weiss, 1998, 19; Heesemann, 2001, 334.

⁵⁵¹ Honda u. Finkelstein, 1979, 1023-1025; Heesemann, 2001, 334

⁵⁵² Honda u. Finkelstein, 1979, 1024; Finkelstein, 1980, 70; Holmgren, 1992, 206

⁵⁵³ Pollitzer, 1959, 279/280

⁵⁵⁴ In den 1980er Jahren glaubte man, dass die zell - assoziierten Hämagglutinine für eine vermehrte Virulenz nicht erforderlich waren; Sack, 1992, 192. In elektronenmikroskopischen Studien hatte das Fehlen von hämagglutinierenden Eigenschaften keinen Nachteil bei der Adhäsion und Kolonisation gezeigt; Rabbani u. Greenough, 1992, 211. Für ein 1984 beschriebenes lösliches Hämagglutinin - auch als „cholera lectin“ oder „Haemagglutinin (HA) /Protease (P)“ bezeichnet - mit proteolytischen Fähigkeiten für Muzin, Fibronectin und die A-Untereinheit des Enterotoxins ließ sich ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang zur Virulenz aufzeigen; Keusch u. Deresciewicz, 1995, 815; Rabbani u. Greenough, 1992, 212; Sack, 1992, 192. Spätere Autoren wiesen diesem Hämagglutinin allerdings eine Bedeutung bei der Kolonisation zu: Durch seine proteolytischen Eigenschaften könne es die Loslösung des Erregers und damit die erneute Anhaftung an weiter distal gelegenen Darmepithel ermöglichen; Lang, 1993, 15; Keusch u. Deresciewicz, 1995, 815. Dieses Hämagglutinin wurde auch bei non-O1-Stämmen und dem O139-Stämmen nachgewiesen; Ramamurthy et al., 2003, 8. Darüber hinaus wurde ein sogenanntes „slime agglutinin“ in Zusammenhang mit der Adhäsion gebracht; Sack, 1992, 192.

⁵⁵⁵ Man unterscheidet eine lösliche (sezernierte) und eine zell - assoziierte Form; Sack, 1992, 192; Ramamurthy et al., 2003, 8/9.

⁵⁵⁶ Dazu gehört ein Mannose - Fucose - resistentes Hämagglutinin (MFRHA), welches bei beiden Biotypen vorhanden ist, ein zellgebundenes Mannose - sensitives Hämagglutinin (MSHA) des Eltor - *Vibrio*, dem man eine Pilus - Struktur zuordnen konnte und welches auch der Unterscheidung der Biovare dient und ein Fucose-sensitives Hämagglutinin (FSHA) des klassischen *Vibriosis*; Lang, 1993, 14/15; vgl. auch Ramamurthy et al., 2003, 8/9: Hier wird MSHA auch bei dem klassischen Biotyp vermutet. Ein MSHA wurde auch für den Serotypen O139 Bengal nachgewiesen, es scheint adhäsive Fähigkeiten zu besitzen.

6.c Weitere Enterotoxine

Die Entwicklung gentechnisch veränderter Impfstoffe lieferte auch neue Erkenntnisse über die Virulenzeigenschaften der Choleraeribrien: Die selektive Entfernung bestimmter Gensequenzen⁵⁵⁷ mit Informationen zu den Virulenzfaktoren erlaubte eine Art der Untersuchung, die weniger durch Störfaktoren beeinträchtigt wurde. Die Studie von Kaper et al., 1984 mit dem *V. cholerae* 01 Mutantenstamm JBK 70, der eine Deletion für die A und B Untereinheit des Choleraeritoxins aufwies, ließ Spekulationen zu weiteren sekretionsrelevanten Toxinen bei der Cholera aufkommen.⁵⁵⁸ Seitdem wurde eine Vielzahl zusätzlicher Toxine beschrieben.⁵⁵⁹ 1991 folgte mit dem Zonula occludens Toxin (Zot) ein weiteres mögliches Enterotoxin: Zot hatte *in vitro* durch eine morphologische Veränderung⁵⁶⁰ der intestinalen Schlussleisten (Tight Junctions) die Permeabilität der Dünndarmschleimhaut erhöht und so zu einem Wasser- und Elektrolytfluss in das Darmlumen geführt.⁵⁶¹ Zot wird als einziges zusätzliches Toxin in der gängigen Lehrbuchliteratur erwähnt.⁵⁶² Das akzessorische Cholera - Enterotoxin (Ace) war eine weitere Substanz, die in den 1990er Jahren im Zusammenhang mit zusätzlichen Choleraeritoxinen gebracht wurde, weil sie *in vitro* an der Darmschlinge zu einer Flüssigkeitssekretion geführt hatte.⁵⁶³ Weitere Toxine wurden in den 1990er Jahren vermutet, nachdem sich in klinischen Studien mit Mutantenstämmen, die Deletionen für das *ctx*-Operon, das *zot* - Gen und das *ace* - Gen aufgewiesen, bei den Probanden immer noch eine milde Diarrhoe gezeigt hatte. Allerdings schrieb man diesen zusätzlichen Toxinen höchstens eine untergeordnete Rolle bei der Pathogenese zu, da sie nie zu einem schweren Fall von Cholera geführt hatten.⁵⁶⁴

⁵⁵⁷ Deletion

⁵⁵⁸ Holmgren, 1992, 206

⁵⁵⁹ Honda u Finkelstein, 1979, 1020 erwähnen ein Hämolyisin des Biotypen eltor; ein Shiga - ähnliches Toxin wird in folgender Studie erwähnt: O'Brian AD, Chen MI, Holmes RK et al.: Environmental and human isolates of *Vibrio cholerae* and *Vibrio parahemolyticus* produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) - like cytotoxin. *Lancet* i: 77, 1984 zit. n. Holmgren, 1992, 206; ein lösliches Hämagglutinin bzw. eine Protease beschreibt diese Studie: Svennerholm A-M, Strömberg Jonson G, Holmgren J: *Vibrio cholerae* soluble hemagglutinin: purification and development of ELISA methods for antigen and antibody quantitations. *Infect. Immun* 41: 237, 1983 zit. n. Holmgren, 1992, 206. Weitere unspezifische Stoffwechselprodukte wurden im Zusammenhang mit zusätzlichen Choleraeritoxinen gebracht; Holmgren, 1992, 206; Heesemann, 2001, 334.

⁵⁶⁰ Nach neuerer Ansicht erhöht Zot über die Herabregulierung der intestinalen Tight Junctions die Permeabilität der Dünndarmmukosa; Schulzke, 2001, 813.

⁵⁶¹ Kaper u. Baldini, 1992, 82; Lang, 1993, 21; Schulzke, 2001, 813; Gulbins u. Lang, 2004, 45/46

⁵⁶² Schulzke, 2001, 813; Gulbins u. Lang, 2004, 45/46

⁵⁶³ Lang, 1993, 21; Weiss, 1998, 19

⁵⁶⁴ Holmgren, 1992, 206: „The nature and significance of a second toxin for the pathogenesis of cholera remains obscure.“

6.d Prädisposition

Nach gegenwärtiger Auffassung entscheidet vor allem die individuelle Abwehrlage des Wirtes über die Krankheitsentstehung. Mit der vermehrten Beschäftigung um die Virulenzfaktoren und damit die Bakterium - Wirt - Interaktion wurde das Interesse auf die lokale Darmimmunität gelenkt. Die Verhinderung der Mukosa - Anhaftung gilt seitdem als ein wichtiger, wenn nicht als der eigentliche Mechanismus lokaler antibakterieller Immunität.⁵⁶⁵ Daher scheint auch die lokale Immunantwort von größerer Bedeutung bei der Abwehr der Cholera zu sein als die systemische spezifische Immunität.

Die Magensäure stellt die wichtigste Infektionsbarriere für die Choleravibrionen dar.⁵⁶⁶ Die besondere Säureempfindlichkeit⁵⁶⁷ der Vibrionen und ihre Zerstörung durch die Magensäure⁵⁶⁸ hatte schon Koch feststellen können.⁵⁶⁹ Die schon länger vermutete Gefährdung von Personen mit verminderter Magensäure wurde in den 1970er Jahren durch verschiedene klinische Studien bewiesen.⁵⁷⁰ Der Wirt verfügt über eine Reihe weiterer unspezifischer Abwehrmechanismen, welche die Anheftung der Bakterien verhindern können: Dazu gehören im Gastrointestinaltrakt vor allem die Darmperistaltik, die Phagozytose,⁵⁷¹ die Mukussekretion und die proteolytischen Eigenschaften des Lysozyms und der Pankreasenzyme.⁵⁷²

Das Phänomen der mikrobiellen Konkurrenz von pathogenen Keimen gegenüber der Darmflora hatte schon Metchnikov erkannt.⁵⁷³ In den 1970er Jahren wurde es mit einem Wettkampf um Rezeptoren⁵⁷⁴ oder um Nährstoffsubstrate⁵⁷⁵ erklärt. Ebenso glaubte man, dass die physiologische Darmflora durch die Aufrechterhaltung eines bestimmten Milieus⁵⁷⁶ und durch die Produktion bakterizider kurzkettiger Fettsäuren eine Infektion verhindern könne.⁵⁷⁷

Neben der Hypochlorhydrie sind typische infektionsfördernde Faktoren, wie Immunsuppression⁵⁷⁸ und ein hohes oder sehr geringes Alter für die Krankheitsentstehung erwiesen.⁵⁷⁹ Eine vermehrte Prädisposition der Blutgruppe 0 für Cholera hatte sich in den

⁵⁶⁵ Freter, 1980, 155

⁵⁶⁶ Sack, 1992, 190: „Clearly the presence of gastric acid markedly influences the size of the vibrio inoculum necessary to produce infection. No other factors are known to be important in determining inoculum size...“; vgl. auch Grady u. Keusch, 1971, 891/892; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815; Kayser et al., 1998, 298.

⁵⁶⁷ bei pH < 5,5

⁵⁶⁸ Die physiologische Magensäure liegt bei circa pH 2.

⁵⁶⁹ Koch, 1884a, 503: „Bei den Culturversuchen stellte sich dann ferner heraus, dass die Nährsubstanzen, wenigstens die Nährgelatine und die Fleischbrühe, durchaus nicht sauer sein dürfen. Sobald die Nährgelatine auch nur eine Spur von saurer Reaction zeigt, ist das Wachstum der Kommabacillen schon ein sehr verkümmertes. Ist die Reaction deutlich sauer, dann hört die Entwicklung der Bacillen vollkommen auf.“; vgl. auch Koch, 1884a, 506 und 519.

⁵⁷⁰ Bei Hypochlorhydrie ist die Infektionsdosis wesentlich geringer; Rabbani u. Greenough, 1992, 210; Black, 1992, 177; Sack, 1992, 190.

⁵⁷¹ Die Phagozytose wird von polymorphkernigen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Makrophagen gewährleistet; Kayser et al., 1998, 21/22. Sie erfolgt darüber hinaus auch durch die Mukosazellen; Grady u. Keusch, 1971, 895/896.

⁵⁷² Grady u. Keusch, 1971, 895/896; Rabbani u. Greenough, 1992, 211

⁵⁷³ Friedberger, 1919, 505/506; Pollitzer, 1959, 405

⁵⁷⁴ Rabbani u. Greenough, 1992, 212

⁵⁷⁵ Grady u. Keusch, 1971, 896/897

⁵⁷⁶ Dieses Milieu ist durch einen niedrigen pH und ein niedriges “oxidation-reduction potential” Eh gekennzeichnet; Grady u. Keusch, 1971, 896/897.

⁵⁷⁷ Grady u. Keusch, 1971, 896/897

⁵⁷⁸ Die Unterernährung als Ursache einer Immunsuppression hat hier besondere Bedeutung, vgl. auch Guerrant et al., 2003, 2.

⁵⁷⁹ Hof u. Dörries, 2005, 402

1970er Jahren herausgestellt.⁵⁸⁰ Neuerdings wird auch eine gleichzeitig bestehende *Helicobacter pylori*-Infektion diskutiert.⁵⁸¹

6.e Non - O1 - Vibrionen

Bis 1960 ging man von nur einer einzigen pathogenen Bakterienart unter den Vibrionen aus, dem klassischen *Vibrio cholerae*. Den 1905 von Gotschlich entdeckten *Vibrio eltor* hatte man zunächst für einen apathogenen choleraähnlichen *Vibrio* gehalten.⁵⁸² 1937 verursachte dieser *Vibrio eltor* jedoch eine Epidemie in Celebes⁵⁸³ und seit 1961 die Siebte Choleraepidemie, worauf die Wissenschaftler gezwungen waren, ihre bisherige Taxonomie zu revidieren: Von nun an galt der *Vibrio eltor*⁵⁸⁴ neben dem klassischen Choleraerreger als ein weiterer pathogener Biotyp.⁵⁸⁵

In den 1970er Jahre stellte man erstmals eine erstaunliche Ähnlichkeit mit den Non-O1-Vibrionen⁵⁸⁶ fest: Man hatte bei diesen als apathogen aufgefassten Vibrionenstämmen einerseits ein dem Choleraenterotoxin sehr ähnlichen Toxin entdeckt⁵⁸⁷ und darüber hinaus weitere Virulenzfaktoren festgestellt.⁵⁸⁸ Nichtsdestotrotz wurde die Virulenz der Non - O1 - Vibrionen als geringer eingeschätzt,⁵⁸⁹ so dass diese definitionsgemäß als nicht – choleraopathogen galten.⁵⁹⁰

1992 musste die Taxonomie erneut revidiert werden: In Indien und Bangladesh hatte man erstmals einen neuen Serotypen O139 - Bengal isolieren können, der ebenfalls das klassische Krankheitsbild der Cholera auslöste und dieselben Virulenzeigenschaften wie der O1 *Vibrio cholerae* aufwies.⁵⁹¹ Darüber hinaus zeigte O139 wie andere non – O1 Serovare die Fähigkeit zur Bildung einer Polysaccharidkapsel.⁵⁹² Der Serotyp O139 führte 1993 zu vereinzelt Choleraepidemien in einigen Ländern Asiens und konnte zeitweise den dort vorherrschenden *V. cholerae* O1, Biotyp *eltor* verdrängen.⁵⁹³ Ein Schutz vor einer O139 - Infektion durch eine zuvorige O1 - Infektion bestand nicht, was eine schnelle Verbreitung des neuen Serotyps noch förderte.⁵⁹⁴ Die Ursachen seiner Entstehung sind bislang wissenschaftliche Spekulation.⁵⁹⁵

⁵⁸⁰ Chaudhuri u. De, 1977, 404

⁵⁸¹ León – Barúa et al., 2005, 3 u. 8/9

⁵⁸² Guttman, 1923, 1285

⁵⁸³ Celebes ist die alte portugiesische Bezeichnung für die indonesische Insel Sulawesi.

⁵⁸⁴ die heute gültige Bezeichnung lautet *V.cholerae* Biovar/Biotyp *eltor*

⁵⁸⁵ Sakazaki, 1992, 37; Heesemann, 2001, 333

⁵⁸⁶ Unter Non O1 - Vibrionen werden alle Vibrionenserovare der Spezies *Vibrio cholerae* zusammengefasst, die nicht dem Serovar O1 angehören. Daher werden sie auch häufig als nicht-agglutinierbare Cholerae-Vibrionen bezeichnet, da sie sich durch die fehlende O1- Agglutinierbarkeit auszeichnen. In der englischsprachigen Literatur werden sie mit non agglutinating vibrios (NAG) bezeichnet. Zu den Non - O1 - Vibrionen werden gegenwärtig 10 menschenpathogene Spezies gerechnet, die neben gastrointestinalen Erkrankungen auch Infektionen der Weichteilgewebe verursachen können; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 816-818.

⁵⁸⁷ „Some non-O1 *V. cholerae* isolates produce an enterotoxin indistinguishable from cholera toxin...“ Colwell u. Spira, 1992, 108; Müller, 1973, 430; Sahami, 1975, 3; Schaal, 1978, 279, 1984, 333 und 1994, 440; Steinrück, 1978; Finkelstein, 1992, 174/175; Sanyal, 1992, 62.

⁵⁸⁸ Müller, 1973, 432; Kay et al., 1984, 218; Sanyal, 1992, 63-65

⁵⁸⁹ Müller, 1973, 432; Schaal, 1978, 279 und 1984, 333

⁵⁹⁰ Nicht - choleraopathogene Vibrionen können definitionsgemäß keine Choleraepidemie hervorrufen, auch wenn die Klinik manchmal durchaus einer Cholera ähnlich ist; Sahami, 1975, 3; Steinrück, 1978; Ibrahim, 1984, 14/15; Sanyal, 1992, 61.

⁵⁹¹ Keusch u. Deresiewicz, 1995, 814; Heesemann, 2001, 333; Ramamurthy et al., 2003, 7/8; WHO, 2008b, 1

⁵⁹² Heesemann, 2001, 333

⁵⁹³ Ramamurthy et al., 2003, 2; 1996 kam es zu einer erneuten O139-Epidemie in Indien und Bangladesh; Basu, 2000; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274.

⁵⁹⁴ Ramamurthy et al., 2003, 8

Die pathogene Bedeutung des Serotypen O139 Bengal findet in den modernen Lehrbüchern Erwähnung.⁵⁹⁶ Mittlerweile ist bekannt, dass auch andere non – O1 Vibrio cholerae Serovare und der Vibrio mimicus die genetische Information für das Choleraenterotoxin aufweisen, auch wenn sie nicht die Virulenz der cholera pathogenen Vibrienserovare haben.⁵⁹⁷

⁵⁹⁵ Man vermutete zuerst eine Mutation des Serotyps O1 eltor; Weiss, 1998, 10; Heesemann, 2001, 333; Ramamurthy et al., 2003, 6/7. Die Möglichkeit zur Mutation in pathogene Choleravibrionen hatte schon Gutzeit, 1944, 414 vermutet: „Möglicherweise hängen diese unaufgeklärten Tatsachen (bzgl. der Choleraepidemiologie, Anm. d. Verf.) irgendwie mit der Existenz von Pseudocholera vibrionen und deren Mutationsmöglichkeit zusammen.“ Unter Pseudocholera vibrionen verstand man zu dieser Zeit am ehesten die Eltor - Vibrionen; Friedberger, 1919, 513.

Eine andere Hypothese ging davon aus, daß sich der Serotyp O139 aus einem non - O1- Stamm entwickelt hatte, der die virulenten Eigenschaften über einen horizontalen Gentransfer erhalten hatte; Ramamurthy et al., 2003, 6/7. Die gegenwärtige Theorie erklärt die Entstehung des neuen Serotypen folgendermaßen: Der Serotyp O139 habe sich zuerst aus einem anderen Serotypen O22 entwickelt, der dann die genetische Information für die O – Antigen - Synthese in den Serotyp O1 el tor übertragen habe. Die Beteiligung von Bakteriophagen bei diesen Gentransfer wird vermutet; Ramamurthy et al., 2003, 6/7.

⁵⁹⁶ Keusch u. Deresiewicz, 1995, 814; Kayser et al., 1998, 295; Heesemann, 2001, 333; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274

⁵⁹⁷ Heesemann, 2001, 333

7. Ausblick

In Hinblick auf eine äußerst erfolgreiche Therapiemöglichkeit und ein für eine bakterielle Erkrankung einzigartiges Wissen,⁵⁹⁸ sollte eine globale Bedrohung durch die Cholera nicht mehr gegeben sein. Leider ist die epidemiologische Realität mit einer seit Jahren beobachteten Zunahme an von der Cholera betroffenen Ländern eine vollkommen andere. So entstanden seit den 1970 Jahren erstmals neue Endemiegebiete außerhalb des indischen Subkontinents in Afrika und Mittel- und Südamerika⁵⁹⁹ und seit den 1990er Jahren zeigte sich ein beträchtlicher Anstieg der globalen Krankheitsinzidenz.⁶⁰⁰ In Lateinamerika trat die Cholera 1991 nach einem Jahrhundert völliger Abwesenheit wieder epidemisch auf und in Ostafrika hatten 1994 und 1997 zwei verheerende Epidemien gewütet.⁶⁰¹ 2007 wurden in 53 Ländern Choleraerkrankungen gemeldet, wobei sich ein Anstieg in den durchschnittlichen Fallzahlen im Vergleich zu den Vorjahren zeigte. Der Großteil der Todesfälle ereignete sich in Afrika, hier lag die durchschnittliche Letalität bei 2,4 %.⁶⁰² Dabei schätzt die WHO, dass die gemeldeten Zahlen nur einen Bruchteil der eigentlichen Choleraerkrankungen ausmachen.⁶⁰³ Die jüngste Epidemie brach im August 2008 im südlichen Afrika, in Zimbabwe, aus und forderte bisher schon über 4000 Todesfälle bei nahezu 100 000 Erkrankungen.⁶⁰⁴

Das Auftreten des neuen Serotypen O139 Bengal auf dem indischen Subkontinent 1992 schürte die Angst vor einer neuen, achten Pandemie, welche sich erfreulicherweise trotz einzelner epidemischer Ausbrüche auf dem indischen Subkontinent bisher nicht bewahrheitete.⁶⁰⁵ Die Entstehung des neuen pathogenen Serotyps O139 und retrospektiv des Biotyps eltor lässt jedoch die enorme genetische Kapazität und damit das Risiko für weitere Epidemien durch neue Varianten oder Serotypen erahnen.⁶⁰⁶

7.1. Zukünftige Forschung

Obwohl die Cholera als die besterforschte bakterielle Infektionskrankheit gilt,⁶⁰⁷ gibt es weiterhin eine Reihe ungelöster Probleme.⁶⁰⁸ Diese betreffen die Epidemiologie mit der Frage nach einem natürlichem Reservoir und den Ursachen der Entstehung neuer pathogener Serotypen, die vollständige Aufklärung der Bakterien - Mukosa - Interaktion und der Vorgänge der lokalen Darmimmunität, ein tieferes Verständnis für die intrazelluläre Wirkweise des Choleraenterotoxins und die nicht gänzlich geklärte Bedeutung zusätzlicher Virulenzfaktoren und Enterotoxine. Die Etablierung eines (Tier)Modells, das zur Lösung dieser Fragen besser beitragen kann als die etablierten, ist wünschenswert.

⁵⁹⁸ Field, 1971, 1137; Finkelstein, 1992, 180; Sack, 1992, 189

⁵⁹⁹ Barua, 1992, 17-23; WHO 2000; Heesemann, 2001, 335/336; WHO 2003, 76/77

⁶⁰⁰ Die Inzidenz bezeichnet die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums.

⁶⁰¹ Ramamurthy et al., 2003, 2

⁶⁰² WHO, 2008a, 269 und 273. Der Anteil der Todesfälle der Erkrankungen wird mit der Letalität oder im Englischen mit der CFR (case fatality rate) angegeben. Unter adäquater Therapie ist bei der Cholera eine Letalität unter 1 % gegeben.

⁶⁰³ Schätzungsweise führte die Cholera 2007 zu 120 000 Todesopfern, die Erkrankten werden im Millionenbereich vermutet; WHO, 2009. Häufig bewirkt die Angst vor Quarantänemaßnahmen und Handelsbeschränkungen ein Unterlassen der Berichterstattung; WHO, 2008a, 272.

⁶⁰⁴ http://www.who.int/entity/hac/crises/zwe/sitreps/cholera_daily_updates/en 28.05.2009

⁶⁰⁵ WHO, 2008a, 276

⁶⁰⁶ Heesemann, 2001, 333; Ramamurthy et al., 2003, 17; WHO, 2008a, 273

⁶⁰⁷ WHO, 2003, 74

⁶⁰⁸ Finkelstein, 1992, 180: „It is undoubtedly disappointing to recognize that the enormous body of research has not (yet) resulted in a solution to the cholera problem.”

Um die globale Cholerainzidenz langfristig senken zu können, müssen effektive Impfstoffe entwickelt werden, die den Anforderungen in den unterentwickelten Endemiegebieten und in Katastrophensituationen genügen und gegen alle pathogenen Serotypen schützen.⁶⁰⁹ Die Entwicklung von Therapiealternativen,⁶¹⁰ die den Flüssigkeitsverlust so reduzieren, dass eine intravenöse Substitutionstherapie - die unter Epidemiebedingungen erschwert durchführbar ist - nicht mehr erforderlich ist, sollte weiterhin⁶¹¹ ein Ziel der Forschung darstellen.

Ein vollkommenes Verständnis der Choleraerregung ist wohl auch in Zukunft nicht zu erwarten, zumal der Choleraerregung als Paradebeispiel eines bakteriellen Krankheitserregers dem beständigen Druck unterliegt, sich den jeweils neuen Gegebenheiten anzupassen: „In microbiology we deal with changing organisms whose life, fate and activity depend on innumerable internal and external factors.“⁶¹²

⁶⁰⁹ zu den bisher entwickelten Impfstoffen vgl. Ramamurthy et al., 2003, 15; WHO, 2005; WHO, 2006, 3/4.

⁶¹⁰ Damit sind Therapiealternativen zu der konventionellen Substitutionstherapie gemeint. Ein sinnvolles Antibiotikaregime ist ebenfalls erforderlich, das der zunehmenden Resistenzentwicklung entgegenkommt; Ramamurthy et al., 2003, 3. Die Gabe von Antibiotika ist sinnvoll, weil sie eine verminderte Durchfallrate bewirken konnte; WHO, 2000.

⁶¹¹ vgl. die Forschung um derartige Substanzen in den 1970er Jahren; Rabbani et al., 1982, 1363.

⁶¹² Felsenfeld, 1966, 167; vgl. auch Ramamurthy et al., 2003, 6/7

VI. Diskussion

1. Die Entwicklung der Pathogenesetheorien im Spiegel der Lehrbücher

Die vorliegende Dissertation analysiert die Entwicklung der einzelnen Theorien zur Choleraerkrankung in der bakteriologischen Ära seit der Entdeckung des Choleraerregers 1883 anhand medizinischer und mikrobiologischer Lehrbücher. Eine derartige Fragestellung bietet eine vollkommen andere Möglichkeit medizinisch-wissenschaftlicher Forschung als bisher in der medizinhistorischen Praxis üblich, welche vergangene Theorien lediglich aus der Sicht gegenwärtiger Theorien betrachtete und beurteilte. Die wissenschaftliche Analyse der Lehrbücher eröffnet den Zugang zu der jeweils dominierenden Pathogenesevorstellung ihrer Zeit, denn es ist in der Hauptsache eine etablierte Theorie, die dort von einer wissenschaftlichen Mehrheit vertreten wird, ganz im Gegensatz zu einer wissenschaftlichen Publikation, wo in der Regel um eine neue Erkenntnis gerungen wird. Aus der Abfolge der Lehrbücher lässt sich die Entstehungsgeschichte der einzelnen Pathogenesetheorien wie auch ihre Irrwege ableiten. Auf diese Weise bietet sich uns ein wesentlich besseres Verständnis für die einzelnen Theorien.

Darüber hinaus werden in einigen Lehrbüchern nicht nur etablierte Pathogenesetheorien, sondern auch in wissenschaftlichen Kreisen schon wieder überholte Theorien dargestellt, meist mangels logisch eingängiger Alternativen: Beispielsweise fand sich die Endotoxine Theorie in den deutschen Lehrbüchern noch Ende der 1970er Jahre,⁶¹³ obwohl diese schon 1963 wissenschaftlich widerlegt worden war. Gleiches galt für die Vorstellung von einer gehemmten Natriumresorption: Die Inhibitorsubstanz von Phillips wurde noch 1969 in einem deutschen Lehrbuch⁶¹⁴ erwähnt, obwohl diese sich schon 1965 als pathogenetisch unbedeutend herausgestellt hatte.⁶¹⁵ Ein deutsches Lehrbuch beschrieb noch 1973 das histopathologische Bild einer „toxischen Zellschädigung“, obwohl eine mikroskopische Unversehrtheit des Choleradarms schon in den 1960er Jahren nachgewiesen war und dieses Lehrbuch gleichzeitig eine funktionelle Pathogenese einer vermehrten Chloridionensekretion vertrat.⁶¹⁶

Die in der vorliegenden Dissertation betrachteten Lehrbücher wurden in den ersten Jahrzehnten nach 1883 in der Mehrzahl der Fälle von Wissenschaftlern verfasst, die sich selbst mit der Choleraforschung beschäftigten hatten.⁶¹⁷ Entsprechend häufig finden sich ausführliche Darstellungen bestimmter Phänomene, welche die eigenen Pathogenesetheorien beweisen oder - im Sinne eines Wissenschaftsstreits - die gegnerischen Theorien widerlegen

⁶¹³ Wiesmann, 1978, 163

⁶¹⁴ Günther, 1969, 812

⁶¹⁵ Grady u. Keusch, 1971, 894

⁶¹⁶ Lippelt, 1973, E205

⁶¹⁷ Dies gilt insbesondere für das 1911 erschienene „Lehrbuch der Therapie Innerer Krankheiten“ von Paul Krause und Carl Garré, für das Kapitel „Cholera asiatica“ von Paul Krause im 1911 erschienenen „Handbuch der Inneren Medizin“ herausgegeben von L. Mohr und R. Staehelin, für den 1912 erschienenen Band „Die Cholera“ der „Abhandlungen aus der Seuchengeschichte und Seuchenlehre“ von Georg Sticker, für das Kapitel „Cholera asiatica“ von P. Krause und Th. Rumpf im 1914 erschienenen „Handbuch der Tropenkrankheiten“ herausgegeben von Carl Mense, für das 1916 erschienene Kapitel „Über Cholera“ von Oskar Stoerk in den „Beiträgen zur pathologischen Anatomie“ von Ziegler, für das 1919 erschienene „Lehrbuch der Mikrobiologie“ von Ernst Friedberger und Richard Pfeiffer, für das 1919 und 1929 erschienene Lehrbuch „Die Experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre“ von W. Kolle und H. Hetsch und für das 1928 erschienene „Handbuch der pathogenen Mikroorganismen“ von W. Kolle, R. Kraus und P. Uhlenhuth.

sollten.⁶¹⁸ Darüber hinaus werden eingehende Schilderungen von Experimenten am Tier oder Menschen anstatt einer pathogenetischen Erläuterung angeführt.⁶¹⁹ Es entsteht der Eindruck, dass es sich bei diesen älteren Lehrbüchern weit mehr um wissenschaftliche Publikationen handelt, die sich durch die Veröffentlichung neuer Erkenntnisse noch rechtfertigen mussten. Einen didaktischen Anspruch scheinen sie nicht gehabt zu haben.

Spätere Lehrbücher wurden dagegen meist von Klinikern geschrieben, also Personen mit Erfahrung in der medizinischen Praxis. Dieser Wandel war hauptsächlich durch die zunehmende Menge an medizinischer Information bedingt, die den Studenten und Ärzten vermittelt werden musste. Dementsprechend kürzer gestalteten sich die Lehrbücher ab den 1930er Jahren, die nur noch die wichtigsten und anerkannten Thesen erläuterten. Eine Auseinandersetzung mit Alternativ- oder Außenseiterhypothesen fand nur noch ausnahmsweise⁶²⁰ statt. Als weiterer Grund für die kürzeren Lehrbuchpassagen über die Cholerapathogenese muss auch ein schwindendes Interesse an der Cholera als einer bedrohlichen Seuche angesehen werden, denn die Cholera war seit 1925 nicht mehr epidemisch in Europa aufgetreten und hatte mit den Jahren den Wandel zu einer Tropenkrankheit vollzogen.

Mit der Entdeckung neuer Mikroorganismen begann eine zunehmende Aufgliederung der Mikrobiologie in Subdisziplinen.⁶²¹ Darüber hinaus entwickelten sich neue Fachgebiete: So hatte sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Immunologie als neues Fachgebiet, ab den 1970er Jahren die Molekularbiologie und Genetik etabliert, und gegenwärtig scheint sich gleiches auch für die Proteomik⁶²² abzuzeichnen. Im Zuge dieser Entwicklung beanspruchten die neuen Disziplinen nun die Zuständigkeit von Bereichen, die anfangs noch in das Gebiet der Pathogenese gefallen waren. Daher wurden die immer spezielleren Kenntnisse, welche die Zielgruppe eines mikrobiologischen oder medizinischen Lehrbuchs nur noch marginal interessieren konnte, nicht oder nur noch äußerst knapp dargestellt.⁶²³ Andererseits wurden Aspekte neu geschaffener Disziplinen, wie beispielsweise der Immunologie, zunehmend interessant für die Cholerapathogenese, weil sich allmählich herausstellte, dass der Ausprägungsgrad der Erkrankung in großem Maße von der Abwehrlage des Wirtes abhing. Diese Entwicklung zeichnete sich in den Lehrbüchern seit den 1970er Jahren ab, welche den schon früher beschriebenen Virulenzfaktoren und Abwehrmechanismen beim Wirt eine wachsende Bedeutung beimaßen.⁶²⁴

⁶¹⁸ Krause, 1911; Sticker, 1912; Krause u. Rumpf, 1914; Friedberger, 1919; Kolle u. Hetsch, 1919 und 1929; Kolle u. Prigge, 1928

⁶¹⁹ Lehmann u. Neumann, 1896, 327-329; 1907, 478-480; 1912, 522-525 und 1927, 534-536; Krause, 1911, 316/317.

⁶²⁰ Christie, 1987, 207-209

⁶²¹ Die Aufgliederung der Mikrobiologie in die Fachgebiete der Bakteriologie, Virologie, Mykologie und Parasitologie; vgl. auch Gradmann, 2005, 259.

⁶²² Die Proteomik beschäftigt sich mit der Erforschung des Proteoms, der zu einem bestimmten Zeitpunkt unter bestimmten Bedingungen in der Zelle vorhandenen Proteine. Im Gegensatz zu dem Genom ist das Proteom ein dynamisches System, welches sich den unterschiedlichen Lebensverhältnissen anpasst; Dorn, 2006, 68.

⁶²³ Beispielsweise werden molekulargenetische Aspekte der Cholerapathogenese nur bei Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815; Kayser et al., 1998, 298; Heesemann, 2001, 332/333; Herold, 2001, 701 erläutert.

⁶²⁴ Schaal, 1978, 279, 1984, 336 und 1994, 443; Christie, 1987, 206/207; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815; Heesemann, 2001, 333/334; Hof u. Dörries, 2005, 402; Hahn et al., 2005b, 24 - 26; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 274

2. Wissenschaftstheorie: Wechselseitige Beeinflussung der Choleraforschung und der Bakteriologie

Die Pathogeneseforschung der Cholera unterliegt - wie der Großteil der naturwissenschaftlichen Forschung - einer kumulativen wissenschaftlichen Entwicklung, die sich innerhalb einer etablierten Modellvorstellung vollzieht.⁶²⁵ Sie erbrachte einige überaus wichtige Erkenntnisse, welche auch über das Gebiet der Bakteriologie hinausreichten und trug darüber hinaus zu einer Festigung des bakteriologischen Verständnisses bei: So lieferte die Demonstration der lokalen Giftwirkung durch ein spezifisches Enterotoxin 1959 und die Isolierung des Choleraerregers 1969 der Hypothese von einer spezifischen bakteriellen Intoxikation ein wesentliches Argument. Auch die um die 19. Jahrhundertwende vertretene Theorie einer systemischen Giftwirkung durch Bakterien bestätigte sich im Falle der Sepsis durch die unspezifische parenterale Wirkung der Endotoxine,⁶²⁶ die erstmals im Zusammenhang mit der Cholera entdeckt worden waren. Die weitgehende Aufdeckung der funktionellen Wirkweise des Enterotoxins und der Virulenzfaktoren konnte das Wissen um die gastrointestinalen Infektionen bedeutend erweitern und ein neues Verständnis von der Genese bakterieller Infektion ermöglichen. Viele Virulenzfaktoren der Choleraerregere ließen sich auch auf andere bakterielle Erkrankungen übertragen. Die Einführung des Begriffs der enterotoxischen Enteropathie, für die die Cholera zu dem Prototypen erklärt wurde, markierte diesen Wandel im Denken.⁶²⁷ Die Aufklärung der cAMP - vermittelten Wirkweise des Choleraerregers führte zu einem neuen Verständnis intrazellulärer Signalübertragung, welche nicht nur auf andere Erkrankungen, sondern auch auf physiologische Vorgänge intrazellulärer Signalverarbeitung übertragbar war. Die Erforschung der Ionen-transportmechanismen im Darm wurde im Wesentlichen von der Choleraforschung gefördert. Außerdem ermöglichten diese Kenntnisse die Etablierung einer symptomatischen Therapie, welche einfach im Gebrauch, hocheffektiv und – wie sich später zeigen sollte - universell bei anderen infektiösen Durchfallerkrankungen einsetzbar war.⁶²⁸ Aus den Untersuchungen zu der lokalen Darmimmunität bei der Cholera folgerte man, dass dieser Form der Immunantwort eine bisher unterschätzte, wenn nicht ebensogroße Bedeutung bei der Abwehr infektiöser Erreger zukomme, wie man es zuvor nur für die Serumimmunität angenommen hatte. Somit hatte die Choleraforschung eine Reichweite erlangt, die in ihrer Konsequenz weit über die Beobachtungen und Gesetze hinausging, welche sie ursprünglich erklären sollte.

Wissenschaftliche Forschung führt aber nicht nur zu neuen Erkenntnissen, sondern wird auch ebenso von der ihr zugrunde liegenden Modellvorstellung und weiteren auch nicht-

⁶²⁵ Hier wird eine kumulative Wissenschaftsentwicklung als normal im Sinne von Thomas S. Kuhn, dem Begründer der modernen Wissenschaftstheorie verstanden: Wissenschaftliche Entwicklung wird nach Kuhn in zwei Typen unterteilt, einer normalen und einer revolutionären Entwicklung. Der Großteil der wissenschaftlichen Forschung unterliegt der normalen, kumulativen Entwicklung, die durch stetiges Hinzufügen von Einzelerkenntnissen zu der bereits etablierten Modellvorstellung (Paradigma) entsteht. Die revolutionäre Entwicklung dagegen erfolgt abrupt und führt zu einer vollkommenen Änderung des bisherigen wissenschaftlichen Systems; Kuhn, 1981, 5-8; Chalmers, 1994, Unschuld, 2003, 198/199.

⁶²⁶ Bei gramnegativen Bakterien, wozu auch die Vibrionen zählen, können bakterielle Wandbestandteile, zu denen die Endotoxine gerechnet werden, welche im wesentlichen dem LPS entsprechen, eine systemische Entzündungsreaktion im Wirtsorganismus (SIRS) hervorrufen, welche im ungünstigsten Fall in einem septischen Schock münden kann; Link u. Böhm, 2006, 691.

⁶²⁷ Die anhand des Choleraerregers erstmals nachgewiesene enterotoxische Wirkweise stellt eine Form des Pathomechanismus bei weiteren bakteriellen Durchfallerkrankungen dar; Wanitschke, 1983, 671.

⁶²⁸ Orale Rehydrationslösung ORS der WHO

wissenschaftlichen Faktoren beeinflusst und manchmal gehemmt.⁶²⁹ Es zeigte sich besonders in den Jahrzehnten nach 1883, die von der Hypothese einer lokaldestruktiven sowie parenteralen Giftwirkung geprägt waren, weil die Vorstellung der Zeit bei der Pathogenese bakterieller Erkrankungen durchweg von einer systemischen Intoxikation ausging. Krankheit wurde als ein darwinistischer Kampf des Körpers mit dem eindringenden Keim aufgefasst.⁶³⁰ Der Keim musste eine Zerstörung bewirken, was man sich nicht durch seine bloße Existenz, sondern nur durch eine zusätzliche Giftwirkung erklären konnte. Erst mit der Aufdeckung der funktionellen Wirkweise des Choleraenterotoxins distanzierte sich die wissenschaftliche Meinung von der Vorstellung des zerstörerischen Krankheitsgiftes. In der laienhaften Vorstellung hält sich dieser alte Irrglaube von einer bösartigen Krankheitsursache jedoch weiter. Das Aufkommen eines globalen Verantwortungsgefühls nach dem Trauma des Zweiten Weltkrieges hat zumindest teilweise ein wachsendes Interesse für die meist sozioökonomisch bedingten Faktoren der Krankheitsdisposition hervorgerufen und zeigte sich exemplarisch an der Gründung der Weltgesundheitsorganisation 1948. Die Aufdeckung genetischer Gemeinsamkeiten zwischen den verschiedenen Bakteriengattungen und –spezies entsprang der Vorstellung von einer universellen Gemeinsamkeit auf Molekülebene im Zeitalter globalen Denkens.⁶³¹

Darüber hinaus spielten Analogievorstellungen bei der Etablierung neuer Hypothesen eine Rolle: So beruhten die verschiedenen Theorien von einer Vergiftung zum Teil auf Analogien zu anderen Infektionskrankheiten, bei denen die Aufdeckung der Pathogenese weiter fortgeschritten war⁶³² oder auf Analogien zu den chemischen Vergiftungssyndromen.⁶³³ Der intrazelluläre Mechanismus der Adenylatzyklaseaktivierung konnte von D. M. Gill nur mit Hilfe seines Wissens um die molekulare Wirkweise des Diphtherietoxins geklärt werden.⁶³⁴ Ob eine neue wissenschaftlichen Theorie schlussendlich akzeptiert wird, hängt auch von ihrer Verständlichkeit und Umsetzbarkeit ab: So war Kochs relativ einfache Lehre von einer Intoxikation durch ein genau definiertes Bakterium mit Hilfe von Quarantänemaßnahmen leichter abzuwehren als Pettenkofers komplizierte Bodentheorie.⁶³⁵ Die Vorstellung von einer parenteralen Vergiftung durch tote Bakterienleiber erscheint leichter verständlich als die gegenwärtig gültige hochkomplexe Pathogenesetheorie.

⁶²⁹ Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist auch die Etablierung der bakteriologischen Vorstellung von der Cholera-Pathogenese mit Unterstützung staatlicher Institutionen nach der Entdeckung des Choleraerregers durch Koch; Briese, 2003, 363-365.

⁶³⁰ „Da der Erreger ebenso ein mit besonderen Fähigkeiten begabtes Lebewesen ist wie der Mensch, so ist es klar, daß eine Krankheit sich darstellt als ein Kampf zwischen zwei Lebewesen. Siegt der Krankheitserreger, so stirbt der Mensch; siegt der Mensch, so gehen die Erreger zugrunde.“ Much, 1913, 12

⁶³¹ „Denn nun erkennen wir auch das gesellschaftliche Vorbild unserer neuesten Medizin: (...) Das Körperbild der Molekularbiologie ist das Körperbild der Globalisierung.“ Unschuld, 2003, 281

⁶³² Die Fermenttheorie berief sich beispielsweise auf eine Pathogenesevorstellung, die von einer bakteriellen Exo-Toxikose, wie es schon für die Diphtherie, den Tetanus oder den Botulismus bekannt war, ausging.

⁶³³ Arsenik – und Nitratvergiftung

⁶³⁴ van Heyningen u. Seal, 1983, 269; Finkelstein, 1992, 171/172

⁶³⁵ vgl. hier auch Briese, 2003, 336

3. Nichtmedizinische Ursachen eines vermehrten Forschungsinteresses

Einer der Gründe für das enorme Forscherinteresse an der Cholera liegt in ihrem überaus plötzlichen und heftigen Auftreten als Epidemie und ihrem pandemischen Charakter. Die Cholera hat daher, wie wenig andere Seuchen⁶³⁶, Angst und Panik⁶³⁷ verbreitet, insbesondere da ihr epidemiologisches Verhalten lange Zeit rätselhaft und nicht vorhersagbar war.⁶³⁸ Die Krankheit konnte extrem schnell zum Tode führen. In den Zeiten der Epidemien lag das wirtschaftliche und soziale Leben brach.⁶³⁹ Die Bevölkerung litt unter mehr oder weniger sinnvollen Quarantänemaßnahmen. Weil die Cholera besonders in der ärmeren Bevölkerungsschicht wütete, schürte sie auch die Angst vor politischen Unruhen. Eine Choleraepidemie bedroht auch heutzutage die soziale, politische und ökonomische Ordnung des betroffenen Landes und im Zuge der Globalisierung die Stabilität vieler weiterer Länder. Somit war und ist es von vitalem Interesse für den betroffenen Staat, die Erforschung der Cholera zu fördern: Im Angesicht der Bedrohung durch die Cholera erscheint ein vermehrter Forschungsimpuls in Deutschland Ende des 19. Jahrhunderts nachvollziehbar, zu einer Zeit, als die Öffentlichkeit noch unter dem Schock der Hamburger Choleraepidemie⁶⁴⁰ stand. Im 20. Jahrhundert stimulierte das unerwartete epidemische Auftreten bisher wenig gefürchteter Bio- bzw. Serotypen die Forschung: So führte die Siebte Pandemie seit den 1960er Jahren, die erstmals durch den Biovar El Tor hervorgerufen wurde, zu einer starken Zunahme der Forschertätigkeit und lässt sich auch seit dem Auftreten des neuen Serovar 0139 Bengal in den 1990er Jahren aufzeigen.⁶⁴¹

Eine andere Ursache für eine vermehrte Forschertätigkeit mag das große Ansehen gewesen sein, das sich ein Wissenschaftler auf dem Gebiet der Cholera erwerben konnte. Das Beispiel Kochs hatte es gezeigt: Seine Entdeckung des Kommabazillus hatte ihn nicht nur berühmt, sondern auch unsterblich gemacht. Ruhm hatte sich auch die deutsche Regierung erhofft, die sich für die Entsendung von Koch entschieden hatte. Die Entdeckung des Choleraerregers, welche als „Sieg der deutschen Wissenschaft“⁶⁴² gefeiert wurde, scheint für die Zeitgenossen von großer Bedeutung gewesen zu sein, weil man sich eine „Steigerung des Ansehens“⁶⁴³ des neu gegründeten Deutschen Reichs im Ausland erhoffte. Auch noch Ende des 20. Jahrhundert konnte man sich Ruhm durch die Erforschung der Cholera erhoffen. Wie sonst lässt sich das Erscheinen eines Buches mit dem Titel „Cholera. The American scientific experience 1947 – 1980“ von W.E. van Heyningen und John R. Seal erklären. Jedoch verlagert sich nur wenig später das infektiologische Interesse von der Cholera zugunsten einer neuen, noch relativ unbekanntem Seuche, AIDS.⁶⁴⁴ Erst die Entdeckung des neuen pathogenen Serotyps O139

⁶³⁶ Einzige Ausnahme stellt hier die Pest dar, welche durch das erstmalige Auftreten der Cholera 1831 in (Mittel)Europa als bisher gefürchtetste Seuche von der Cholera abgelöst wurde; Pelling, 1978, 4; Naphy u. Spicer, 2003, 177.

⁶³⁷ Im 19. Jahrhundert entwickelte sich unter dem Eindruck der Choleraepidemien sogar eine neue Krankheit, die sogenannte Cholerafurcht oder -phobie. Eine Beschreibung findet sich bei Sticker, 1912, 439/440.

⁶³⁸ Glass u. Black, 1992, 129; Guerrant et al., 2003, 2

⁶³⁹ Pelling, 1978, 4; Locher, 2001, 382

⁶⁴⁰ Die Hamburger Choleraepidemie von 1892 hatte mehrere Tausend Todesopfer gefordert; Evans, 1990, 9.

⁶⁴¹ Felsenfeld, 1966, 161; Finkelstein, 1992, 161

⁶⁴² Die medizinische Fachzeitschrift „Deutsche Medicinische Wochenschrift“, die in den Monaten der Choleraexpedition sämtliche Berichte der Deutschen Kommission veröffentlichte und recht subjektiv nach nationalistischen Gesichtspunkten beurteilte, hatte schon den ersten Bericht der Kommission als herausragende Leistung für die deutsche Wissenschaft bewertet: „Der Sieg der deutschen Wissenschaft war ein vollständiger.“ Anonym, 1883a, 674. Vgl. auch Ignatius, 1965, 47 zu den Ehrungen Kochs nach seiner Rückkehr aus Indien 1884; Gradmann, 2005, 15/16 und 287-291 und Kern, 1977, 62-77 welche sich in ihrer Dissertation der Reaktion über die deutschen Forschungsergebnisse in den englischen medizinischen Zeitschriften widmet und.

⁶⁴³ Koch zit. n. Evans, 1990, 341; vgl. auch Briese, 2003, 380

⁶⁴⁴ Das Acquired Immune Deficiency Syndrome wird durch das Human Immunodeficiency Virus (HIV) hervorgerufen.

1992 machte die Cholera wieder zu einer Krankheit, auf deren Gebiet man Ruhm und Anerkennung erlangen konnte.

Die Entdeckung des Choleraenterotoxins 1959 durch zwei unabhängig voneinander arbeitende indische Wissenschaftlern, S. N. De und N. K. Dutta, markierte einen wichtigen Wendepunkt in der Erforschung der Cholerapathogenese. In Indien herrschten mit endemischen Cholerafoci und relativ unterentwickelten Sanitär- und Hygieneverhältnissen gänzlich andere Verhältnisse als in der westlichen Welt. Die Aufklärung der Cholerapathogenese bot somit einen entsprechend großen Anreiz für indische Wissenschaftler. Die Entdeckung der indischen Forscher fiel in eine Zeit internationaler Gesundheitspolitik, die in der Folge einen Großteil zu den wissenschaftlichen Erkenntnissen beitrug. Die Gründung der Weltgesundheitsorganisation WHO in Genf 1948 begann eine neue Ära internationaler Gesundheitspolitik, die sich nicht nur der Regulierung von Quarantänemaßnahmen⁶⁴⁵ widmete, sondern es sich zur Aufgabe gemacht hatte, allen Menschen den höchstmöglichen Grad an Gesundheit⁶⁴⁶ zu ermöglichen. Da die Durchfallerkrankungen eine Hauptursache für die kindliche Morbidität und Mortalität in den Entwicklungsländern darstellten und –stellen,⁶⁴⁷ entwickelte die WHO Programme⁶⁴⁸ zu einer langfristigen globalen Kontrolle dieser Krankheitsgruppe und übernimmt seitdem eine katalytische und kooperative Aufgabe zur Reduktion der Durchfallerkrankungen, respektive der Cholera.⁶⁴⁹ Darüber hinaus bildeten sich nach dem Zweiten Weltkrieg im Auftrag des US - Militärs erste Forschungsgruppierungen in den Endemiegebieten⁶⁵⁰, 1962 folgte ein ziviles

⁶⁴⁵ Zu den diversen internationalen Quarantäneregelungen vor 1948; Pollitzer, 1959, 909-912; Barua u. Merson, 1992, 330.

⁶⁴⁶ Gesundheit im Sinne der WHO ist der Zustand eines vollkommenen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens; <<http://who.int/about/en>> 29.1. 2006.

⁶⁴⁷ Barua, 1980, 26; van Heyningen u. Seal, 1983, 245; Guerrant et al., 2003, 6/7; <http://who.int/water_sanitation_health/diseases/diarrhoea/en> 30.1.2006

⁶⁴⁸ Es handelte sich einerseits um das „Diarrheal Disease Control Programme“ der WHO. Im Zuge dieses Programms wurden 1949 erste internationale Referenzzentren für die Cholera gegründet, seit 1950 wurden internationale Studien, insbesondere kontrollierte klinische Studien unternommen und 1951 fand erstmals ein internationales Expertentreffen statt, welches die wichtigsten Forschungsziele formulierte. 1953 wurde die Erforschung eines Impfstoffes gegen die Cholera als ein besonderes Ziel der WHO formuliert. Auch auf nationaler Ebene engagierte sich die WHO um die Ausbildung von Experten, um gesundheitsfördernde Maßnahmen und die Verfügbarkeit geeigneter Techniken. Die Förderung der Choleraforschung war ebenfalls Bestandteil dieses Programms. Mit dem Aufkommen der Siebten Pandemie wurden interregionale Cholerteams gebildet, die langfristige Kontrollprogramme etablieren und den Austausch an Informationen in den betroffenen Ländern erleichtern sollten. Internationale Forschungsprogramme folgten. Mit der Herausgabe von Leitlinien zum Verhalten während einer Choleraepidemie und speziellen technischen Mitteilungen sollte das Wissen verbreitet und jedermann zugänglich gemacht werden. Vgl. auch Carpenter, 1971, 5/6.

Die „Global Task Force On Cholera Control“ wurde 1991 nach der Epidemie in Peru von der WHO gegründet und fungiert als Beratungsorgan. Neben der WHO mit ihren regionalen Büros sind weitere UN-Organisationen, einige Regierungen in den Choleraendemiegebieten, Hilfsorganisationen (NGOs) und Forschungseinrichtungen Mitglied. Sie erstellt Leitlinien und veröffentlicht Standards zur Verbesserung der Cholerakontrolle. Darüber hinaus fördert sie neue Forschung und engagiert sich gegen die auferlegten Handlungssanktionen in den von einer Epidemie betroffenen Ländern; WHO, 2003, 79.

⁶⁴⁹ WHO, 2003, 79

⁶⁵⁰ Die U. S. Naval Medical Research Unit Number 3 (NAMRU-3) unter R. A. Phillips in Kairo begann sich 1947 der Choleraforschung zu widmen, als sich dort eine Epidemie ankündigte. Die Fortsetzung stellte NAMRU-2 ab 1955 in Taipei dar. Es folgten weitere Forschungslaboratorien im Rahmen der South East Asia Treaty Organization (SEATO), einer Organisation, die unter der Leitung der USA 1954 gegründet worden war, und - als „asiatische Version“ der NATO – vor allem die weitere Ausbreitung des Kommunismus in Südostasien verhindern sollte. 1977 wurde die SEATO im gegenseitigen Einvernehmen aufgelöst. Das Thailand – SEATO Cholera Research Laboratory wurde 1959 in Bangkok gegründet, das Pakistan – SEATO Cholera Research Laboratory 1960 in Dhaka. Letzteres wurde 1971 in das Cholera-Research-Laboratory CRL im neu gegründetem Staat Bangladesh umgenannt, seit 1979 fungiert es als International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (ICDDR/B) mit Beteiligung verschiedener Länder, der WHO und weiterer internationaler

Forschungsprojekt einer US - amerikanischen Hochschule.⁶⁵¹ Durch die Konfrontation choleraerfahrener Ärzte und Wissenschaftler mit der Situation in den Endemiegebieten konnte eine fruchtbare Zusammenarbeit erreicht werden, welche vor allem auf dem Gebiet der Therapie einen großen Fortschritt erbrachte.⁶⁵²

Das Engagement für eine internationale Gesundheitspolitik entsprang einem neuen globalen Verantwortungsgefühl der führenden Staaten, die sich nach dem Trauma des Zweiten Weltkrieges eine bessere Welt erhofften. Dies zeigte sich auch in einem zunehmenden Interesse für die meist sozioökonomisch bedingten Faktoren einer vermehrten Krankheitsdisposition, welche seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts erforscht wurden. Natürlich hatten ebenso ökonomische Motive ihren Anteil an diesem neuen gesundheitspolitischen Interesse in weniger privilegierten Ländern. Die Erfahrung des 19. Jahrhunderts hatte gezeigt, dass eine Choleraepidemie nicht nur zu großem menschlichen Elend führen konnte, sondern auch enorme wirtschaftliche und finanzielle Verluste, eine stagnierende Entwicklung und Handels- und Reisebeschränkungen zur Folge hat.

Organisationen unter der Bevollmächtigung des United Nations Development Program (UNDP). Diese Labors unternahmen epidemiologische und bakteriologische Untersuchungen zur Cholera und zu anderen Durchfallerkrankungen und bildeten Wissenschaftler vor Ort aus; van Heyningen u. Seal, 1983, 95-118.

⁶⁵¹ Das John Hopkins Center for Medical Research and Training (JHCMRT) in Kalkutta; van Heyningen u. Seal, 1983, 119-122.

⁶⁵² Greenough, 1980, 217

4. Die Errungenschaften der Choleraforschung

4.1 Prophylaxe und Therapie

Die pandemische Verlaufsform der Cholera ließ schon bei ihrem ersten Auftreten um 1830 den Ruf nach international geregelten Abwehrmaßnahmen aufkommen.⁶⁵³ Die erste internationale Sanitätskonferenz wurde 1851 in Paris ins Leben gerufen, der viele weitere internationale Konferenzen im 19. und 20. Jahrhundert folgten.⁶⁵⁴ Bis in die 1890er Jahre dominierte die Cholera als bedrohlichste Seuche die Sanitätskonferenzen. Dabei bestand die Bedeutung dieser Konferenzen neben gesundheitspolitischen Absprachen vor allem in der internationalen Anerkennung der Theorien zur Choleraverbreitung und –wirkweise. Hier wurde entschieden, welches wissenschaftliche Konzept in den folgenden Jahren das führende war.⁶⁵⁵ Die Cholera wurde die bedeutendste Quarantänekrankheit.⁶⁵⁶ Robert Koch selbst bezeichnete die Cholera als „unseren besten Verbündeten“⁶⁵⁷ im Kampf für eine bessere Hygiene, weil die Regierungen erst durch die Cholerafahre zur Umsetzung der entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen gezwungen wurden.⁶⁵⁸ Zwar hatten die um die in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts entstandenen gesundheitspolitischen Strömungen der Sanitären Bewegung und der Hygienebewegung einen bedeutenden Teil zu einer verbesserten öffentlichen Gesundheitspflege in Europa beigetragen, doch erst mit der Bedrohung durch die Cholera begann eine international ausgerichtete Gesundheitspolitik.⁶⁵⁹

Mit einer Mortalitätsrate von bis zu 50 % bei unbehandelten Patienten gehört die Cholera zu den tödlichsten bakteriellen Infektionskrankheiten.⁶⁶⁰ Mit Hilfe der Rehydratationstherapie ist die Cholera dagegen zu einer selbstlimitierenden Erkrankung geworden, die im Durchschnitt drei bis sieben Tage dauert und eine Mortalitätsrate unter 1 % aufweist.⁶⁶¹ Versuche zur intravenösen Rehydratation Cholerakranker wurden schon im 19. Jahrhundert unternommen, auch existierten verschiedene Vorschläge zu intravenös anwendbaren Therapielösungen.⁶⁶² Die konsequente und wissenschaftliche Erforschung über die richtige Zusammensetzung einer intravenösen Infusionstherapie begann aber erst nach dem zweiten Weltkrieg, hauptsächlich auf Betreiben von R. Phillips, so dass auch erst in den 1960er Jahren eine sichere intravenöse Rehydratationstherapie zu Verfügung stand.

Erste Versuche einer Rehydratation Cholerakranker auf oralen Weg dagegen hatte der indische Arzt D. N. Chatterjee Anfang der 1950er Jahre unternommen.⁶⁶³ Diese Forschung, an der sich weitere Wissenschaftler beteiligten, erlangte durch die zeitgleiche Aufdeckung intestinaler Absorptionsvorgänge,⁶⁶⁴ welche bei der Cholera nicht wesentlich beeinträchtigt worden, zunehmendes Interesse. In den Folgejahren wurde mit Unterstützung der Weltgesundheitsorganisation WHO eine Orale Rehydratationslösung (ORS) entwickelt, die sich in groß angelegten klinischen Studien als effektiv erwies.⁶⁶⁵ Ende der 1970er Jahre konnte der therapeutische Erfolg der ORS auch bei anderen infektiösen

⁶⁵³ Ackerknecht, 1992, 153/154; Barua u. Merson, 1992, 329

⁶⁵⁴ Barua u. Merson, 1992, 330; Eckart, 2005, 302

⁶⁵⁵ Briese, 2003, 359-362

⁶⁵⁶ Sticker, 1912, 286-290; Pollitzer, 1959, 17; Barua u. Merson, 1992, 329/330; Eckart, 2005, 302

⁶⁵⁷ Ackerknecht, 1992, 153

⁶⁵⁸ Guerrant et al., 2003, 1/2

⁶⁵⁹ Ackerknecht, 1992, 153-155; Eckart, 2005, 204

⁶⁶⁰ WHO, 2008b, 2

⁶⁶¹ WHO, 2008b, 2

⁶⁶² Pollitzer, 1959, 781-787; Grady und Keusch, 1971, 891/892; Briese, 2003, 120/121

⁶⁶³ Nalin u. Cash, 1974, 253/254

⁶⁶⁴ Hier vor allem die Entdeckung des aktiven Glukose - Natrium - Cotransportes; Guerrant et al., 2003, 3.

⁶⁶⁵ Hirschhorn et al., 1968, 176; Guerrant et al., 2003, 3

Durchfallerkrankungen⁶⁶⁶ nachgewiesen und ihre Indikation entsprechend ausgeweitet werden.⁶⁶⁷ Die ORS stellt einen beispiellosen Erfolg auf dem Gebiet der Therapie dar: In der gesamten Medizin findet sich keine in ihrer Effektivität, ihrer einfachen Handhabung und ihrer Kosteneffizienz vergleichbare Therapie.⁶⁶⁸

⁶⁶⁶ ETEC, Rotavirus u. a.

⁶⁶⁷ Sack, 1980, 59; Carpenter, 1992, IX; Guarino, 2000, 765

Die Zusammensetzung der Oralen Rehydratationslösung wurde in den letzten Jahren verändert, Alternativen zu der Glukose und weitere Zusätze wurden geprüft; Guerrant et al., 2003, 3/4. Dabei konnte Reis als effektive Alternative zu der Glukose ermittelt werden; Dutta et al., 2000, 788/789; Guarino, 2000, 765. Gegenwärtig wird eine osmolaritätsreduzierte Lösung von der WHO empfohlen, die vor allem dem kindlichen Organismus gerechter wird und besser verträglich ist; Alam et al, 1999, 296-299; Dutta et al., 2000, 787-790; Guarino, 2000, 764-767.

⁶⁶⁸ Der Vorteil des oralen Flüssigkeitsersatzes liegt in einer wesentlich einfacheren Handhabung, die auch die Anwendung durch nicht - medizinisches Personal und in Katastrophensituationen erlaubt; Mahalanabis et al., 1992, 257. Sie entspricht einer wesentlich physiologischeren Art des Flüssigkeitsersatzes im Vergleich zu der intravenösen Lösung durch Nutzung des aktiven Glukose - Natrium - Cotransporters im Dünndarm und zeigt in allen Altersgruppen eine gleichgroße Effektivität. Die orale Rehydratationslösung ist wesentlich kostengünstiger als die intravenöse, erfordert keine absolute Sterilität und keine weiteren Materialien wie beispielsweise Infusionsbesteck und ist daher geeigneter für die extremen Bedingungen einer Epidemie. Der Großteil aller Patienten kann auf oralen Weg geheilt werden, nur besonders schwere Fälle starker Dehydratation verlangen eine initiale intravenöse Therapie; Nalin u. Cash, 1974, 255-259; Nalin, 1975, 1401; Sack, 1980, 59; Levine u. Pierce, 1992, 285; Keusch u. Deresiewicz, 1995, 815f; Guarino, 2000, 765; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 277.

4.2 Immunologische Grundlagenforschung

Auf immunologischem Gebiet konnten mit Hilfe der Choleraforschung bedeutende Anstöße erreicht werden: So führten die Bemühungen verschiedener Forscher um einen serologische Nachweis des Choleraerregers letztlich zur Entdeckung der Komplementwirkung⁶⁶⁹ 1895 etablierte Richard Pfeiffer den berühmt gewordenen „Pfeiffer’schen Versuch“, der einen serologischen Nachweis von Cholera vibriolen mit Hilfe eines Tierversuches darstellte.⁶⁷⁰ Dabei wurde die zu testende Kultur mit dem Serum von Cholera patienten vermischt und einem Versuchstier intraperitoneal gespritzt. Kam es zum Tod der Testkultur im Sinne einer Bakteriolyse, dann galt der Test als positiv, und es handelte sich um echte⁶⁷¹ Cholera vibriolen. Pfeiffer führte diese Bakteriolyse auf spezifische bakterizide Substanzen oder Bakteriolyse im Serum Cholera kranker zurück.⁶⁷² Später erkannte man, dass hier sowohl spezifische Antikörper als auch Komplementfaktoren beteiligt waren; denn die Cholera vibriolen gehören zu den wenigen Bakterienarten, die durch Antikörper⁶⁷³ und Komplement lysiert werden.⁶⁷⁴ Jules Bordet (1870-1961)⁶⁷⁵ stellte darüber hinaus fest, dass zu der Pfeifferschen Vibriolyse neben Antikörpern weitere Substanzen nötig waren, die Alexine.⁶⁷⁶ Zusammen mit Octave Gengou (1875-1957) konnte er später die Theorie der Komplementbindung entwickeln, die eine humorale Form der körperlichen Abwehr darstellt.⁶⁷⁷

Max von Gruber und Herbert Edward Durham (1866-1945) führten 1896 mit der Agglutination⁶⁷⁸ eine weitere Technik für die Diagnose der Cholera ein: Spezifische Agglutinine wurden von ihnen für diese in vitro Reaktion verantwortlich gemacht, die im Serum immunisierter Organismen enthalten sein sollten.⁶⁷⁹ Damit hatten sie letztlich die Serumdiagnostik etabliert.⁶⁸⁰ Eine ebenso streng spezifische Reaktion konnte der Bakteriologe Rudolf Kraus (1868-1932) 1897 durch die Zugabe von keimfreien Cholerafiltraten zu spezifischem Choleraserum erreichen: Er beschrieb damit das Phänomen

⁶⁶⁹ Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275

⁶⁷⁰ Sticker, 1912, 276-278; Hetsch, 1928, 149; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275; in der englischsprachigen Literatur unter „Pfeiffers reaction“ oder „phenomenon of immune lysis“ bekannt; Brock, 1988, 232.

⁶⁷¹ Mit echten Cholera vibriolen sind hier die klassischen Cholera vibriolen im Gegensatz zu anderen Vibriolenarten gemeint; vgl. die Kontroverse um die Pathogenität der Eltor - Vibriolen in Kap. V.6.e.

⁶⁷² „Diese Fähigkeit verdankt der immunisierte Organismus nach Pfeiffers klassischen, später fast allseits anerkannten Studien also spezifisch bakteriziden Stoffen, die im Blute des Immunisierten gelöst und auch dadurch jederzeit nachweisbar sind, daß man durch Übertragung des Bluteserums der aktiv immunisierten Tiere auch anderen Tieren spezifischen Choleraschutz verleihen kann.“ Hetsch, 1928, 137

⁶⁷³ Es handelt sich um spezifische Agglutinine (Antikörper) und bakteriolytische IgG - Antikörper; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275.

⁶⁷⁴ Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275

⁶⁷⁵ Jules Bordet erhielt den Nobelpreis in Medizin und Physiologie 1919 für seine Forschung zur Immunität.

⁶⁷⁶ Die Bezeichnung Alexine hatte Hans Buchner geprägt und damit humorale Faktoren in zellfreiem Serum bezeichnet, die bakterizide Fähigkeiten besaßen; Tauber u. Chernyak, 1991, 137; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275; vgl. auch Hetsch, 1928, 140: Dieser Autor schreibt obige Erkenntnisse nicht Bordet, sondern Hans Buchner und Paul Ehrlich zu.

⁶⁷⁷ Hetsch, 1928, 139; Bochalli, 1954, 196; Tauber u. Chernyak, 1991, 165. Der Begriff des Komplements geht allerdings auf Paul Ehrlich (1854-1915) zurück; Hetsch, 1928, 137; Hahn u. Liesenfeld, 2005, 275; Ferencik et al., 2006, 45.

⁶⁷⁸ Darunter ist die in vitro Immobilisierung und Agglutination von Bakterien nach Zugabe des spezifischen Serums von immunisierten Tierspezies zu verstehen.

⁶⁷⁹ Hetsch, 1928, 140/141

⁶⁸⁰ Finkelstein, 1992, 157; vgl. auch Jetter, 1991, der den Anfang der Serodiagnostik der „Gruber - Widal - Reaktion“ zuschreibt. Neben Max von Gruber hatte Georges Fernand Widal (1862-1929), Professor für Pathologie in Paris, zusammen mit Jean - Athanase Sicard (1872-1929) 1896 den diagnostischen Nutzen der Agglutination erkannt: „Recherches de la réaction agglutinante“ zit. n. Ackerknecht, 1992, 129; vgl. auch Eckart, 2005, 248.

der Präzipitation,⁶⁸¹ doch wurde diese Technik nicht für die Diagnose verwendet.⁶⁸² Die Präzipitation ist damit eine weitere immunologische Untersuchungsmethode, der zwar keinerlei Bedeutung bei der Choleradiagnose zukommt, aber erst durch die Choleraforschung entdeckt wurde.⁶⁸³

Auch wenn die serologischen Reaktionen bei der Cholera in klinischer und diagnostischer Hinsicht von geringer Bedeutung sind, haben sie das Verständnis der Immunologie und ihrer Untersuchungsmethoden doch wesentlich gefördert.

4.3 Darmphysiologie

Erst die Beschäftigung mit der lokalen Toxinwirkung der Cholera führte zu einer intensiven Erforschung der Physiologie des Darms. Erst durch die Studien zum Wasser- und Elektrolyttransport im Darm, welche durch die Choleraforschung angeregt wurden, konnte die Fähigkeit des Dünndarms zur Sekretion bewiesen werden. Zuvor war man hauptsächlich von absorptiven Fähigkeiten im Zusammenhang mit der Verdauung ausgegangen.⁶⁸⁴ Neben einem verbesserten Verständnis für die resorptiven und sekretorischen Vorgänge am Darm und darüber hinaus an anderen biologischen Membranen,⁶⁸⁵ führten diese Studien zur Entdeckung des sekretorischen Immunsystems des Darms.⁶⁸⁶ Gegenwärtig ist das intestinale Immunsystem Gegenstand intensiver Forschung, von der man sich Hinweise für die Pathophysiologie verschiedener Krankheiten und langfristig bedeutende Therapieansätze erhofft. Die Einführung der Bezeichnung „Mikrokosmos Darm“ zeigt hier beispielhaft die Komplexität eines Organs, welche weit über die bisher vermuteten Fähigkeiten hinausreichen. Die Tatsache, dass die Virulenzfaktoren der Vibrionen in erster Linie die Adhäsion an die Darmmukosa fördern und sich somit auf dieser Ebene entscheidet, ob es letztlich zu einer Infektion des Organismus kommt, verhalf zu einem neuen Verständnis von der Entstehung der Infektionskrankheiten und bietet für die Zukunft vollkommen neue Ansätze für die Prophylaxe und Therapie.⁶⁸⁷

⁶⁸¹ Die Präzipitation zeigte nach Kraus „eigentümliche Niederschläge“, die nach Zugabe eines Choleraserums zu keimfreien Vibrionenfiltraten entstanden und „spezifischer Natur“ waren. Er unterschied Präcipitine und Bakteriotropine. Ob diese Substanzen mit den Agglutininen identisch waren, wurde Jahrzehntlang diskutiert; Hetsch, 1928, 141/142; Pollitzer, 1959, 244. Gegenwärtig gelten spezifische Agglutinine als Antikörper, Präzipitine stellen dagegen Immunkomplexe aus Antikörpern und Antigenen dar.

⁶⁸² Pollitzer, 1959, 280/281

⁶⁸³ Bei der Präzipitationsreaktion bilden sich unlösliche Immunkomplexe aus Antikörpern und Antigenen, die in Lösung „ausfällen“. Sie dient heutzutage vor allem zum Nachweis oder zur Messung von Antigen- oder Antikörpermengen.

⁶⁸⁴ Field, 1971, 1137

⁶⁸⁵ Carpenter, 1971, 1; Sack, 1980, 56-59

⁶⁸⁶ Freter, 1974, 316

⁶⁸⁷ Craig, 1980, 22/23; Freter, 1980, 155

4.4 Biochemie

Dank der Erkenntnisse, die man durch die Erforschung der Choleraerkrankung gewonnen hatte, konnte die Pathogenese anderer bakteriell bedingter Durchfallerkrankungen aufgedeckt werden. So wies man Ende der 1960er Jahre eine ähnliche Toxinwirkung bei dem durch enteropathogene *Escherichia coli* produzierten Toxin und bei dem *Clostridium perfringens* Toxin nach.⁶⁸⁸ Auch das Anfang der 1970er Jahre beschriebene Shigella - Enterotoxin zeigte ähnliche Effekte, so dass man auch hier von einem vergleichbaren Mechanismus ausging.⁶⁸⁹ Mit der Prägung des Begriffs der enterotoxischen Enteropathien stieg die Cholera zum Prototypen einer Gruppe bakterieller Durchfallerkrankungen auf, denen allen ein Enterotoxin als grundlegender Pathogenitätsmechanismus gemeinsam war.⁶⁹⁰ Für die Pathogenese der Diarrhoe bestimmter hormonsezernierender Tumoren⁶⁹¹ wurde zeitweise ein gemeinsamer Sekretionsmechanismus diskutiert, der ebenfalls über eine Erhöhung der cAMP - Konzentration erfolgen sollte.⁶⁹² Der Vergleich der Choleraerkrankung mit der Wirkweise von Hormonen führte zu einer gegenseitigen Befruchtung der Forschung auf diesen beiden Gebieten.⁶⁹³ Heutzutage kennt man die zentrale Rolle, welche eine intrazelluläre Konzentrationserhöhung von cAMP bei der Pathogenese sekretorischer Diarrhoen spielt. Neben bestimmten bakteriellen Toxinen und Hormonen können beispielsweise auch Laxantien diesen Mechanismus aktivieren.⁶⁹⁴ Die Cholera, bei der dieser Mechanismus zuerst nachgewiesen werden konnte, ist damit zum Modell für die sekretorischen Diarrhoen geworden.⁶⁹⁵

Eine cAMP - vermittelte Wirkweise über die Adenylatzyklase hatte man nicht nur für den spezifischen Toxineffekt am Choleraerkrankung nachweisen können, sondern im Zuge der Toxinforschung seit den 1970er Jahren auch in zahlreichen Untersuchungen an verschiedenen extraintestinalen Geweben.⁶⁹⁶ Mit der Entdeckung der Adenylatzyklase als einen ubiquitären Mechanismus der zellulären Informationsübertragung, war das Choleraerkrankung plötzlich in das Interesse der biologischen Grundlagenforschung geraten: Als vielseitig anwendbarer Aktivator der Adenylatzyklase wurde es unter anderem für das Studium der Struktur und Funktion von Zellmembranen, der hormonellen Beeinflussung intrazellulärer Vorgänge, der zellulären Erkennungsvorgänge und der Immunantwort zur Voraussetzung.⁶⁹⁷

Auch wenn sich die Annahme eines spezifischen Choleraerkrankung retrospektiv als irrig erwies und dem Endotoxin nach heutigem Wissen bei der Cholera keine pathogenetische Bedeutung zukommt, führte die Erforschung des Endotoxins dennoch zu einigen wichtigen Erkenntnissen: Heutzutage gelten die Endotoxine als Zellwandbestandteile gramnegativer

⁶⁸⁸ Field, 1971, 1143; Grady u. Keusch, 1971, 891; Kimberg et al., 1971, 1229; Finkelstein, 1992, 172-175

⁶⁸⁹ Carpenter, 1971, 5; Kimberg et al., 1971, 1229; Finkelstein, 1992, 172

⁶⁹⁰ Craig, 1980, 17-19

⁶⁹¹ Dazu gehören das (maligne) Karzinoid, das medulläre Karzinom der Schilddrüse und bestimmte Tumoren des Pankreas.

⁶⁹² Field, 1971, 1143

⁶⁹³ Die Ähnlichkeit von Choleraerkrankung und Hormonen sah man vor allem durch folgende Eigenschaften gegeben: Die Bindungsfähigkeit an einen luminalen bzw. epithelialen Rezeptor, die Fähigkeit zur Veränderung der intrazellulären cAMP- Konzentration und das Resultat einer Netto-Sekretion von Wasser und Elektrolyten ohne Beeinträchtigung der (restlichen) Nährstoffresorption und ohne Veränderung der Epithelstruktur; Field, 1980, 46.

⁶⁹⁴ Herold, 2001, 374; Silbernagel u. Lang, 2005, 150/151, Geissler, 2006, 836

⁶⁹⁵ Wanitschke, 1983, 671-674; Geissler, 2006, 836

⁶⁹⁶ Carpenter, 1971, 3; Field, 1971, 1142; Holmgren et al, 1973, 208

⁶⁹⁷ Finkelstein, 1980, 64

Bakterien, wie schon 1930 vermutet worden war.⁶⁹⁸ Ihre Bedeutung liegt in der Fähigkeit zur Auslösung des septischen Schocks, laienhaft auch als Blutvergiftung bezeichnet. Dabei entfalten die Endotoxine ihre Wirkung auf dem parenteralen Weg: Durch die Freisetzung der Endotoxine in den Blutkreislauf kommt es so zu einer übermäßigen Stimulation bestimmter körperlicher Abwehrzellen,⁶⁹⁹ einer Aggregation und Degeneration von Thrombozyten und damit zu einer fehlgeleiteten intravasalen Gerinnung. Darüber hinaus wird das Komplementsystem, ein humorales Abwehrsystem des Körpers, aktiviert. Bei massiver Freisetzung resultiert ein septischer oder Endotoxin-Schock, der sich u. a. durch Fieber, Blutdruckabfall und Katabolismus äußert und der letztlich eine überschießende Abwehrreaktion darstellt.⁷⁰⁰ Eben diese Symptomatik hatten schon die Forscher des frühen 20. Jahrhunderts in den von ihnen unternommen Tierversuchen beschrieben. Das Endotoxin entspricht in seiner Struktur dem Lipopolysaccharid (LPS) - Komplex der äußeren Bakterienmembran gramnegativer Bakterien. Dieser LPS – Komplex besteht aus dem Lipoid A, dem ‚Core‘ - oder Kern-Polysaccharid und der O-Spezifischen Polysaccharidkette.⁷⁰¹ Die O – Spezifische Polysaccharidkette⁷⁰² vermittelt die spezifische antibakterielle Immunität. Das Lipoid A ist für „die toxischen Wirkungen“ des LPS-Komplexes verantwortlich, da es die Bildung und Sekretion von Zytokinen⁷⁰³ durch Makrophagen stimuliert und damit eine Immunreaktion auslöst, die als Endotoxinschock bezeichnet wird.⁷⁰⁴ Somit hat sich die alte Auffassung von einer toxischen parenteralen Wirkung durch die Endotoxine, wenn auch in einem vollkommen anderen Zusammenhang durchaus bestätigt.

⁶⁹⁸ Die verstärkte Beschäftigung mit der Struktur des Cholera - Endotoxins in den 1930er Jahren führte zu der Entdeckung, dass die Endotoxine mit bestimmten bakteriellen Strukturen, den Soma- oder O- Antigenen aller (gramnegativen) Bakterien, identisch und damit nicht vibrienspezifisch waren, van Heyningen u. Seal, 1983, 52/53 und Kap.V.2.c.

⁶⁹⁹ genauer zur Stimulation der Granulopoese und des Monozyten - Makrophagensystems

⁷⁰⁰ Daher wird der septische Schock gemäß der gegenwärtigen Nomenklatur mit Systemic Immune Response Syndrome SIRS bezeichnet; Kayser et al., 1998, 147/148; Hahn et al., 2005b, 29/30; Trautmann u. Lepper, 2005, 903; Link u. Böhm, 2006, 691.

⁷⁰¹ Kayser et al., 1998, 147/148

⁷⁰² auch als Lipoid C oder O-Antigen bezeichnet

⁷⁰³ vor allem Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor TNF - alpha

⁷⁰⁴ Hahn et al., 2005a, 175; Link u. Böhm, 2006, 691

5. Sinn einer historischen Analyse der Cholera-Pathogenese

Erst die moderne Wissenschaftsgeschichte des 20. Jahrhunderts entwickelte ein Interesse an der Geschichte wissenschaftlicher Theorien und damit auch an Theorien, die sich im Nachhinein als falsch herausgestellt hatten. Zuvor hatte man Wissenschaftsgeschichte zu anderen Zwecken betrieben: Sie sollte die Tradition des Faches verdeutlichen, und Begriffe und Entwicklungen erklären, soweit sie fruchtbar gewesen waren. Sie war „nicht mehr als eine Chronologie der Ansammlung positiver Leistungen auf einem Spezialgebiet“.⁷⁰⁵ Der Vorteil einer Analyse vergangener und irrtümlicher Theorien zur Cholera-Pathogenese besteht in der Möglichkeit einer genaueren Beurteilung der Entwicklung medizinischer Forschung. Die überholten Theorien ermöglichen einen Zugang zu den Vorstellungen und Denkweisen ihrer Zeit, denn Theorien stehen nie für sich allein, sie werden durch andere Theorien beeinflusst und sind häufig – wie weiter oben erläutert – zunächst Analogievorstellungen bewährter Hypothesen auf anderen Gebieten. Ebenso wirken sich andere nicht-wissenschaftliche Faktoren wie politische, gesellschaftliche und sozioökonomische Ursachen auf eine Theorie aus.⁷⁰⁶

Im Rückblick scheint der Erkenntnisgewinn über die Cholera-Pathogenese relativ geradlinig erfolgt zu sein, wenn man ihn nur an den weiterhin gültigen Theorien festmacht. Erst das Hineinversetzen in die Situation vergangener Zeiten verdeutlicht die Mühsal, die zu den heute anerkannten Theorien geführt hat. Anhand der überholten Denkweisen lassen sich Irrwege und Fehler medizinischer Wissenschaft aufzeigen. Durch diese Sichtweise kann man aus der Geschichte lernen und die Forschung wird zielbewusster. Darüber hinaus zeigt die Abfolge der überholten Theorien eine Dynamik medizinischer Wissenschaft auf, die auch unser gegenwärtiges Verständnis fruchtbar beeinflussen kann: Der Glaube an die Unumstößlichkeit einer wissenschaftlichen Theorie kann zukünftige Forschung nicht fördern. Auch die gegenwärtigen Theorien sind Ausdruck der Gesellschaft, die sie hervorbringt. Die Betrachtung der zeitgenössischen Medizin mit dem Abstand des Historikers ermöglicht daher erst ein wirkliches Verständnis für eine gegenwärtige Theorie, ein Verständnis, das frei von Einflussgrößen und Modeströmungen der Zeit ist.⁷⁰⁷ Ein kritischer Blick auf die schon gewonnenen Erkenntnisse und das Wissen um ihre Zeitgebundenheit kann eine Forschung anregen, die aus dem bestehenden Konzept ausbricht, kann neue, revolutionäre Ideen und damit die Theorien von morgen hervorbringen.⁷⁰⁸ Es waren nicht nur die gegenwärtig als wahr bewerteten Theorien, welche die wissenschaftliche Entwicklung förderten, sondern auch die irrtümlichen Ideen, oder genauer ihre allmähliche Überwindung: So führte erst die Abkehr von der Vorstellung einer generalisierten parenteralen Wirkweise des Cholera-Giftes zurück auf das lokale Darmgeschehen bei der Cholera. Diese Rückbesinnung ermöglichte dann in relativ kurzer Zeit die Etablierung einer ebenso erfolgreichen wie simplen Therapie, der Oralen Rehydrationslösung, die darüber hinaus bei allen mit Exsikkose einhergehenden Durchfallerkrankungen angewendet werden kann.

Trotz der enormen Menge an Wissen um die Cholera bestehen aber immer noch ungelöste Rätsel. Ein vollkommenes Verständnis für diese Erkrankung, die als eine der besterforschten Infektionskrankheiten überhaupt gilt, ist möglicherweise auch in Zukunft nicht zu erwarten.

⁷⁰⁵ Kuhn, 1977, 172

⁷⁰⁶ Eine medizinische Theorie oder auch Idee (Idee von griechisch *eidos* = Bild) ist auch immer Abbild der Gesellschaft, der sie entspringen ist; vgl. auch Ackerknecht, 1992, 5; Unschuld, 2003, 284.

„Die Rolle von Wissenschaft für den neuzeitlichen Innovationsschwung ist grundsätzlich überschätzt worden. Nicht die Wissenschaften an sich, sondern Staat und Militär waren die treibenden und entscheidenden Modernisierungsinstanzen (...).“ Brise, 2003, 25.

⁷⁰⁷ Sigerist, 1926, 18/19

⁷⁰⁸ Ackerknecht, 1992, 5

Verglichen mit anderen weniger erforschten Infektionskrankheiten zeigt uns das Beispiel der Cholera, wie weit wir noch von einem wahren Verständnis für bakterielle Krankheiten bzw. Infektionskrankheiten entfernt sind. Andererseits sehen wir auch, dass selbst ein unvollkommenes Verständnis zu großen therapeutischen Erfolgen führen kann. In diesem Fall ist es nicht die kausale, sondern die symptomatische Therapie, die den Erfolg brachte.

Der Blick in die Wissenschafts- oder Medizingeschichte lohnt sich nicht nur für den Wissenschaftler, sondern auch für den praktizierenden Arzt, der täglich gefordert ist, die Errungenschaften der Medizin in die Praxis umzusetzen und eines hohen medizinischen Wissenstandes zum Trotz immer auch wieder scheitern wird. Aus der Medizingeschichte kann er sich ableiten, dass keine Theorie allgemeingültig ist und es immer Widersprüche geben wird. Macht sich der Arzt dies bewusst, kann er mehr als nur ein Ausführer seiner Wissenschaft sein. Er kann seine Aufgabe, die Menschen zu heilen, selbständiger und kritischer erfüllen. Mit dem Zugeständnis, dass unser heutiges medizinisches Wissen auch von externen Vorstellungen und Begebenheiten beeinflusst wird, und daher gar nicht so objektiv sein kann, wie es bisweilen vermutet wird, kann möglicherweise eine Balance zwischen dem Anspruch an eine theoretische Naturwissenschaft und einer vom menschlichem Leid geleiteten ärztlichen Praxis erreicht werden.

VII. Zusammenfassung

Mit der Entdeckung des spezifischen Choleraerregers *Vibrio cholerae* durch Robert Koch 1883 begann die bakteriologische Ära in der Geschichte der Choleraforschung. Seitdem entwickelten und erdachten Forscher eine ganze Reihe verschiedener Pathogenesetheorien, welche sich im gleichen Maße wie die ihnen zugrunde liegenden Vorstellungen der Pathophysiologie von den Infektionskrankheiten bzw. Durchfallerkrankungen änderten.

Die frühen Theorien zur Cholera-pathogenese standen unter dem Einfluss Robert Kochs. Seiner Ansicht nach handelte es sich bei der Cholera um eine generalisierte Intoxikation durch ein spezifisches bakterielles Stoffwechselprodukt, welches nach der oralen Aufnahme des Erregers und seiner Vermehrung im Dünndarm gebildet und im Zuge der Darminfektion in den Blutkreislauf gelangte. Dort bewirkte es einen Blutdruck- und Temperaturabfall, der im schlimmsten Fall im Kreislaufschock endete. Kochs Vorstellungen wurden trotz einzelner Gegenstimmen weitestgehend akzeptiert, weil sie mit den damaligen Ansichten von der Pathogenese bakterieller Krankheiten gut vereinbar waren. Darüber hinaus trugen auch das Gewicht seiner Autorität und die mangelnde Beweiskraft der wesentlich komplexeren Alternativhypothesen zu seinem Erfolg bei. In den zeitgenössischen Lehrbüchern dominierte die Auffassung, daß sich alle bakteriellen Krankheiten letztlich auf eine Vergiftung zurückführen ließen; eine Auffassung, die noch aus der vorbakteriellen Ära stammte und die Forschung bis weit in das 20. Jahrhundert beeinflussen sollte. Demnach galten die Leichengifte oder Ptomaine, die im Wirtsorganismus während des mikrobiellen Stoffwechsels entstanden, als typische bakterielle Gifte, die zu einer generalisierten Intoxikation führten und vorrangig die Kreislauforgane schwächten. Bei der Cholera gravis kam es zu einem besonders schweren Kreislaufversagen, was man als Beweis für die Vergiftungshypothese ansah.

Mit der Entdeckung des Diphtherietoxins 1888 durch Emile Roux und Alexandre Yersin, konnte erstmals ein spezifisches bakterielles Gift nachgewiesen werden, welches - anders als die Ptomaine - seine Wirkung enzymartig entfaltete. Im nächsten Jahrzehnt folgte der Nachweis weiterer spezifischer Toxine, allerdings nur bei grampositiven Bakterien. Für den gramnegativen *Vibrio cholerae* konnte weder ein spezifisches Toxin noch ein Ptomain nachgewiesen, geschweige denn einheitliche Ergebnisse im Tierexperiment erzielt werden. Das Hauptinteresse der Tierversuche dieser Zeit galt dabei der parenteralen Wirkung des Cholera-toxins, da man gemäß der Lehre Kochs von einer generalisierten Intoxikation ausging. Einige Stoffwechselprodukte der Vibrionen, die *in vitro* zu einer Hämolyse führten, konnten den Vorstellungen von einem spezifischen Toxin durchaus genügen. Doch waren diese Eigenschaften nicht durchgehend bei allen pathogenen *Vibrio cholerae* Stämmen nachweisbar und hatten im Wirtsorganismus keinerlei klinische Relevanz. In den 1920er und 1930er Jahren bestimmte die Frage um die pathogene Bedeutung dieser Substanzen die wissenschaftliche Diskussion. Später, seit den 1950er Jahren, nahm man die Fähigkeit der Vibrionen zur Hämolyse zur Kenntnis, auch wenn ihre Pathogenität weiterhin ungeklärt blieb.

Die frustrane Suche nach dem hypothetischen Cholera-gift hatte die Wissenschaftler der ersten Jahrzehnte zu einer neuartigen Vorstellung von einem Gift geführt, welches nicht in Form eines spezifischen Stoffwechselproduktes, sondern durch Bestandteile der toten Bakterienzelle selbst wirken sollte. Es wurde daher als Endotoxin bezeichnet, im Gegensatz zu den vom Mikroorganismus sezernierten Exotoxinen. Das Endotoxin wurde nach dem Tod des Bakteriums im Darmkanal freigesetzt und entfaltete seine Wirkung parenteral in Form eines Kreislaufversagens, nachdem es mit Hilfe seiner toxischen Fähigkeiten die Epithelbarriere des Darmes überwunden hatte. Diese Endotoxintheorie dominierte die Vorstellung der Cholera-pathogenese in den Lehrbüchern bis weit in die 1970er Jahre.

Daneben gab es vereinzelte Außenseitertheorien, welche die von Koch vertretene Auffassung von einem kausalen Zusammenhang zwischen Choleraerreger und Krankheit nicht teilten. Ihrer Ansicht nach genügte die bloße Existenz des spezifischen Erregers im Wirtsorganismus nicht, es mussten weitere Faktoren erfüllt sein, damit es zu einer Choleraerkrankung kommen konnte. Dies zeichnete sie als Theorien mit einem lokalistischen Einfluss aus. Die von Max von Pettenkofer vertretene lokalistische (Boden)Theorie war in den 1860er und 1870er Jahren die führende Pathogenesevorstellung von der Cholera gewesen, hatte aber mit der Etablierung der Kochschen Theorie stark an Interesse verloren. Einige Schüler Pettenkofers versuchten nun die lokalistische Lehre in einer gewissen Modifikation mit den neuen Erkenntnissen zu verknüpfen: So teilte auch Rudolf Emmerich die Vorstellung, dass die Cholera letztlich eine Vergiftung war, doch ging er dabei von einer Vergiftung durch Nitrit aus, welches erst durch den Stoffwechsel der Choleravibrionen im Darm entstehen konnte. Die zusätzliche Bildung von Salpetersäure bewirkte eine oberflächliche Zerstörung des Darmepithels und erleichterte so die Resorption des Nitrits in den Blutkreislauf. Im Wesentlichen vertrat auch Georg Sticker noch 1912 diese Ansicht Emmerichs: Allerdings hatte er erkannt, daß das Vermögen zur Nitratreduktion in Nitrit keine vibrienspezifische Stoffwechselleistung war und schloss daraus, daß die Choleravergiftung noch komplexer sein musste. Eine ebenfalls lokalistische Auffassung ging auf Carl von Nägeli zurück, der im Gegensatz zu Pettenkofer mehr als einen Erreger bei der Cholera vermutet hatte: einen wandernden spezifischen Keim und eine ihm günstige Bodenflora. Diese schon 1877 von Nägeli entworfene diblastische Theorie wurde noch um die Jahrhundertwende von einigen angesehenen Wissenschaftlern vertreten.

Eine vollkommen andere Pathogenesevorstellung und damit eine weitere Außenseiterhypothese ging auf Guiseppe Sanarelli zurück. Sanarelli hatte seine Theorie von einer anaphylaktischen Cholerawirkweise anhand seiner Beobachtungen diverser Tierversuche in den 1920er Jahren entwickelt: Unabhängig von der Infektionsart hatte er einen Enterotropismus der Choleravibrionen und eine nachfolgende Gastroenteritis an den Versuchstieren feststellen können. Diese Gastroenteritis führte seiner Ansicht nach zu einer Steigerung der Virulenz der im Darm natürlicherweise vorhandenen Colibakterien, die dadurch erst die Fähigkeit zur generalisierten Infektion des Wirtsorganismus erlangten. Sanarelli zufolge stellte diese Form der Cholera nichts anderes als eine Colisepsis dar. War ein Organismus allerdings schon durch eine frühere Choleraerkrankung mit den Vibrionenantigenen sensibilisiert, so entwickelte sich bei einer erneuten Infektion ein anaphylaktischer Schock, der sich im Stadium algidum äußerte. Sanarelli hatte dieses Stadium im Tierexperiment auch durch die Infektion mit anderen Bakterienspezies nach Gabe einer nichtletalen Dosis von Choleravibrionen im Abstand von 24 Stunden und somit unspezifisch auslösen können. In den 1940er Jahren schrieb man diesem als pseudoallergisch erkannten Phänomen zumindest eine nebensächliche Bedeutung bei der Cholerapathogenese zu, nachdem Sanarellis Vorstellungen bei seinen Zeitgenossen wenig Beachtung gefunden hatte.

Um die Mitte des 20. Jahrhunderts gelangten erstmals die lokalen Darmerscheinungen in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Quantitative vergleichende Untersuchungen und klinische Studien zu den Elektrolytverlusten im Stuhl und Blut der Cholerapatienten hatten ein neues Verständnis der Pathophysiologie der Cholerasympptome bewirkt: Es wurde ersichtlich, daß sich selbst die extraintestinalen Erscheinungen am Kreislauf und der Temperaturabfall auf den Wasser- und Elektrolytverlust zurückführen ließen.

1959 gelang den indischen Wissenschaftlern S. N. De und N. K. Dutta unabhängig voneinander der Nachweis der Choleraerkrankung am Tier. De prägte erstmals den Begriff der Enterotoxizität, womit er die lokale Wirkung des spezifischen Exotoxins am Darm beschrieb. Dutta konnte darüber hinaus beweisen, daß dem Endotoxin keine pathogenetische

Wirkung bei der Cholera zukam. Außerdem ist beiden Wissenschaftlern die Etablierung reproduzierbarer Tiermodelle zu verdanken. Somit konnten die Versuchsergebnisse von verschiedenen Wissenschaftlern wiederholt werden, ohne dass es zu widersprüchlichen Ergebnissen kam; eine wichtige Voraussetzung für jede weitere wissenschaftliche Pathogeneseforschung.

1960 bewies eine Biopsiestudie die lichtmikroskopische Unversehrtheit des Choleradarms am lebenden Studienobjekt. Damit war endgültig eine falsche histopathologische Ansicht widerlegt, welche von einer lokal zerstörerischen Wirkung des Cholera-toxins am Darmepithel ausgegangen war und sich seit dem 19. Jahrhundert trotz einzelner Gegenstimmen hartnäckig gehalten hatte. Zugleich mit einem wachsendem Interesse für die Ionen-transportvorgänge am Darm konzentrierten sich die Wissenschaftler nun auf eine funktionelle Wirkweise des Cholera-toxins: Robert Phillips entwarf Ende der 1950er Jahre eine Hypothese von der Natriumpumpeninhibition, die von einer hemmenden Beeinträchtigung eines Ionenkanals im Darm durch das Cholera-toxin ausging. Dieser Ionenkanal war für die Natriumaufnahme in die Darmzelle im Austausch zu Kalium zuständig. Eine Hemmung des Kanals hatte eine Wasser- und Elektrolyttakkumulation im Darmlumen zur Folge. Obwohl Phillips Hypothese spätestens 1968 widerlegt war, hatte diese Theorie von einer selektiven Hemmung eines Ionenkanals durch das Cholera-toxin eine neuartige Vorstellung von einer funktionellen Pathogenese geprägt. Weitere funktionelle Theorien gingen von einer erhöhten Permeabilität der Darmkapillaren oder des Darmepithels und von einem erhöhten Filtrationsdruck als Ursache der Choleradiarrhoe aus. Doch mit der weiteren Aufdeckung der physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge im Darm mit Hilfe entsprechender Modelle stellte es sich in den 1970er Jahren heraus, dass die Choleradiarrhoe letztlich durch eine vermehrte Sekretion von Chloridionen hervorgerufen wurde, was osmosebedingt zu einem Wasser- und Elektrolytausstrom in das Darmlumen führte. Damit konnte den anderen funktionellen Mechanismen aber nur noch eine nebensächliche Rolle bei der Cholera-pathogenese zukommen und die Choleraforschung konzentrierte sich nun auf eine Substanz, die zu der vermehrten Sekretion führte.

Gleichzeitig hatte Richard Finkelstein nach jahrelanger Forschung 1969 die Isolierung des Cholera-toxins erreichen können. Somit war es endlich möglich, das Toxin im gereinigten Zustand und in unbegrenzter Menge zu untersuchen. Eine Vielzahl von Labors konnte sich nun mit der Forschung um die Toxineffekte beschäftigen. Darüber hinaus erleichterten die Arbeiten Finkelsteins die Aufklärung der komplexen Toxinstruktur in eine bindende Untereinheit B und eine enzymatisch aktive Untereinheit A wesentlich. Die Aufdeckung des spezifischen Toxinrezeptors im Wirtsorganismus 1975 konnte diese komplexe Struktur nochmals bestätigen.

Die Entdeckung zahlreicher extraintestinaler Effekte des Cholera-toxins förderte die Grundlagenforschung und führte wiederum zu einem neuen Verständnis von der Wirkweise bakterieller Toxine. Die gegenwärtig vorherrschende Adenylatzyklasetheorie wurde im Zuge der aufkommenden Molekulargenetik und einer zunehmenden Konzentration auf subzelluläre Signalverarbeitungsmechanismen entwickelt. In Analogie zu der molekularen Mechanismus eines anderen bakteriellen Toxins, des Diphtherietoxins, konnte Michael Gill 1978 die wichtigsten intrazellulären Schritte der Cholera-toxinpathogenese aufdecken: Demnach kam es - nach der spezifischen Bindung an den Gangliosidrezeptor durch die B - Untereinheit des Cholera-toxins - zu einer irreversiblen Inaktivierung des Regulationsproteins der Adenylatzyklase durch die A - Untereinheit. Die Adenylatzyklase blieb somit permanent aktiviert. Das hatte eine erhöhte intrazelluläre cAMP - Konzentration zur Folge, was

schließlich nach weiteren intrazellulären Zwischenschritten in einer vermehrten Chloridionensekretion mit nachfolgenden Wasserausstrom in das Darmlumen resultierte.

Unter dem zunehmenden Einfluss einer konstitutionspathologischen Auffassung bei der Krankheitsentstehung seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts und einem verbesserten Verständnis für die lokalen Darmvorgänge gewannen die Virulenzfaktoren, insbesondere die Kolonisations- und Adhäsionsfaktoren des Choleraerregers an Aufmerksamkeit. In den 1970er Jahren wurde es allmählich ersichtlich, dass diese Faktoren erst die Voraussetzung für eine Infektion und damit auch für die Toxinwirkung darstellten.

Die Beschäftigung mit der Vibrionengenetik offenbarte ein neues Verständnis für die Regulation der Virulenz. Die neuen rekombinanten Techniken ermöglichten seit den 1980er Jahren Studien mit Vibrionenmutanten, die eine Deletion für das Toxin genom aufwiesen und zeigten so, dass neben dem Choleraenterotoxin weitere Toxine existieren mussten, die ebenfalls einen Anteil am Durchfallgeschehen hatten.

Der 1905 von Gotschlich entdeckte *Vibrio eltor*, den man zunächst für einen Vertreter eines apathogenen choleraähnlichen Vibrionenstamms gehalten hatte, verursachte von 1961 an die Siebente Choleraepidemie. Die Wissenschaftler entwickelten daraufhin eine Taxonomie, die der neuen epidemiologischen Situation gerecht wurde und neben dem klassischen Choleraerreger eine weitere pathogene Serovariante, den Biotypen *eltor*, zuließ. Im Gegensatz zu diesen beiden pathogenen O1 – Vibrionenstämmen unterschied man die Non – O1 – Stämme, unter denen einige zwar eine der Cholera sehr ähnliche Klinik erzeugen konnten, aber dennoch als nicht choleraerzeugend galten. Anfang der 1970er Jahre wurden Non – O1 – Stämme beschrieben, welche die Fähigkeit zur Produktion eines dem Choleraenterotoxin sehr ähnlichen, wenn nicht mit diesem identischen Toxin aufwiesen. 1992 schließlich kam es auf dem indischen Subkontinent zu vereinzelt Choleraepidemien, die durch einen Non – O1 – Stamm, dem *Vibrio cholerae* O139 Bengal, hervorgerufen worden waren und zeitweise den dort endemischen *Vibrio cholerae eltor* verdrängten. Neben der Entstehung eines neuen pathogenen Serotypen zeigten sich seit den 1990er Jahren eine zunehmende globale Krankheitsinzidenz und eine zunehmende Anzahl an betroffenen Ländern. Die sanitären Missstände in den meisten Entwicklungsländern stellen derzeit eine ernstzunehmende Bedrohung für das Aufkommen neuer Epidemien dar.

Die Pathogenese der Cholera weist gegenwärtig noch viele ungelöste Rätsel auf: Diese betreffen vor allem die Bakterium – Wirtszell – Interaktion, ein genaueres Verständnis für die intrazelluläre Wirkweise des Choleraenterotoxins und die Bedeutung von zusätzlichen Virulenzfaktoren und Enterotoxinen. Auch auf anderen Gebieten stehen die Wissenschaftler vor nicht gelösten Problemen: Dies gilt insbesondere für die Mechanismen der lokalen Darmimmunität und die Entstehungsmöglichkeiten neuer pathogener Serotypen. Die Cholera wird daher auch im neuen Jahrtausend ein medizinisches und gesundheitspolitisches Problem bleiben.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Lehrbücher und Lexika

Abbas, Abul K., Lichtman, Andrew H., Pober, Jordan S.: Immunologie. Übersetzt v. Beda M. Stadler u. Max Hess. Bern, Göttingen, Toronto 1996.

Ackerknecht, Erwin H.: Geschichte der Medizin. 7. überarb. u. erg. Aufl. von Axel Hinrich Murken. Stuttgart 1992.

Black, Robert E.: Cholera. In: Public Health and Preventive Medicine. Hrsg. v. John M. Last u. Robert B. Wallace. 13. Aufl. Norwalk 1992. S. 176 – 178.

Brauer: Ratschläge zur Behandlung der Ruhr und Cholera im Felde und in den Lazaretten. 2. Aufl. Königsberg 1915.

Breithaupt, H., Lasch, H. G., Böttger, G.: Infektionen. In: Innere Medizin und Chirurgie. Hrsg. v. Karl Vosschulte, Hanns - Gotthard Lasch u. Fritz Heinrich. Stuttgart 1979. S. 1087 – 1189.

Christie, Andrew B.: Cholera. Infectious Diseases: Epidemiology and Clinical Practice. Bd.1. 4.Aufl. Edinburgh 1987. S. 204 -230.

Diesfeld, H. J.: Tropische und kosmopolitisch – parasitäre Erkrankungen. In: Innere Medizin. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Hrsg. v. Gotthard Schettler. Bd. 1. 3. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1972. S. 443 – 489.

Diesfeld, H. J.: Tropische und kosmopolitisch – parasitäre Erkrankungen. In: Innere Medizin. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Hrsg. v. Gotthard Schettler. Bd. 1. 4. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1976. S. 611 – 661.

Doerr, Robert: Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allgemeiner Darstellung. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. G. v. Bergmann. Bd.1. Berlin 1931. S. 51 – 144.

Doerr, Robert: Allgemeine Lehre von den Infektionskrankheiten. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. H. Schwiegk u. A. Jores. Bd.1. 6. u. 7. Neubearb. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1949. S. 1-109

Doerr, Robert: Cholera. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. H. Schwiegk u. A. Jores. Bd.1. 6. u. 7. Neubearb. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1949. S. 255 – 259.

Doerr, Robert u. Elias, Herbert: Cholera asiatica. In : Handbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. G. v. Bergmann u. R. Staehelin. Bd. 1 Infektionskrankheiten. Teil 1. 2. Aufl. Berlin 1925. S. 539 – 580.

Doerr, Robert u. Elias, Herbert: Cholera asiatica. In : Handbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. G. v. Bergmann u. R. Staehelin. Bd. 1 Infektionskrankheiten. 3. Aufl. Berlin 1934. S. 785 – 816.

Domarus, A. von: Grundriss der Inneren Medizin. 13. verbessert. Aufl. Berlin 1940.

Eckart, Wolfgang U.: Geschichte der Medizin. 5. korrigierte u. aktual. Aufl. Heidelberg 2005.

Eble, Burkhard: Drittes Hauptstück. Die wichtigsten Volksseuchen. In: Curt Sprengel's Versuch einer pragmatischen Geschichte der Arzneikunde. Fortgesetzt von Burkhard Eble. Sechsten Theiles zweite Abtheilung, enthaltend Die Geschichte der practischen Arzneikunde (Systeme, Epidemien, Heilmittel, Bäder) vom Jahre 1800 – 1825. S. 204 - 402.

Eisenberg, James: Bakteriologische Diagnostik. Hilfstabellen zum Gebrauch beim praktischen Arbeiten. 3. völlig umgearb. u. sehr vermehrte Aufl. Hamburg u. Leipzig 1891.

Eulenburg, Albert (Hrsg): Real - Encyclopädie der gesamten Heilkunde. Bd. 2 und 4. 3.Aufl. Wien und Leipzig 1894.

Eulenburg, Albert (Hrsg): Real - Encyclopädie der gesamten Heilkunde. Bd.11. Wien und Leipzig 1896.

Förster, Erich: Die wichtigsten Infektionskrankheiten. In: Innere Medizin. Systematisches Lehrbuch und Leitfaden für die ärztliche Praxis. Hrsg. v. Gerhard Brüscke u. Friedrich – Horst Schulz. Jena 1970. S. 375 – 460.

Fossel, Victor: Geschichte der epidemischen Krankheiten. In: Handbuch der Geschichte der Medizin. Hrsg. v. Max Neuburger und Julius Pagel. Bd. 2. Jena, 1903. S. 736 - 901.

Friedberger, Ernst: Die epidemische Cholera (*Cholera asiatica*). In: Lehrbuch der Mikrobiologie. Hrsg. v. Ernst Friedberger u. Richard Pfeiffer. Bd. 2. Jena 1919. S. 493 – 533.

Geissler, Michael: Kolon. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. v. Walter Siegenthaler u. Hubert E. Blum. 9 völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart 2006. S. 831 – 858.

Georges, K. E.: Kleines lateinisch-deutsches Handwörterbuch. Leipzig 1864.

Germer, W. u. Hofmann, S.: Cholera asiatica. In: Innere Medizin in Praxis und Klinik. Hrsg. v. H. Hornbostel, W. Kaufmann u. W. Siegenthaler. Bd.3. Blut und blutbildende Organe, Immunologie, Infektionen, Physikalische Einwirkungen. Stuttgart 1973. S. 161 – 162.

Germer, Wolfdietrich: Krankheiten der Vibrio. In: Infektionskrankheiten in drei Bänden. Hrsg. v. O. Gsell u. W. Mohr. Bd. 2. Krankheiten durch Bakterien. Teil 2. Berlin, Heidelberg, New York 1968. S. 734 – 751.

Germer, Wolfdietrich: Infektiöse und invasive Erkrankungen. H. Cholera asiatica. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. R. Gross, D. Jahn u. P. Schölmerich. 2. Neubearb. Aufl. Stuttgart 1970. S. 39 - 101.

Germer, Wolfdietrich: Übertragbare Krankheiten. I. 1. Infektionen durch Vibrionen. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. R. Gross u. P. Schölmerich. 5. völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart 1977. S. 62 – 63.

Gilsdorf, U. u. Schäfer, E.: Tropische und kosmopolitisch – parasitäre Erkrankungen. In: Innere Medizin. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Hrsg. v. Gotthard Schettler. Bd. 1. Stuttgart 1969. S. 452 – 475.

Gilsdorf, U. u. Schäfer, E.: Tropische und kosmopolitisch – parasitäre Erkrankungen. In: Innere Medizin. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Hrsg. v. Gotthard Schettler. Bd. 1. 2. überarb. Aufl. Stuttgart 1970. S. 457 – 480.

Grunke, W.: Die Infektionskrankheiten. Cholera (asiatica). In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Bd.1. Jena 1961. S. 119 – 121.

Günther, O.: Die Cholera. In: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Hrsg. v. Arthur Grumbach u. Otto Bonin. Bd.1. 2. neubearb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1969. S. 808 – 818.

Gulbins E, Lang F: Signaltransduktion. In: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Hrsg. v. Robert F. Schmidt, Florian Lang u. Gerhard Thews. 29. vollständig neu bearbeitete u. aktualisierte Aufl. Heidelberg 2004. S. 25 – 37.

Gundel, Max u. Schürmann, Walter: Lehrbuch der Mikrobiologie und Immunbiologie. Zugleich 2. Aufl. des Leitfadens der Mikrobiologie und Serologie v. E. Gotschlich u. W. Schürmann. Berlin 1939.

Guttman, Walter: Medizinische Terminologie. 2. Aufl. Berlin und Wien 1906.

Guttman, Walter: Medizinische Terminologie. 16.-20. Aufl. Berlin und Wien 1923.

Gutzeit, Kurt: Taschenbuch der ansteckenden Krankheiten des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Kriegserfahrungen. 2. Aufl. Berlin und Wien 1944.

Haeser, H.: Lehrbuch der Geschichte der Medicin und der Volkskrankheiten, Jena 1845.

Hahn, H., Klein, P., Giesbrecht, P. et al.: Allgemeine Bakteriologie. Bakterien: Definition und Aufbau. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. v. Helmut Hahn, Dietrich Falke, Stefan H. E. Kaufmann u. Uwe Ullmann. 5. vollständig aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg 2005. S. 169 – 179. (zit. Hahn et al., 2005a)

Hahn Helmut u. Liesenfeld Oliver: Vibrionen, Aeromonas. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. v. Helmut Hahn, Dietrich Falke, Stefan H. E. Kaufmann u. Uwe Ullmann. 5. vollständig aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg 2005. S. 272 – 278.

Hahn H., Miksits K., Bhakdi S.: Grundbegriffe der Infektionslehre. Infektion. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. v. Helmut Hahn, Dietrich Falke, Stefan H. E. Kaufmann u. Uwe Ullmann. 5. vollständig aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg 2005. S. 21 – 34. (zit. Hahn et al., 2005b)

Hahn H., Miksits K., Bhakdi S.: Grundbegriffe der Infektionslehre. Pathogenität und Virulenz. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. v. Helmut Hahn, Dietrich Falke, Stefan H. E. Kaufmann u. Uwe Ullmann. 5. vollständig aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg 2005. S. 19 – 20 (zit. Hahn et al., 2005c)

Heesemann, Jürgen: Die Familien der Vibrionaceae und Aeromonadaceae. In: Medizinische Mikrobiologie. Hrsg. v. Werner Köhler, Hans J. Eggers, Bernhard Fleischer et al. (vorm. Brandis et al.) 8. völlig neu bearb. Aufl. München, Jena, 2001. S. 329 – 337.

Hetsch, H.: Choleraimmunität und Cholerashutzimpfung. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Hrsg. v. W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Bd. 4. Teil 1. Jena, Berlin, Wien 1928. S. 125 – 178.

Herold, Gerd (Hrsg.): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln 2001.

His, W. d. J.: Die klinisch wichtigsten Vergiftungen. Arsen. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. J. von Mering. Jena 1901. S. 1012 - 1042.

Höring, Felix O.: Klinische Infektionslehre. Einführung in die Pathogenese der Infektionskrankheiten. Berlin 1938.

Höring, Felix O.: Spezielle Pathologie und Therapie der Infektionskrankheiten. 4. Cholera. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. H. Schwiegk u. A. Jores. Bd.1. 6. und 7. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1949. S. 255 – 259.

Hof, Herbert u. Dörries, Rüdiger: Medizinische Mikrobiologie. (Duale Reihe. Hrsg. v. Alexander u. Konstantin Bob.) 3. komplett überarb. u. erweiterte Aufl. Stuttgart 2005.

Hoffmann, W.: Cholera asiatica. In: Lehrbuch der Militärhygiene. Hrsg. v. A. Waldmann u. W. Hoffmann. Berlin 1936. S. 489 – 492.

Hofmann, Friedrich u. Tiller, Friedrich – Wilhelm: Infektiologie in Stichworten. Landsberg / Lech 1993.

Jetter, Dieter: Geschichte der Medizin. Einführung in die Entwicklung der Heilkunde aller Länder und Zeiten. Stuttgart 1991.

Jochmann, G.: Therapie der Infektionskrankheiten. Cholera. In: Lehrbuch der Therapie innerer Krankheiten. Hrsg. v. Paul Krause u. Carl Garrè. Bd.1. Jena 1911. S. 68 – 73.

Jochmann, G.: Bakteriotherapie. Cholera. In: Lehrbuch der Therapie innerer Krankheiten. Hrsg. v. Paul Krause u. Carl Garrè. Bd.2. Jena 1911. S. 579 – 580.

Kaufmann, S. H. E.: Infektabwehr. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. v. Helmut Hahn, Dietrich Falke, Stefan H. E. Kaufmann u. Uwe Ullmann. 5. vollständig aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg 2005. S. 130 – 141.

Kayser, Fritz H., Bienz, Kurt A., Eckert, Johannes et al.: Medizinische Mikrobiologie. 9. überarb. u. neugestalt. Aufl. Stuttgart, New York 1998.

Keusch, Gerald T. u. Deresiewicz, Robert L.: Cholera und andere Vibriosen. In: Harrison's Innere Medizin. Hrsg. v. Kurt J. G. Schmailzl. Bd.1. Dt. Ausg. der 13. Aufl. Berlin, Wien 1995. S. 814 – 818.

Knothe, H.: Pseudomonaceae. Vibrionen. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten. Hrsg. v. H. Replow u. H. J. Otte. 1. Aufl. Stuttgart 1961. S. 247 – 250.

Knothe, H.: Pseudomonaceae. Vibrionen. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten. Hrsg. v. H. Replow u. H. J. Otte. 2. völlig Neubearb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1965. S. 301 – 307.

Kraus, R.: VIII. Über Toxine und Antitoxine der Vibrionen. Über Avidität der Antitoxine. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Hrsg. v. W. Kolle, R. Kraus, P. Uhlenhuth. Bd. 2. Teil 1. Jena, Berlin und Wien 1929. S. 609 – 634.

Krause, Paul: Cholera asiatica. In: Handbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. L. Mohr u. R. Staehelin. Bd. 1. Infektionskrankheiten. Berlin 1911. S. 305 – 340.

Krause, Paul u. Rumpf, Th.: Cholera asiatica. In: Handbuch der Tropenkrankheiten. Hrsg. v. Carl Mense. Bd. 3. 2. Aufl. Leipzig 1914. S. 242 – 325.

Krehl, Ludolf: Die Entstehung, Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten. Bd. 1. Pathologische Physiologie. 13. Aufl. Leipzig 1930.

Kolle, W. u. Hetsch, H.: Die Experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. Bd. 1. 5. Aufl. Berlin u. Wien 1919.

Kolle, W. u. Hetsch, H.: Die Experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. Bd. 1. 7. durchgehend umgearb. Aufl. Berlin u. Wien 1929.

Kolle, W. u. Prigge, R.: Cholera asiatica. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Hrsg. v. W. Kolle, R. Kraus u. P. Uhlenhuth. Bd. 4. Teil 1. 3. erw. Aufl. Jena, Berlin, Wien 1928. S. 1 – 124.

Lehmann, Karl B. u. Neumann, Rudolf O.: Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speciellen bakteriologischen Diagnostik. Teil II: Text. München 1896.

Lehmann, Karl B. u. Neumann, Rudolf O.: Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speciellen bakteriologischen Diagnostik. Teil II: Text. 4. vermehrte u. verbesserte Aufl. München 1907.

Lehmann, Karl B. u. Neumann, Rudolf O.: Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speciellen bakteriologischen Diagnostik. Teil II: Text. 5. umgearb. u. vermehrte Aufl. München 1912.

Lehmann, Karl B. u. Neumann, Rudolf O.: Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speciellen bakteriologischen Diagnostik. Teil II: Text. 6. Aufl. durch einen Nachtrag ergänzter Neudruck der 5. Aufl. München 1920.

Lehmann, Karl B. u. Neumann, Rudolf O.: Atlas und Grundriß der Bakteriologie und Lehrbuch der speciellen bakteriologischen Diagnostik. Teil II: Text. 7. völlig umgearb. Aufl. München 1927.

Link Andreas u. Böhm, Michael: Schock. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. v. Walter Siegenthaler u. Hubert E. Blum. 9 völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart 2006. S. 682 – 694.

Lippelt, H.: Cholera asiatica. In: Klinik der Gegenwart. Handbuch der praktischen Medizin. Hrsg. v. Hans Erhard Bock, Wolfgang Gerok u. Fritz Hartmann. Bd.5. München, Wien, Baltimore 1973. S. E 201 – 207.

Lode, Hartmut u. Stahlmann, Ralf: Infektiologie. Zug 1984.

Lucke, Hans: Grundzüge der pathologischen Physiologie. 2. Aufl. Berlin 1936.

Miksits, Klaus, Großgebauer, Klaus, Hahn, Helmut: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Ein Leitfaden. Berlin, Heidelberg, New York 1992.

Mössner, G., Thomssen, R., Wurm, K.: Infektionskrankheiten. In: Innere Medizin. Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte. Hrsg. v. Hans Adolf Kühn. Bd. 1. 3. Neubearb. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York 1971. S. 25 – 192.

Much, Hans: Krankheitsentstehung und Krankheitsverhütung und geheimnisvolle Lebensäußerungen des Körpers. Öffentliche im hamburgischen Vorlesungsgebäude in den Wintern 1911 und 1912 gehaltene Vorlesungen. Würzburg 1913.

Nauck, Ernst Georg: Cholera asiatica. In: Handbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiégk. Bd.1. Infektionskrankheiten. 2. Teil. 4. Aufl. Berlin, 1952. S. 61 – 99.

Nauck, Ernst Georg: Durch Bakterien verursachte Krankheiten. Cholera asiatica. In: Lehrbuch der Tropenkrankheiten. Hrsg. v. Ernst Georg Nauck. 1. Aufl. Stuttgart 1956. S. 246 – 252.

Oethinger, Margret: Kurzlehrbuch Mikrobiologie und Immunologie. 11. aktualisierte Aufl. München und Jena, 2004.

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Bearb. v. d. Wörterbuch - Red. des Verl. unter der Leitung von Helmut Hildebrandt. 258. neu bearb. Aufl. Berlin 1998.

Riedel, Otto: Die Cholera. Entstehung, Wesen und Verhütung derselben. Berlin 1887.

Romberg, Ernst: Die akuten Infektionskrankheiten. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. J. von Mering. Jena 1901. S. 3 - 199.

Romberg, Ernst: Die akuten Infektionskrankheiten. In: J. von Merings Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. L. Krehl. 7. verbesserte u. vermehrte Aufl. Jena 1911. S. 1 – 190.

Romberg, Ernst: Die akuten Infektionskrankheiten. In: J. von Merings Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. L. Krehl. 9. Aufl. Jena 1915. S. 1 - 181.

Romberg, Ernst: Die Cholera asiatica. In: J. von Merings Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. L. Krehl. 15. Aufl. Jena 1925. S. 112 – 117.

Rumpf, Th.: Ueber Cholera nostras und Cholera indica. In: Die Deutsche Klinik. Hrsg. v. Ernst von Leyden und Felix Klemperer. Bd. II. Infektionskrankheiten. Berlin, Wien 1903. S. 81 – 105.

Schaal, Klaus P.: Die Familie der Vibrionaceae. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Hrsg. v. Hans Jürgen Otte u. Henning Brandis. 4. völlig Neubearb. Aufl. Stuttgart, New York 1978. S. 277 – 282.

Schaal, Klaus P.: Die Familie der Vibrionaceae. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Hrsg. v. Hans Jürgen Otte u. Henning Brandis. 5. Neubearb. Aufl. Stuttgart, New York 1984. S. 331 – 341.

Schaal, Klaus P.: Die Familien der Vibrionaceae und Aeromonadeae. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Hrsg. v. Henning Brandis, Hans J. Eggers, Werner Kohler u. Gerhard Pulverer. 7. völlig Neubearb. Aufl. Stuttgart, Jena, New York 1994. S. 437 – 449.

Schulzke, J. D. u. Riecken, E. O.: Dünndarm. In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. v. Walter Siegenthaler. 8. Neubearb. Aufl. Stuttgart, New York 2001. S. 811 – 827.

Seyfarth, C.: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten für Studierende und Ärzte. Bd. 1. 31. u. 32. völlig neu bearb. Aufl. Berlin 1934.

Silbernagel, Stefan u. Lang, Florian: Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. korrigierte Aufl. Stuttgart 2005.

Staehelein, R.: Spezielle Pathologie und Therapie der Infektionskrankheiten. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. G. v. Bergmann. Bd. 1. Berlin 1931. S. 151 – 295.

Staehelein, R.: Spezielle Pathologie und Therapie der Infektionskrankheiten. IV. In Mitteleuropa nur zeitweise epidemisch auftretende Krankheiten. Cholera. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. H. Assmann. Bd. 1. 3. Aufl. Berlin 1936. S. 285 – 289.

Staehelein, R.: Spezielle Pathologie und Therapie der Infektionskrankheiten. IV. In Mitteleuropa nur zeitweise epidemisch auftretende Krankheiten. Cholera. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. H. Assmann. Bd. 1. 4. Aufl. Berlin 1939. S. 321 – 326.

Steinrück, Hartmut u. Grahlow, Wolf – Dieter: Vibrio – Infektionen. In: Infektiologie. Hrsg. v. Hans Wolfgang Ocklitz, Hanspeter Mochmann, Burkhard Schneeweiß. 2. überarb. Aufl. Stuttgart, New York 1978. S. 316 – 324.

Sticker, Georg: Abhandlungen aus der Seuchengeschichte und Seuchenlehre. Bd. 2. Die Cholera. Gießen 1912.

Stoerk, Oskar: Über Cholera. In: Beiträge zur pathologischen Anatomie. Hrsg. v. Ziegler. Bd. 17. 1916. S. 121 -174.

Strümpell, Adolf: Lehrbuch der spezifischen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Für Studierende und Ärzte. Bd. 1. 19. vielfach verb. u. vermehrte Aufl. Leipzig 1914.

Thofern, E.: Pseudomonas, Vibrio und Spirillum. Vibrio comma. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Hrsg. v. H. Replow u. H. - J. Otte. 3. völlig Neubearb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1968. S. 326 – 332.

Trautmann, M. u. Lepper, P. M.: Sepsis. In: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. v. Helmut Hahn, Dietrich Falke, Stefan H. E. Kaufmann u. Uwe Ullmann. 5. vollständig aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg 2005. S. 903 – 910.

Vaupel P.: Funktionen des Magen-Darm-Trakts (Kap.38). In: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Hrsg. v. Robert F. Schmidt, Florian Lang und Gerhard Thews. 29. vollst. neu bearb. u. akt. Aufl. Heidelberg 2004. S. 837 – 887.

Wanitschke, R.: Diarrhöen. III. Sekretorische Diarrhö. In: Handbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. H. Schwiegk u. E. Buchborn. Bd. 3 Verdauungsorgane. Teil A Dünndarm. (Hrsg. v. W. F. Caspary). 5. völlig neu bearb. u. erw. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York 1983. S. 671 – 674.

Werk, Roland: Medizinische Bakteriologie und Infektiologie. Basiswissen und Diagnostik. Berlin, Heidelberg, New York 1990.

Wiesmann, Ernst: Medizinische Mikrobiologie. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. 2. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1971.

Wiesmann, Ernst: Medizinische Mikrobiologie. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. 3. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1974.

Wiesmann, Ernst: Medizinische Mikrobiologie. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch mit 150 Prüfungsfragen und einem Schlüssel zum Gegenstandskatalog. 4. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart 1978.

Wolf, Hans Julius: Einführung in die Innere Medizin. 2. erw. Aufl. Leipzig 1943.

Wurm, K. u. Walter, A. M.: Infektionskrankheiten. In: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. v. Ludwig Heilmeyer. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955. S. 9 - 213.

2. Weitere Bücher und Veröffentlichungen

Alam N. H., Majumder R. N., Fuchs G. J. et al.: Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: a randomised double - blind clinical trial. *The Lancet* 354 (1999) S. 296-299.

Al-Awqati Q., Cameron J. L., Field M. et al.: Response of human ileal mucosa to cholera toxin and theophylline. *J. Clin. Invest.* 49 (1970) S. 2a.

Andree, Christian: *Rudolf Virchow. Leben und Ethos eines großen Arztes.* München 2002.

Anonym: Von der deutschen Cholera - Commission. *Dt. Med. Wsch.* 9 (1883) S. 674. (zit. Anonym, 1883a)

Anonym: Der Bericht der französischen Cholera - Commission. *Dt. Med. Wsch.* 9 (1883) S. 688 – 689. (zit. Anonym, 1883b)

Anonym: Aus dem ärztlichen Verein zu München. Dr. R. Emmerich: Ueber die Cholera in Neapel und die in Choleraleichen und Cholera-kranken gefundenen Pilze. *Dt. Med. Wsch.* 10 (1884) S. 813 – 819. (zit. Anonym, 1884)

Anonym: Controverses zur Cholera. Europäische Resonanz der asiatischen Seuche. Hrsg. v. Hoffmann – La Roche AG, Kaiserslautern 1965. (zit. Anonym, 1965)

Banwell J.G., Pierce N. F., Mitra R. C. et al.: Intestinal fluid and electrolyte transport in human cholera. *J. Clin. Invest.* 49 (1970) S. 183 – 195.

Barua, Dhiman: WHO activities in the control of acute diarrhoeal diseases including cholera. In: *Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem.* 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 26 – 33.

Barua, Dhiman: History of cholera. In: *Cholera.* Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 1 – 36.

Barua, Dhiman u. Merson, Michael H.: Prevention and control of cholera. In: *Cholera.* Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 329 – 349.

Basu: *Vibrio cholerae* O139 in Calcutta, 1992 - 1998. Incidence, Antibiograms and Genotypes. *Emerg. Infect. Dis.* 6 (2000). <www.medscape.com/viewarticle/414704> 12.10.2005.

Bhattacharjee, Apurba K. u. Mosley, Wiley H.: Selective destruction of skin permeability activity in cholera toxin: effect of acid on cholera enterotoxin. *Infect. Immun.* 8 (1973) S. 133 -136.

Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Mediziner. Hrsg. v. Dietrich von Engelhardt. München 2002.

Bochalli, Richard: *Robert Koch. Der Schöpfer der modernen Bakteriologie.* Stuttgart 1954.

Börner P.: Das Festmahl zu Ehren der Cholera - Commission. Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 333.

Börner P.: Die Berichte der deutschen und ihre Beurtheilung im Auslande. Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 135.

Börner P.: Über die Cholera. Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 463 - 465, 496 - 497, 512, 541, 584.

Börner P.: Weiteres zur Choleraforschung. Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 803.

Breyer, Harald: Max von Pettenkofer. Arzt im Vorfeld der Krankheit. In: Humanisten der Tat. Hervorragende Ärzte im Dienste des Menschen. Hrsg. v. Wolfgang Genschorek u. Albrecht Gläser. Leipzig 1985.

Briese, Olaf: Angst in den Zeiten der Cholera. Bd. 1. Über kulturelle Ursprünge des Bakteriums. Seuchen - Cordon I. Berlin 2003.

Brock, Thomas D.: Robert Koch, a life in medicine and bacteriology. Madison 1988.

Burrows, William u. Sack, R. Bradley: Animal models of cholera. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William Burrows. Philadelphia, London, Toronto 1974. S. 189 – 205.

Carpenter Charles C. J.: Cholera enterotoxin – recent investigations yield insights into transport processes. Amer. J. Med. 50 (1971) S. 1- 7.

Carpenter Charles C. J., Sack R. B., Feeley J. C. et al.: Site and characteristics of electrolyte loss and effect of intraluminal glucose in experimental canine cholera. J. Clin. Invest. 47 (1968a) S. 1210 - 1220.

Carpenter Charles C. J. u. Greenough William B. III.: Response of the canine duodenum to intraluminal challenge with cholera exotoxin. J. Clin. Invest. 47 (1968b) S. 2600 - 2607.

Carpenter, Charles C. J., Greenough, William B. III., Gordon, Robert S.: Pathogenesis and pathophysiology of cholera. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William Burrows. Philadelphia, London, Toronto 1974. S. 129 – 141.

Carpenter, Charles C. J.: Foreword. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. IX – X.

Carter, Kay Codell: Essays of Robert Koch. New York, Westport, London 1987.

Chalmers, A. F.: Wege der Wissenschaft. Einführung in die Wissenschaftstheorie. Hrsg. u. übersetzt v. Niels Bergemann u. Jochen Prümper. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York 1994.

Chaudhuri, Amit u. De S.: Cholera and blood-groups. The Lancet (1977) S. 404.

Choksy, Khan Bahadur N. H.: On the treatment of cholera. In: Papers on plague, relapsing fever and cholera. Hrsg. v. Khan Bahadur Choksy. Bombay 1909. S. 50 – 52.

Colwell, Rita R. u. Spira, William M.: The ecology of *Vibrio cholerae*. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 107 – 127.

Craig, John P.: A survey of the enterotoxic enteropathies. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 15 -25.

De S.N.: Enterotoxicity of bacteria-free culture-filtrate of *Vibrio cholerae*. Nature 183 (1959) S. 1533-1534.

De Simone, Ennio: Cholera morbus. Epidemie, medicina e pregiudizi nel Salento dell'Ottocento. Lecce 1994.

DiBona D. R., Chen L. C., Sharp G. W. G.: A study of intercellular spaces in the rabbit jejunum during acute volume expansion and after treatment with cholera toxin. J. Clin. Invest. 53 (1974) S. 1300 - 1307.

Diepgen, Paul: Georg Sticker. Zu seinem 70. Geburtstag am 18. April 1930. In: Galerie hervorragender Ärzte und Naturforscher. Münch. Med. Wschr. 16 (1930) S. 685.

Diepgen, Paul: Krankheitswesen und Krankheitsursache in der spekulativen Pathologie des 19. Jahrhunderts. Arch. f. Ges. d. Med. 18 (1926) S. 302 – 327.

Donowitz Mark, Charney Alan N., Hynes Richard et al.: Significance of abnormal rabbit ileal histology in the pathogenesis of diarrhea. Infect. Immun. 26 (1979) S. 380 - 386.

Dorn, Susanne: “Die Proteomik – Ära beginnt erst” Interview mit Christoph Hüls und Stefan Müllner vom Dortmunder Proteomsuchdienst Protagen. Laborjournal 4 (2006) S. 68 – 71.

Dutta N.K., Panse M.W., Kulkarni D.R.: Role of cholera toxin in experimental cholera. J Bacteriol. 78 (1959) S. 594 – 595.

Dutta, N. K. u. Oza N. B.: The effect of gastrointestinal enzymes on cholera toxin. Bull. Wld Hlth Org. 28 (1963) S. 307 - 310.

Dutta D., Bhattacharya M. K., Deb A. K. et al.: Evaluation of oral hypo - osmolar glucose - based and rice - based oral rehydration solutions in the treatment of cholera in children. Acta Paediatr. 89 (2000) S. 787 - 790.

Evans D. G., Evans D. J. Jr., Gorbach S. L.: Identification of enterotoxigenic *Escherichia coli* and serum antitoxin activity by the vascular permeability factor assay. Infect. Immun. 8 (1973) S. 731 -735.

Evans, Richard J.: Tod in Hamburg. Stadt, Gesellschaft und Politik in den Cholera – Jahren 1830 – 1910. Aus dem Englischen von Karl A. Klewer. Hamburg 1990.

Falkow, Stanley: Is persistent bacterial infection good for your health? Cell 124 (2006) S. 699 - 702.

Feldmeier, Hermann: Wie der Sari vor Cholera schützt. Weniger Krankheitskeime durch Händewaschen und Trinkwasser - Filtrieren. Neue Zürcher Zeitung Nr.186 v. 14.8.2003, S. 41.

Felsenfeld O.: A review of recent trends in cholera research and control. Bull. Wld Hlth Org. 34 (1966) S. 161 - 195.

Ferencik, Miroslav, Rovensky, Jozef, Mat'ha, Vladimir et al.: Kompendium der Immunologie. Grundlagen und Klinik. Wien 2006.

Field M., Fromm D., Wallace C. K. et al.: Stimulation of active chloride secretion in small intestine by cholera exotoxin. J. Clin. Invest. 48 (1) (1969) S. 24a.

Field, Michael: Intestinal secretion: effect of cyclic AMP and its role in cholera. N. Engl. J. Med. 284 (1971) S. 1137 - 1144.

Field, Michael: Intestinal secretion and its stimulation by enterotoxins. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 46 – 52.

Finkelstein, Richard A. u. LoSpalluto, Joseph J.: Pathogenesis of experimental cholera. Preparation and isolation of cholera toxin and cholera toxinoid. J. Exp. Med. 130 (1969) S. 185 - 202.

Finkelstein, Richard A.: Laboratory production and isolation of enterotoxins and isolation of a candidate live vaccine for diarrheal disease. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S.64 – 79.

Finkelstein, Richard A.: Cholera enterotoxin (cholera toxin): A historical perspective. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 155 - 187.

Förster H.: Zyklisches Adenosinmonophosphat. Dt. Med. Wsch. 96 (1971) S. 251 - 256.

Freter, Rolf: Gut-associated immunity to cholera. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William Burrows. Philadelphia, London, Toronto 1974. S. 315 – 331.

Freter, Rolf: Association of enterotoxigenic bacteria with the mucosa of the small intestine: Mechanisms and pathogenic implications. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 155 – 170.

Genschorek, Wolfgang: Robert Koch. Selbstloser Kampf gegen Seuchen und Infektionskrankheiten. In: Humanisten der Tat. Hervorragende Ärzte im Dienste des Menschen. Hrsg. v. Wolfgang Genschorek u. Albrecht Gläser. Leipzig 1982.

Gerabek, Werner E.: Anaphylaxie. In: Enzyklopädie Medizingeschichte. Hrsg. v. Werner E. Gerabek, Bernhard D. Haage, Gundolf Keil u. Wolfgang Wegner. Berlin 2005. S. 55.

Glass, Roger I. u. Black, Robert E.: The epidemiology of cholera. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 129 – 154.

Gill, D. Michael u. Enomoto, Keiichi: Intracellular, enzymic action of enterotoxins: the biochemical basis of cholera. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 104 – 114.

Gradmann, Christoph: Krankheit im Labor. Robert Koch und die medizinische Bakteriologie. Göttingen 2005.

Grady, George F. u. Keusch, Gerald T.: Pathogenesis of bacterial diarrheas. Teil 2. N. Engl. J. Med. 285 (1971) S. 891 - 900.

Greenough William B. III.: Principles and prospects in the treatment of cholera and related dehydrating diarrheas. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 211- 218.

Guarino A.: Oral rehydration for infantile diarrhoea: toward a modified solution for the children of the world. Acta Paediatr. 89 (2000) S. 764 - 767.

Guerrant, Richard L., Carneiro – Filho, Benedito A., Dillingham, Rebecca A.: Cholera, diarrhea, and oral rehydration therapy: triumph and indictment. Clinical Infectious Diseases 37 (2003) S. 398 - 405.

<<http://www.journals.uchicago.edu/CID/journals/issues/v37n3/30020/30020.text.html>>
21.02.2006.

Häcker, Bärbel: Allergie. In: Enzyklopädie Medizingeschichte. Hrsg. v. Werner E. Gerabek, Bernhard D. Haage, Gundolf Keil u. Wolfgang Wegner. Berlin 2005. S. 40 – 41.

Hirschhorn, Norbert, Kinzie, Joseph L., Sachar, David B. et al.: Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions. N. Engl. J. Med. 279 (1968) S. 176 - 181.

Hoffmann, Kurt: Medizinische Terminologie. 35. vollständig neu bearb. Aufl. München 1951.

Holmgren J., Lönnroth I., Svennerholm L.: Tissue receptor for cholera exotoxin: postulated structure from studies with GM1 ganglioside and related glycolipids. Infect. Immun. 8 (1973) S. 208 - 214.

Holmgren Jan u. Lönnroth Ivar: Structure and function of enterotoxins and their receptors. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 88 – 103.

Holmgren, Jan: Pathogenesis. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 199 – 208.

Honda Takeshi u. Finkelstein Richard A.: Purification and characterization of a hemolysin produced by *Vibrio cholerae* biotype El Tor: Another toxic substance produced by cholera vibrios. Infect. Immun. 26 (1979) S. 1020 - 1027.

Hueppe, Ferdinand: Cholera bacillen und Cholera nostras. In: Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 643 - 644.

Ibrahim, Awad A.: Immunity to experimental cholera in the rabbit. Utrecht 1984. (Diss.)

Ignatius, Arthur: Robert Koch. Leben und Forschung. Stuttgart 1965.

Illig L.: Das Sanarelli - Schwartzman - Phänomen unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwände und mikrozirkulatorischer Vorgänge. In: Verhandlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung beim 8. Symposium am 21. und 22. 2. 1964 in Tübingen. Hrsg. v. R. Gross u. D. Voss. Stuttgart 1964. S. 1 - 62.

Jahn, Ellen: Die Cholera in Medizin und Pharmazie im Zeitalter des Hygienikers Max von Pettenkofer. Stuttgart 1994.

Kaper, James B. u. Baldini, Mary M.: Genetics. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 69 - 94.

Kaper, James B. u. Levine, Myron M.: Cloned cholera enterotoxin genes in study and prevention of cholera. The Lancet (1981) S. 1162 - 1163.

Kay, Bradford A., Sack, R. Bradley, Spira, William M. et al.: Vibrio cholerae non-01 isolated from five people with diarrhoea in Lima. The Lancet (1984) S. 218.

Kern, Lilly: Deutsche Bakteriologie im Spiegel englischer medizinischer Zeitschriften 1875 - 1885. Zürich 1977 (Diss).

Kimberg, Daniel V., Field, Michael, Johnson, Judith et al.: Stimulation of intestinal mucosal adenyl cyclase by cholera enterotoxin and prostaglandins. J. Clin. Invest. 50 (1971) S. 1218 - 1230.

Kimberg D. V., Field M., Gershon E. et al.: Effects of prostaglandins and cholera enterotoxin on intestinal mucosal cyclic AMP accumulation. Evidence against an essential role for prostaglandins in the action of toxin. J. Clin. Invest. 53 (1974) S. 941 - 949.

Kirchner, Martin: Robert Koch. In: Meister der Heilkunde. Hrsg. v. Max Neuburger. Bd.5. Wien und Berlin 1924.

Klaeveman, Hayden L., Conlon, Thomas P., Levy, Arnold G. et al.: Effects of gastrointestinal hormones on adenylate cyclase activity in human jejunal mucosa. Gastroent. 68 (1975) S. 667 - 675.

Koch, Robert: Der Seitens des geh. Reg. - Rath. Dr. R. Koch an den Staatssecretär des Innern, Herrn Staatsminister v. Boetticher Excellenz erstattete Bericht. Dt. Med. Wsch. 9 (1883) S. 615 - 617.

Koch, Robert (zitiert): Die Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 499 - 507 und S. 519 - 532. (zit. Koch, 1884a)

Koch, Robert: Über die Cholera bakterien. Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 725 - 728. (zit. Koch, 1884b)

König, E.: Biochemische Aspekte zur Pathogenese der Cholera. Dt. Med. Wsch. 97 (1972) S. 1219 - 1221.

Kraus, Ludwig August: Kritisch-etymologisches medicinisches Lexikon, oder Erklärung des Ursprungs der aus dem Griechischen, dem Lateinischen und aus den Oriental. Sprachen in die Medicin und in die zunächst damit verwandten Wissenschaften aufgenommenen Kunstausdrücke, zugleich als Beispielsammlung für jede Physiologie der Sprache. 3. stark vermehrte u. verbesserte Aufl. Göttingen 1844.

Kuhn, Thomas S.: Die Wissenschaftsgeschichte. In: Die Entstehung des Neuen. Studien zur Struktur der Wissenschaftsgeschichte. Hrsg. v. Lorenz Krüger. 1. Aufl. Frankfurt 1977.

Kuhn, Thomas S.: Was sind Wissenschaftliche Revolutionen? Zehnte Werner – Heisenberg - Vorlesung in München am 24. Februar 1981. Übers. v. Horst Dieter Rosaker. Carl Friedrich von Siemens Stiftung. Themen 34. München 1981.

Lang, Hannu: Characterization of the maltose regulon of *Vibrio cholerae*: Involvement of maltose in production of outer membrane proteins and secretion of virulence factors. Uppsala 1993. (Diss.)

Lateinisch-deutsches Schulwörterbuch. Hrsg. v. J. M. Stowasser, M. Petschenig, F. Skutsch. Neu bearb. u. erw. Aufl. München 1994.

León – Barúa, Raúl, Recavarren – Arce, Sixto, Chinga – Alayo, Erick et al.: *Helicobacter pylori* – associated chronic atrophic gastritis involving the gastric body and severe disease by *Vibrio cholerae*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (in press).

<http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75GP-4HVV8D3-1...>
21.02.2006.

Levine, Myron M. u. Pierce, Nathaniel F.: Immunity and vaccine development. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 285 – 327.

Locher, Wolfgang: Pettenkofer and epidemiology erroneous concepts – beneficial results. In: History of epidemiology. Proceedings of the 13th International symposium on the comparative history of medicine – East and West. Hrsg. v. Yosio Kawakita, Shizu Sakai und Yasuo Otsuka. Tokio 1988. S. 93 – 120.

Locher, Wolfgang: Max von Pettenkofer. Life stations of a genius. On the 100th anniversary of his death (Februar 9, 1901). Int. J. Hyg. Environ. Health 203 (2001) S. 379 - 391.

Locher, Wolfgang: Max von Pettenkofer (1818 – 1901) as a pioneer of modern hygiene and preventive medicine. Environ. Health Prev. Med. 12 (2007) S. 238 – 245.

Mahalanabis, Dilip, Molla A. M., Sack, David A.: Clinical management of cholera. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 253 – 283.

Masaki, S.: Du mécanisme de l'infection cholérique et de la vaccination contre le choléra par la voie buccale. Ann. Inst. Pasteur 36 (1922) S. 399 - 415.

Mata, Leonardo, Kronmal Richard A., Villegas, Hugo: Diarrheal diseases: A leading world health problem. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 1 – 14.

Mochmann, Hanspeter und Köhler, Werner: Meilensteine der Bakteriologie. Von Entdeckungen und Entdeckern aus den Gründerjahren der Medizinischen Mikrobiologie. Jena 1984.

Mochmann, Hanspeter und Köhler, Werner: Meilensteine der Bakteriologie. Von Entdeckungen und Entdeckern aus den Gründerjahren der Medizinischen Mikrobiologie. 2. vollst. rev. u. erw. Aufl. Frankfurt a. M. 1997.

Moore, William L., Bieberdorf, Fred A., Morawski, Stephen G. et al.: Ion transport during cholera - induced ileal secretion in the dog. J. Clin. Invest. 50 (1971) S. 312 -318.

Müller, H. E.: Occurrence of neuraminidase and acylneuraminase pyruvate lyase in a strain of vibrio falling into Heiberg's group II isolated from a patient with diarrhea. Infect. Immun. 8 (1973) S. 430 - 433.

Nägeli, Carl von: Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten und der Gesundheitspflege. München 1877.

Nalin, David R.: Sucrose in oral therapy for cholera and related diarrhoeas. The Lancet 1975: 1400 - 1402.

Nalin, David R. u. Cash, R. A.: Oral therapy for cholera. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William Burrows. Philadelphia, London, Toronto 1974. S. 253 – 261.

Naphy, William u. Spicer, Andrew: Der schwarze Tod. Die Pest in Europa. Essen 2003.

Neue Deutsche Biographie. Hrsg. v. Historische Kommission bei der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Berlin 1966-2005.

Normann, Jeremy M.: Morton's Medical Bibliography. An annotated Checklist of Texts Illustrating the History of Medicine. 5. Aufl. Cambridge 1991.

Norris, H. Thomas: The pathology of Cholera. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William Burrows. Philadelphia, London, Toronto 1974. S. 169 – 187.

Ouchterlony, Örjan: Opening Remarks. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. IX –XI.

Pelling, Margaret: Cholera, fever and English medicine 1825 – 1865. Oxford 1978.

Phillips, Robert A.: The patho - physiology of cholera. Bull. Wld Hlth Org. 28 (1963) S. 297 - 305.

Pollitzer, R.: Cholera. Genf 1959.

Powell, Don W., Binder, Henry J., Curran, Peter F.: Active electrolyte secretion stimulated by cholera toxin in rabbit ileum in vitro. *Amer. J. Physiol.* 225 (1973) S. 781 - 787.

Rabbani G. H., Greenough W. B. III., Holmgren J. et al.: Controlled trial of chlorpromazine as antisecretory agent in patients with cholera hydrated intravenously. *Brit. Med. J.* 284 (1982) S. 1361 -1364.

Rabbani G. H. u. Greenough, William B.: Pathophysiology and clinical aspects of cholera. In: *Cholera*. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 209 – 228.

Ramamurthy, Thandavarayan, Yamasaki, Shinji, Takeda, Yoshifumi et al.: *Vibrio cholerae* O139 Bengal: odyssey of a fortuitous variant. *Microbes and Infection* 5 (2003) S. 329 - 344. (die Seitenzahlen in den Fußnoten beziehen sich auf die online Version, welche 31 Seiten umfasst: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VPN-484TX83-1&...> 18.01.2006)

Reidel, I.: Die Handhabung der Medizinalpolizei in Bayern. Sammlung der wichtigsten Gesetze, Verordnungen und Ministerialerlasse aus dem Gebiete des Medizinalwesens. Bd. 1. 2. vermehrte u. verbesserte Aufl. Ansbach 1926.

Sack, Bradley R.: Pathogenesis and pathophysiology of diarrheal diseases caused by *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. In: *Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem*. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Uchterslony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 53 -63.

Sack, Bradley R.: Colonization and pathology. In: *Cholera*. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 189 – 197.

Sahami, Ghassem Jahangeer: Relations immunologiques entre *Vibrio cholerae* (formes lisses, rugueuses et mutants) et les vibrions non agglutinables (NAG). Genf 1975. (Diss.)

Sanarelli, G.: De la pathogénie du choléra. Sixième Mémoire. Le "choléra intestinal" des jeunes chiens. *Ann. Inst. Pasteur* 36 (1922) S. 386 - 398.

Sanarelli, G.: De la pathogénie du choléra. Huitième mémoire. L'algidité cholérique. *Ann. Inst. Pasteur* 37 (1923) S. 806 - 836.

Sakazaki, Riichi: Bacteriology of *Vibrio* and related organisms. In: *Cholera*. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 37 – 55.

Schlich, Thomas: "Wichtiger als der Gegenstand selbst" – Die Bedeutung des fotografischen Bildes in der Begründung der bakteriologischen Krankheitsauffassung durch Robert Koch. In: *Neue Wege in der Seuchengeschichte*. Hrsg. v. Martin Dinges und Thomas Schlich. Beiheft zu: *Medizin, Gesellschaft und Geschichte*. Hrsg. v. Robert Jütte. Stuttgart 1995. S. 143 - 174.

Sherr, Howard P., Banwell, John G., Rothfeld, Alan et al.: Pathophysiological response of rabbit jejunum to *Escherichia coli* enterotoxin. *Gastroent.* 65 (1973) S. 895 - 902.

Sigerist, Henry E.: Die historische Betrachtung der Medizin. *Arch. f. Ges. d. Med.* 18 (1926) S. 1 - 19.

Steinbrück, Paul u. Thom, Achim: Robert Koch (1843 – 1910). Bakteriologe, Tuberkuloseforscher, Hygieniker. Ausgewählte Texte. In: Sudhoffs Klassiker der Medizin. Neue Folge 2. Hrsg. v. A. Thom, D. Tutzke, I. Jahn. Leipzig 1982.

Sanyal, S. C.: Epidemiology and pathogenicity of Non-01 *Vibrio* species and related organisms. In: Cholera. Hrsg. v. Dhiman Barua u. William B. Greenough III. New York, 1992. S. 57 – 67.

Svennerholm, Lars: Structure and biology of cell membrane gangliosides. In: Cholera and related diarrheas. Molecular aspects of a global health problem. 43rd Nobel Symposium Stockholm 1978. Hrsg. v. Örjan Ouchterlony u. Jan Holmgren. Basel, New York 1980. S. 80 – 87.

Tauber, Alfred I. u. Chernyak, Leon: Metchnikoff and the origins of immunology: from metaphor to theory. New York 1991.

Unschuld, Paul U.: Was ist Medizin? Westliche und östliche Wege der Heilkunst. München 2003.

Van Ermengem, Pierre Marie: Recherches sur le bacille - virgule du choléra asiatique. Conclusions principales du travail présenté à la Société Belge de Microscopie dans la séance de 26 octobre 1884. Ref. v. Georg Gaffky in: Dt. Med. Wsch. 10 (1884) S. 749 - 750.

Van Heyningen, William Edward u. Seal, John, R.: Cholera. The American scientific experience, 1947 – 1980. Boulder 1983.

Virchow, Rudolf: Gesammelte Abhandlungen aus dem Gebiete der öffentlichen Medicin und der Seuchenlehre. Bd.1. Berlin 1879.

Watten, Raymond H., Morgan, Francis M., Songkhla, Yachai Na et al.: Water and electrolyte studies in cholera. J. Clin. Invest. 38 (1959) S. 1879 – 1889.

Weiss, Dorothea: *Vibrio cholerae*: Biologie und Epidemiologie eines bedrohlichen Krankheitserregers. Bonn 1998. (Hausarbeit)

WHO (Hrsg): Cholera. Bearbeitet 2000.

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/index.html>> 12.10.2005

WHO (Hrsg): Cholera. The prototype “global” disease. In: Global defence against the infectious disease threat. Hrsg. v. Mary Kay Kindhauser. Genf 2003. S. 74 – 79.

<<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241590297.pdf>> 10.12.2008

WHO (Hrsg): Cholera outbreak. Assessing the outbreak response and improving preparedness. Global Task Force On Cholera Control. Genf 2004.

<whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFk_2004.4.pdf> 12.10.2005

WHO (Hrsg): State of the art of new vaccines: research & development. 2005.

<http://www.who.int/vaccine_research/document/new_vaccines/en/index.html> 12.10.2005

WHO (Hrsg): Oral cholera vaccine use in complex emergencies: What next? Genf 2006.

<http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_emergencies_2005.pdf>
10.12.2008

WHO (Hrsg): Weekly epidemiological record (Nr. 31) 83 (2008) S. 269 – 284. (zit. WHO, 2008a)

<<http://www.who.int/wer>> 10.12.2008

WHO (Hrsg): Fact sheet N° 107. Cholera. 2008. S. 1 – 3 (zit. WHO, 2008b)

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/print.html>> 10.12.2008

WHO (Hrsg.): An old enemy returns. Bulletin of the World Health Organization (Nr. 2) 87 (2009) S. 81 – 160.

<<http://www.who.int/bulletin/volumes/87/2/09-010209/en/print.html>> 15.02.2009

Zabolotny, K., Zlatogoroff, S. I., Kulescha, G. S., Jakowleff, W. I.: Die Choleraepidemie von 1908 / 1909 in St. Petersburg. Mit 3 Beiträgen v. W. V. Stepanoff, B. J. Bierstock, A. Tschurilina u. S. P. Brüllova. In: Veröffentlichungen aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung. Bd. 2. Heft 3. Berlin 1913. S. 5 (97) - 125 (217).

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W. Locher, M.A., der mir diese Arbeit erst ermöglichte.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, die in mir das Interesse für die Geschichte begründeten und zusammen mit meinen beiden Geschwistern durch ihre Motivation und ihr Interesse eine große Unterstützung waren.

Lebenslauf

Name: Anna Philine Hedwig Maria Schlagberger

Geburtsdatum: 04. Oktober 1978

Geburtsort: Bremen

Eltern: Dr. phil. Franz Xaver Schlagberger
Dr. phil. Adelheid Schlagberger-Simon

Schulbildung: 1985-1998 Grundschule und Gymnasium in Prüm/Eifel

Studium: 1998-2002 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
2002-2006 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2005 Approbation als Ärztin
2005-2006 Promotionsstudium

Berufsbildung: seit 06/2006 Assistenzärztin der Inneren Medizin am KH Barmherzige Brüder Regensburg