

# Versuch einer mathematischen Analyse des zeitlichen Ablaufes der Infektionskrankheiten.

Von

J. AEBLY (Zürich).

---

(Als Manuskript eingegangen am 24. Juli 1920.)

---

Eine mathematische Theorie der Infektionskrankheiten ist z. Z. noch ein frommer Wunsch und wird es wohl noch für absehbare Zeit bleiben. Sind doch die dem physiologischen und pathologischen Geschehen zugrunde liegenden physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Vorgänge so kompliziert, dass von einer eigentlichen exakten Analyse der Gesamtheit der eine bestimmte Krankheit bedingenden Erscheinungen noch keine Rede sein kann, obschon man in den letzten Jahren einzelne Vorgänge erfolgreich durch physikalisch-chemische Betrachtungen und Experimente zu klären begonnen hat, woran insbesondere die Kolloidchemie hervorragenden Anteil hatte.

Die Aufgabe, die im folgenden behandelt werden soll, soll nun nicht in der möglichst eingehenden exakten Analyse irgend welcher speziellen pathologischen Erscheinungen bestehen, sondern vielmehr in dem Versuch, auf Grund einer formalen mathematischen Analyse, möglichst unabhängig von speziellen Hypothesen chemischer oder physikalisch-chemischer Natur, gewisse Eigentümlichkeiten des zeitlichen Ablaufes der Infektionskrankheiten verständlich zu machen.

Dass gerade die Infektionskrankheiten für die Betrachtung gewählt wurden, liegt darin begründet, dass sie gewissermassen von zwei Seiten her zugänglich sind, nämlich 1. der rein klinischen Betrachtung, die schon Jahrhunderte zurückdatiert und 2. einer bakteriologischen Betrachtung, resp. einer Analyse, vom Standpunkt der Immunitätslehre aus, welche Betrachtungsweise viel jünger ist, indem sie erst in den letzten Dezennien des 19. Jahrhunderts aufkam. Der Begriff der Krankheit ist im Laufe der Zeit von den verschiedenen Autoren verschieden definiert worden. Es kann sich hier natürlich nicht darum handeln, eine historisch-kritische Würdigung aller oder auch nur der hauptsächlichsten Definitionen zu geben. Wir wollen

uns vielmehr damit begnügen, den Begriff so zu definieren, dass wir eine für unsere Zwecke passende Unterlage haben, die auch, wenigstens im Prinzip, quantitativ fassbar ist. Wir wollen demnach unter Infektionskrankheit verstehen: Die Gesamtheit der durch einen körperfremden Reiz (Infektionserreger) verursachten Vorgänge im Organismus, möge es sich um qualitative Abweichungen vom physiologischen, „normalen“ Geschehen oder um rein quantitative Abweichungen handeln.

Durch die Bezeichnung „Gesamtheit“ soll hervorgehoben werden, dass die die Krankheit bildenden Vorgänge eine Einheit bilden, d. h. von einander abhängig sind, wenn auch nicht in dem Sinne, dass jeder Vorgang direkt von jedem andern abhängt, so doch wenigstens indirekt. Dass für den Fall rein quantitativer Abweichungen in praxi Schwierigkeiten entstehen können bez. der noch als „im Bereiche des Normalen liegenden Abweichung“ soll hier nur vermerkt, aber nicht weiter ausgeführt werden.

Als notwendige, aber durchaus nicht hinreichende Bedingung des Auftretens einer Infektionskrankheit hat die Bakteriologie das Eindringen von körperfremden kleinsten Lebewesen aus dem Tier- und Pflanzenreich kennen gelehrt. Die Art und Weise des Eintrittes der Krankheitserreger in den Körper ist dabei für die verschiedenen Erreger verschieden, doch kommen für die meisten Infektionskrankheiten nur eine kleine Zahl von Eintrittspforten in Frage.

Der zeitliche Ablauf einer Infektionskrankheit ist nun abhängig einerseits von den Erregern, anderseits von den Abwehrreaktionen des befallenen Organismus. Wir wollen nun versuchen, uns ein Bild davon zu machen, wie sich die Erreger unter dem Einfluss der genannten Abwehrreaktionen verhalten.

Für die von uns gewählte Form der Behandlung ist es nun gleichgültig, ob die Erreger als solche, durch nach aussen abgesonderte Toxine (Exotoxine), oder durch in ihrem Innern aufgespeicherte Toxine wirken, die erst durch den Zerfall der Erreger in Freiheit gesetzt werden. Es handelt sich nur darum, ein Mass für die Stärke des pathogenen Reizes zu erhalten, den wir — wenigstens in erster Annäherung — proportional der Zahl der Erreger, oder der in irgend einem passenden Masse gemessenen Menge der Toxine in der Volumeneinheit des in Betracht kommenden Organs setzen können. Da wir die Menge der Toxine ja ebenfalls proportional der Zahl der Erreger setzen können, so können wir uns der grössern Anschaulichkeit wegen darauf beschränken, die Abhängigkeit der Zahl der Erreger von der Zeit festzustellen.

Sei demnach  $P = F(t)$  die Zahl der im Zeitpunkt  $t$  vorhandenen Erreger und  $\Delta P$  die während des sehr kleinen Zeitintervalles  $\Delta t$  im Bestande eingetretene Änderung, so haben wir die Beziehung:

$$\Delta P = \Delta P_n - \Delta P_m$$

wenn  $\Delta P_n$  die Zahl der neu entstandenen,  $\Delta P_m$  die Zahl der zugrundegegangenen Erreger ist. Dividiert man beiderseits durch  $P \cdot \Delta t$ , so erhält man

$$\frac{\Delta P}{P \cdot \Delta t} = \frac{\Delta P_n}{P \cdot \Delta t} - \frac{\Delta P_m}{P \cdot \Delta t}$$

Lässt man nun  $t$  nach Null konvergieren und setzt voraus, dass die Grenzwerte  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta P}{\Delta t}$ ,  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta P_n}{\Delta t}$ ,  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta P_m}{\Delta t}$  existieren, so hat man in der üblichen Bezeichnungsweise

$$\frac{1}{P} \cdot \frac{dP}{dt} = \frac{1}{P} \cdot \frac{dP_n}{dt} - \frac{1}{P} \cdot \frac{dP_m}{dt} \tag{1}$$

Nach einer in der formalen Bevölkerungstheorie üblichen Bezeichnung nennt man nun  $\frac{1}{P} \cdot \frac{dP}{dt}$  die Gesamtintensität der Bevölkerungsänderung im Zeitpunkt  $t$ , und gleicherweise sind die Ausdrücke  $\frac{1}{P} \cdot \frac{dP_n}{dt}$  und  $\frac{1}{P} \cdot \frac{dP_m}{dt}$  in der Bevölkerungstheorie unter dem Namen der Natalitäts- und Mortalitätsintensität der Bevölkerung  $P$  im Zeitpunkt  $t$  bekannt. Wir haben im Sinne der Bevölkerungstheorie eine „geschlossene Bevölkerung“ vor uns, d. h. eine Bevölkerung, die sich nur durch Geburten und Todesfälle ändert und wo keine Ein- und Auswanderungen stattfinden.

Über die Berechtigung, an Stelle der tatsächlich vorhandenen diskontinuierlichen Veränderung in unserer Bakterienbevölkerung zwecks Vereinfachung der Rechnung kontinuierliche Veränderungen zu setzen, die die Anwendung der Infinitesimalrechnung erlauben, braucht wohl nicht lange diskutiert zu werden. Dieses Verfahren ist ja sowohl in der theoretischen Physik, als auch in der formalen Bevölkerungstheorie mit grossem Erfolg angewandt worden. Namentlich für die Bevölkerungstheorie haben die Intensitätsfunktionen verschiedene Vorteile, wie sie z. B. von L. G. Du Pasquier (1) hervorgehoben worden sind. Es ist die von uns abgeleitete Gleichung (1) ein Spezialfall des allgemeinen Satzes, dass die Intensität der Gesamtänderung einer Bevölkerung gleich ist der algebraischen Summe der Intensitäten der partiellen Änderungen. Der grosse Wert der In-

tensitätsfunktionen beruht dabei darin, dass jede numerisch unabhängig von den andern ist.

Bezeichnen wir die Intensität der Gesamtänderung mit  $\sigma(t)$ , die „Natalitätsintensität“ mit  $\nu(t)$  und die „Mortalitätsintensität“ mit  $\mu(t)$ , so haben wir nach (1)

$$\sigma(t) = \frac{1}{P} \cdot \frac{dP}{dt} = \nu(t) - \mu(t) \quad (2)$$

Ich habe die Worte „Natalitätsintensität“ und „Mortalitätsintensität“ in Anführungszeichen gesetzt, um anzudeuten, dass die Begriffe, wie wir sie in unserer Untersuchung verwenden, sich nicht ganz mit den in der Bevölkerungstheorie üblichen decken. Es gibt nämlich eine ganze Reihe von Umständen, die nicht im eigentlichen Sinne ein Zugrundegehen von Erregern bedeuten, die aber gleichwohl auf dasselbe hinauslaufen, wie z. B. Agglutination, eine eventuell stattfindende Verminderung der Toxinbildung bei gleichbleibender Vermehrungsgeschwindigkeit etc. Wir können alle diese Veränderungen formal als Änderungen in der Mortalitätsintensität auffassen und in analoger Weise mit der „Natalitätsintensität“ verfahren. Man könnte sich allerdings fragen, ob man nicht lieber die Natalitätsintensität in ihrer ursprünglichen Bedeutung belassen sollte, ebenso wie die Mortalitätsintensität und für die in Betracht kommenden anderweitigen Veränderungen andere Intensitätsfunktionen einführen sollte. Ich glaube nicht, dass für die allgemeine Behandlung etwas dabei herauskäme, das die grössere Kompliziertheit der Ansätze aufwöge, doch wären eventuell bei der Behandlung konkreter Probleme solche Betrachtungen von Nutzen. Es sollen also im Folgenden unter Natalitätsintensität die Intensität aller mit der Natalität gleichsinnig wirkenden Veränderungen zu verstehen sein, ebenso unter Mortalitätsintensität die Intensität aller mit der Mortalität gleichsinnig wirkenden Veränderungen.

Wir können dann  $\nu(t)$  als Wert des pathogenen Reizes betrachten, während in  $\mu(t)$  die Stärke der Abwehrreaktionen des Organismus sich äussert.

Um möglichst einfache Verhältnisse zu haben, wollen wir uns ein Modell vorstellen, das zwar in der Wirklichkeit nicht realisiert ist, jedoch so beschaffen, dass sich die an diesem Modell gefundenen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Verhältnisse — wenn auch nur als grobe Näherungen — auf einfache tatsächliche Verhältnisse übertragen lassen. Wir nehmen ein geschlossenes System, in dem sowohl  $\nu(t)$  als auch  $\mu(t)$  an allen Punkten gleich sind, das also in

bezug auf  $\nu(t)$  und  $\mu(t)$  homogen ist. Das wäre z. B. realisiert in einem geschlossenen Gefäß, in das einerseits eine durch  $\nu(t)$  bestimmte Menge Toxin hineinfließt, andererseits eine durch  $\mu(t)$  bestimmte Menge Antitoxin, falls sofort beim Eintritt des Toxins und des Antitoxins dieselben durch vollständiges Mischen gleichmäßig im Gefäß verteilt werden, wobei dann jede Menge Antitoxin die ihr entsprechende Menge Toxin neutralisiert, d. h. unwirksam macht.

Während nun die Annahme, dass sich  $P$  im Laufe der Zeit stetig ändere, nach geschehener Infektion zulässig ist, ist sie es nicht in jedem Falle für den Zeitpunkt  $t = 0$ . Im allgemeinen sind nämlich die pathogenen Kleinlebewesen im Körper unter normalen Umständen nicht vorhanden; es hat also die den Verlauf der Funktion  $P$  darstellende Kurve, wenn wir  $t$  als Abszisse und  $P$  als Ordinate in einem rechtwinkligen Koordinatensystem darstellen, eine Knickung. Das ändert aber an unsern Betrachtungen nichts Wesentliches. Wir werden entweder diesen Punkt überhaupt nicht in die Diskussion einbeziehen, oder die Unstetigkeit der empirischen Kurve durch die den späteren Verlauf charakterisierende stetige theoretische Kurve ersetzen und den so erhaltenen Wert für  $P_0$  benutzen.

Integrieren wir (2) von 0 bis  $t$ , so erhalten wir, wenn wir mit  $Ln$  den natürlichen Logarithmus bezeichnen

$$Ln \left( \frac{P}{P_0} \right) = \int_0^t \sigma(t) dt = \int_0^t [\nu(t) - \mu(t)] dt$$

$$\frac{P}{P_0} = \exp \left[ \int_0^t \sigma(t) dt \right] = \exp \left[ \int_0^t [\nu(t) - \mu(t)] dt \right]$$

$$P = P_0 \cdot \exp \left[ \int_0^t \sigma(t) dt \right] = P_0 \cdot \exp \left[ \int_0^t [\nu(t) - \mu(t)] dt \right] \quad (3)$$

wo  $P_0$  die zu Beginn der Beobachtung vorhandene Zahl der Erreger ist.

Kennen wir die Funktion  $\sigma(t)$ , so können wir das Integral, nötigenfalls durch Entwicklung in eine unendliche Reihe, berechnen. Nun kennen wir aber die Funktion  $\sigma(t)$  nicht, sondern müssen uns vielmehr mit gewissen, mehr oder weniger naheliegenden Annahmen begnügen. Wir gehen dabei von Annahmen über die Natalitäts- und Mortalitätsfunktionen aus, als deren Differenz  $\sigma(t)$  erscheint.

Fassen wir zuerst  $\nu(t)$ , die Natalitätintensität, ins Auge. Die Annahme

$$\nu(t) = \text{konst} \quad (a)$$

ergibt uns das unter dem Namen „Gesetz des organischen Wachs-

tums" bekannte Wachstumsgesetz, das indes auch für eine ganze Reihe physikalischer und chemischer Vorgänge gilt, besonders wenn die Konstante einen negativen Wert hat. Auf das Wachstum der Zellen der Erreger angewandt, besagt es, dass jede Zelle sich unabhängig von allen andern mit konstanter Geschwindigkeit teilt, was auch so lange richtig ist, als nicht durch Raumangel, Mangel an Nahrungsstoffen, Einwirkung von Giften etc. eine Änderung eintritt. Da wir die die Vermehrung hindernden Momente in die „Mortalität“ einbeziehen können, würde also für uns die Annahme  $\nu(t) = \text{konst.}$  den Tatsachen offenbar nicht schlecht entsprechen. Die Konstanz von  $\nu(t)$  wäre dabei nicht etwa in dem Sinne aufzufassen, dass nun die Vermehrungsintensität von der Zeit unabhängig wäre oder gegenüber allen Organismen konstant, was den Tatsachen durchaus nicht entspräche, sondern nur in dem Sinne, dass für die in einem bestimmten Zeitpunkt in das betrachtete System eingedrungenen Erreger  $\nu(t)$  während der Zeit ihres Aufenthaltes in dem betreffenden System konstant bleibt. Man könnte aber auch einer Vermehrung der Natalitätsintensität Rechnung tragen, die eventuell nach einer vorhergehenden, durch die Anpassung an das neue Milieu verursachten Verminderung eintreten sollte. Wir hätten dann entweder

$$\nu(t) = \alpha + \gamma t \quad \dots \quad (b),$$

wobei zu bemerken ist, dass  $\nu(t)$  natürlich nicht  $\infty$  werden, sondern nur bis zu einem bestimmten Wert wachsen kann, was besser durch die Annahme

$$\nu(t) = V - \gamma(T_V - t) \quad \dots \quad (c)$$

$$t \leq T_V$$

ausgedrückt wird, wo  $T_V$  die Zeit ist, nach der die grösste Natalitätsintensität  $V$  erreicht wird. Wir wollen nunmehr an Stelle der Ausdrücke Natalitätsintensität und Mortalitätsintensität Begriffe einführen, die in der Immunitätslehre gebräuchlich sind und wollen  $\nu(t)$  als die „Virulenz“ der betreffenden Erreger bezeichnen. Diese ist im Falle (a) konstant, in den Fällen (b) resp. (c) veränderlich.  $\alpha$ , bzw.  $V - \gamma T_V$  ist dann die Virulenz im Zeitpunkt  $t = 0$ , d. h. zu Beginn der Beobachtung, während  $V$  die nach  $T_V$ -Zeiteinheiten eingetretene, nunmehr konstant bleibende Virulenz ist. Im Falle (b) und (c) ist  $\gamma$  die Geschwindigkeit der Virulenzzunahme. Bei wirklichen Infektionskrankheiten müsste man eventuell alle hier als konstant gedachten Grössen als veränderlich annehmen.

Gegenüber der Virulenz der Erreger, die durch  $\nu(t)$  charakterisiert ist, wollen wir  $\mu(t)$  die Resistenz nennen und haben

$$\begin{aligned} \mu(t) &= \beta + \varrho t . . . . . (b') \\ \text{resp. } \mu(t) &= R - \varrho (T_R - t) . . (c') \\ & t \leq T_R \end{aligned}$$

$\beta$  resp.  $R - \varrho T_R$  ist hier die Anfangsresistenz, während  $R$  die nach  $T_R$  Zeiteinheiten erreichte Maximalresistenz ist;  $\varrho$  ist die Geschwindigkeit der Resistenzvermehrung. Selbstverständlich brauchen  $\nu(t)$  und  $\mu(t)$  nicht lineare Funktionen der Zeit zu sein. Es sind dies aber die einfachsten Annahmen, die wir unsern weitern Untersuchungen zugrunde legen wollen.

Die Intensität der Gesamtänderung ist nun nach (2)

$$\begin{aligned} \sigma(t) &= \alpha - \beta - (\varrho - \gamma) t \\ \text{resp. } \sigma(t) &= V - \gamma T_V - (R - \varrho T_R) - (\varrho - \gamma) t \\ \text{Setzen wir noch } \alpha - \beta &= a \text{ und } \varrho - \gamma = b \\ \text{resp. } V - \gamma T_V - (R - \varrho T_R) &= a \end{aligned}$$

so haben wir:

$$\sigma(t) = a - b t$$

wo  $a$  von nun an kurz als „relative Virulenz“ bezeichnet werden soll.

Soll diese Formel den ganzen Ablauf einer Erkrankung darstellen können, so muss  $a$  positiv sein. Denn wenn  $a$  negativ wäre, so würde die Menge der Erreger vom Momente der Infektion an immer abnehmen. Man hätte also nicht den typischen Verlauf eines Ansteigens und Abnehmens der Krankheit. Aus dem gleichen Grunde muss  $b$  positiv sein. Denn wäre  $b$  negativ, so würde die Menge der Erreger immer zunehmen. Man könnte also damit höchstens einen tödlich verlaufenden Fall darstellen, aber nicht einen, der in Genesung übergeht, d. h. wo die Erregermenge schliesslich wieder auf Null zurückgehen muss, falls es sich nicht etwa um „Bazillenträger“ handelt, die, ohne im klinischen Sinne krank zu sein, Krankheitserreger beherbergen, mit denen sie u. U. andere infizieren können.

Wird dieser Wert für  $\sigma(t)$  in (3) eingesetzt, so erhalten wir

$$P = P_0 \cdot \exp \left[ a t - \frac{1}{2} b t^2 \right] . . . . . (4)$$

Das ist also die Formel, die uns die in jedem Moment in unserm System vorhandene Menge von Erregern, resp. Toxinen, d. h. die Intensität des pathogenen Reizes angibt. Wie nun allerdings die Intensität der Erkrankung von der Intensität des pathogenen Reizes abhängt, ist damit noch nicht entschieden. Die Annahme, dass sie ihm proportional sei, darf jedenfalls nicht ohne triftige Gründe gemacht werden. Wir werden in der Tat später, bei der Anwendung der Formel (4) auf Verhältnisse der menschlichen Pathologie sehen, dass diese Frage auf Grund unserer Voraussetzungen noch gar nicht

beantwortet werden kann, sondern dass wir nur über einige besondere Momente in dem Ablauf der Erkrankung Rechenschaft geben können und auch das nur in qualitativer Weise, solange uns die für die quantitative Bestimmung nötigen Grössen nicht zugänglich sind.

Immerhin können wir aus dem Verlauf der Funktion, resp. der sie darstellenden Kurve, die eine zu der bekannten Fehlerkurve affine Kurve darstellt, schon einige Schlüsse ziehen, da wir doch immerhin annehmen können, dass sich Krankheitsintensität und Menge der Toxine der Erreger gleichsinnig ändern, d. h. in positiver Korrelation stehen. Eine nähere Analyse wird uns allerdings zeigen, dass diese Gleichsinnigkeit durchaus nicht für den ganzen Ablauf der Erkrankung zu bestehen braucht, ja sich während eines, von den Umständen abhängenden Intervalles sogar umkehren kann. Die folgenden, aus der Diskussion der Kurve gezogenen Schlüsse sind also nur als erste Annäherungen zu betrachten, die im konkreten Falle u. U. noch ziemlich modifiziert werden müssen.

Die Kurve hat ein Maximum und zwei Wendepunkte, die sich nach den bekannten Verfahren bestimmen lassen. Die Abszissen sind:

$$\text{Maximum: } t = \frac{a}{b} ; P = P_0 \cdot \exp \left[ \frac{a^2}{2b} \right]$$

$$\text{Wendepunkte: } t = \frac{a}{b} \mp \frac{1}{\sqrt{b}}$$

Die Zeit, nach der das Maximum der Erreger erreicht wird, ist also direkt proportional der relativen Virulenz und umgekehrt proportional der Differenz der Geschwindigkeiten der Resistenz- und Virulenzvermehrung, welche Differenz wir als die Geschwindigkeit der relativen Resistenzvermehrung bezeichnen können. Für die Menge der vorhandenen Erreger ist die relative Virulenz von grösserer Bedeutung, kommt sie doch im Quadrat vor, während  $b$  im Nenner nur in der 1. Potenz vorkommt. Da nun die Menge der vorhandenen Erreger für den Verlauf einer Erkrankung, namentlich auch bezüglich eventueller Komplikationen von nicht geringer Bedeutung ist, so ist es klar, dass die Verhältnisse möglichst günstig liegen, wenn  $a$  möglichst klein und  $b$  möglichst gross ist. D. h. also, dass bei gegebener Anfangsvirulenz die Anfangsresistenz des Organismus möglichst gross ist, und daneben noch die Geschwindigkeit der relativen Resistenzvermehrung, die für die Schnelligkeit der Anpassung an die veränderten Verhältnisse massgebend ist.

Weitere Einblicke in die gestaltlichen Verhältnisse der Kurve gibt uns folgende kleine Tabelle.



$t$	$\frac{dP}{dt}$	$\frac{d^2P}{dt^2}$	Kurve
$-\infty$ bis $\frac{a}{b} - \frac{1}{\sqrt{b}}$	$> 0$	$> 0$	konvex zur $t$ -Achse
$\frac{a}{b} - \frac{1}{\sqrt{b}}$	$> 0$	$= 0$	1. Wendepunkt
$\frac{a}{b} - \frac{1}{\sqrt{b}}$ bis $\frac{a}{b} + \frac{1}{\sqrt{b}}$		$< 0$	konkav zur $t$ -Achse
$\frac{a}{b} - \frac{1}{\sqrt{b}}$ bis $\frac{a}{b}$	$> 0$	$< 0$	konkav zur $t$ -Achse
$\frac{a}{b}$	$= 0$	$< 0$	Maximum
$\frac{a}{b}$ bis $\frac{a}{b} + \frac{1}{\sqrt{b}}$	$< 0$	$< 0$	konkav zur $t$ -Achse
$\frac{a}{b} + \frac{1}{\sqrt{b}}$	$< 0$	$= 0$	2. Wendepunkt
$\frac{a}{b} + \frac{1}{\sqrt{b}}$ bis $+\infty$	$< 0$	$> 0$	konvex zur $t$ -Achse

Die erste Ableitung gibt die Geschwindigkeit der Änderung von  $P$ , die 2. Ableitung die „Beschleunigung“ der Änderung von  $P$ . Die Vermehrungsgeschwindigkeit der Erreger in unserm System wächst also, solange  $\frac{d^2P}{dt^2}$  positiv ist, d. h. von  $-\infty$  bis  $\frac{a}{b} - \frac{1}{\sqrt{b}}$ , resp. vom Beginne der Infektion bis zum 1. Wendepunkt. Dort erreicht sie ihren Höhepunkt und es findet die stärkste Vermehrung der Erreger statt. Von da ab nimmt zwar die Menge der Erreger noch immer zu, aber die Geschwindigkeit der Neubildung nimmt ab bis zum Wert  $t = \frac{a}{b}$ , wo einerseits das Maximum der Erregerzahl im System ist, anderseits aber die Neubildung und Zerstörung sich die Wage halten, so dass die Vermehrungsgeschwindigkeit gleich Null ist. Von jetzt an überwiegt die Zerstörung der Erreger deren Neubildung in immer höherem Masse. Im 2. Wendepunkt ist die Intensität der Zerstörung am grössten und nimmt von da an wieder ab. Unter den gemachten Annahmen, die zu einem symmetrischen Kurvenverlaufe führen, sind

die Verhältnisse puncto Neubildung und Zerstörung von Erregern in Punkten, die symmetrisch zur Ordinate des Maximums liegen, einander gleich. Setzt man in  $\frac{dP}{dt}$  die Werte  $t = \frac{a}{b} \mp \frac{1}{\sqrt{b}}$  ein, so erhält man die maximale Geschwindigkeit der Neubildung und Zerstörung:

$$\begin{aligned} \left(\frac{dP}{dt}\right)_{max} &= v_{max} = + P_{max} \cdot \frac{1}{\sqrt{be}} \\ \left(\frac{dP}{dt}\right)_{min} &= v_{min} = - P_{max} \cdot \frac{1}{\sqrt{be}} \end{aligned} \quad (e = 2,7183 \dots)$$

wo

$$P_{max} = P_0 \exp \left[ \frac{a^2}{2b} \right]$$

Wir haben schon früher erwähnt, dass die über die Virulenz und Resistenz gemachten Annahmen nicht die allein möglichen sind, sondern nur als die einfachsten genommen wurden. Es ist auch klar, dass selbst für die Annahme, dass sie ganze Funktionen seien, die Annahme, sie seien linear, ebenfalls nur den einfachsten Fall darstellt. Nimmt man statt einer linearen Funktion eine solche höheren Grades, z. B. 2. Grades, so ist die Kurve nicht mehr symmetrisch zur Maximalordinate. Wir haben dann entweder flachen Anstieg bei steilem Abfall oder das umgekehrte Verhalten. Die Bestimmung der Wendepunkte führt in dem angenommenen Falle [Funktion 2. Grades für  $\sigma(t)$ ] zu einer Gleichung 4. Grades, die sich dann leicht näherungsweise lösen lässt, wenn der Koeffizient von  $t^2$  in  $\sigma(t)$  den andern Koeffizienten gegenüber klein ist. Ist das nicht der Fall, so wird die Sache viel komplizierter. Ein weiteres Eingehen auf diese Verhältnisse muss hier unterbleiben. Es soll nun vielmehr versucht werden zu bestimmen, inwiefern sich die gewonnenen Erkenntnisse auf das wirkliche Geschehen, also vor allem auf die uns speziell interessierende menschliche Pathologie anwenden lassen.

Da ist nun zu sagen, dass wir wohl selbst im günstigsten Fall nicht darauf rechnen können, dass unser Modell die tatsächlichen Verhältnisse quantitativ richtig wiedergibt, sondern höchstens in sehr grober Annäherung. Man könnte vielleicht sagen, dass sich unser Modell zur Wirklichkeit im günstigsten Fall so verhält, wie etwa ein mathematisches Pendel zu einem physikalischen, das in einem ziemlich stark widerstehenden Mittel schwingt. Man wird ja auch da für die Schwingungszeit einen Wert aus der Theorie des einfachen Pendels ableiten können, der einen gewissen Anhaltspunkt gibt, anderseits aber um so mehr von dem wirklichen Wert differiert, je mehr

Zeit seit dem Beginne der Schwingungen verfloßen ist. Das Modell wird noch am ehesten passen in dem einfachen Fall einer Infektion, die vorwiegend lokal abläuft, wie z. B. einer Infektion mit Eitererregern, die sich selbst überlassen bleibt und wo es nicht zur Bildung eines sich nach aussen entleerenden Abszesses kommt. Wir können dann an Stelle unseres supponierten Gefäßes den Infektionsherd setzen, wobei wir allerdings nicht recht wissen, wie gross wir das Volumen desselben nehmen müssen. Man wird es jedenfalls so wählen, dass es sämtliche Erreger enthält, was natürlich schon mit der angenommenen Konstanz des Volumens im Widerspruch steht. Andererseits ist die Forderung der gleichen Konzentration der Toxine an allen Stellen des Raumes nicht erfüllt. In Wirklichkeit wird aber auch das System nicht abgeschlossen sein, wie wir es vorausgesetzt haben. Es werden vielmehr, sei es auf dem Lymphwege, sei es auf dem Wege der direkten Diffusion, Toxine in das Blut übertreten, sodass das ursprüngliche System mit dem 2., dem Blut, gekoppelt wird. Es wird sich dann im Blut wieder ein analoger Vorgang abspielen, der sich ebenfalls durch eine analoge Formel darstellen lässt. Die Vorgänge im 2. System (Blut) wirken nun modifizierend auf diejenigen im 1. System ein, was sich mathematisch darin äussert, dass sich die als konstant vorausgesetzten Koeffizienten mit  $t$  verändern. Wie sie sich ändern, das hängt von der Art des Einflusses des Geschehens in System 2 auf System 1 ab. Wir dürfen jedenfalls annehmen, dass wir es mit mehr oder weniger stetigen Übergängen zu tun haben, so dass wir u. U., d. h. wenn der Einfluss von 2 auf 1 nur klein ist, denselben vernachlässigen können. Wir könnten auch so verfahren, dass wir an Stelle der stetigen Änderungen unserer Parameter unstetige setzen, indem wir das in Betracht kommende Intervall in eine genügend grosse Anzahl Teile teilen, sodass wir in diesen Intervallen die Parameter mit der für uns in Betracht kommenden Annäherung als konstant ansehen können. Gehen nun die Bakterien resp. Toxine aus dem Blut noch in weitere Organe über, so wiederholt sich an jedem Orte im Prinzip dasselbe Spiel. Das Geschehen in jedem Organ ist von dem Geschehen in jedem andern abhängig. In der Intensität des gegenseitigen Einflusses kommt die Abhängigkeit zum Ausdruck. Kausal betrachtet ist dabei die Abhängigkeit, wie schon früher hervorgehoben, in vielen Fällen nur indirekt, im funktionalen Sinne hingegen tritt sie viel besser in Evidenz. Denn denkt man sich die Abhängigkeitsbeziehungen der Parameter, die das Geschehen in irgend einem System charakterisieren, dargestellt, so erscheint jeder Parameter als Funktion von sämtlichen Parametern der andern Systeme. Da diese alle ihrerseits

Funktionen der Zeit  $t$  sind, so könnte man diese als unabhängige Variable wählen, wobei dann als Parameter die Werte der Parameter der anderen Systeme für einen bestimmten Zeitpunkt genommen werden müssten.

Wir hätten also, um den zeitlichen Ablauf einer Infektionskrankheit zu studieren, den Organismus in „Systeme“ zu zerlegen, welche Systeme wohl mehr oder weniger mit den Organen zusammenfallen würden, da ja diese morphologische Einheiten bilden. Im Prinzip müsste man allerdings erwarten, dass sich auch hier die Vorgänge in den verschiedenen Zellen des Organs, sofern sie verschiedene Funktionen haben, auch verschieden äussern werden. Haben wir dann für ein bestimmtes System die Parameter wie oben erwähnt bestimmt, so wäre damit der zeitliche Ablauf der Vorgänge in diesem System beschrieben. Auch der pathologische Anatom studiert ja bei den Krankheiten überhaupt und nicht nur bei den Infektionskrankheiten die Vorgänge in jedem Organ. Neben der gewissermassen generellen Richtung des Geschehens, wie es durch die Erreger, resp. deren Toxine, bedingt ist, sind natürlich die speziellen Verhältnisse jedes einzelnen Organs ebenfalls von Bedeutung für die Art des Geschehens. Es ist natürlich vorläufig, und jedenfalls für lange Zeit noch, nicht daran zu denken, dass eine Analyse in unserm Sinne der durch eine Infektionskrankheit an den Organen bedingten Veränderungen möglich sein wird. Die Überlegungen haben daher rein theoretischen Wert, können aber doch, wie sich später noch zeigen wird, jetzt schon gewisse Erfahrungen „erklären“.

Wir wollen nunmehr den Begriff der Intensität einer Krankheit etwas näher ins Auge fassen. Jedermann weiss, was eine „leichte“ und eine „schwere“ Erkrankung ist, obschon darunter ganz verschiedene Sachen zusammengefasst werden. Unter einer leichten Erkrankung verstehen wir z. B. eine solche, die das Befinden nicht stark verändert, die rasch vorüber geht, die keine „Komplikationen“ zeigt und ohne bleibende oder sich länger erhaltende Störungen in wichtigen Organen abläuft usw. Eine schwere Erkrankung äussert sich im Gegenteil durch starke Beeinträchtigung des Befindens, lange Dauer, Komplikationen, d. h. Beteiligung von Organen, die im allgemeinen von der Krankheit nicht betroffen werden, bleibende Störungen in wichtigen Organen und schliesslich als schwerste Erkrankung in tödlichem Ausgang. In erweitertem Sinne spricht man nicht nur im einzelnen Falle von einer leichten bzw. schweren Erkrankung, sondern von leichten beziehungsweise schweren Krankheiten, und versteht darunter solche Krankheiten, die in der Mehrzahl der

Fälle unter dem Bilde der oben als leicht, bzw. als schwer charakterisierten Erkrankungen verlaufen. Eine solche Definition kann natürlich nicht genügen. Es handelt sich vielmehr darum, zu suchen, ob sich nicht eine Definition finden lässt, die, wenigstens im Prinzip, eine quantitative Feststellung erlaubt. Da liegt es nun nahe, eine rein energetische Definition zu wählen.

Jedes Leben ist mit der Leistung von Arbeit verbunden, selbst dann, wenn das Individuum im Sinne der Sprache nicht „arbeitet“. Wir wollen die Arbeit, die ein Individuum leistet, indem es irgend eine körperliche Tätigkeit ausführt, als „äussere Arbeit“ bezeichnen, während wir die von den Organen geleistete physikalische und chemische Arbeit als „innere Arbeit“ bezeichnen. Die äussere Arbeit lässt sich in vielen Fällen leicht direkt messen, wo es sich z. B. um mechanische Arbeit handelt. Die innere Arbeit muss prinzipiell messbar sein, denn jede Art von Arbeitsleistung lässt sich berechnen, wenn die in Betracht kommenden Grössen bekannt sind, was allerdings im Organismus für die wenigsten Arbeitsleistungen der Fall ist, von der mechanischen Leistung des Herzens abgesehen. Wir hätten also:

$$\text{Gesamtarbeit} = \text{Innere} + \text{äussere Arbeit.}$$

Die innere Arbeit in einem Minimalbetrag ist eine *conditio sine qua non* des Lebens. Die äussere Arbeit in irgendwelcher Form kann zwar, falls das Individuum leistungsfähig bleiben will, auf die Dauer nicht unterbleiben. Für kürzere oder längere Zeit hingegen ist das möglich. Wir haben dann, theoretisch gesprochen, ein Minimum von äusserer Arbeit, praktisch gesprochen, eine äussere Arbeit vom Werte Null. Jede Leistung von äusserer Arbeit ist mit einer Steigerung der innern Arbeit, wenigstens in einem bestimmten Teil des Systems, verbunden. Die Krankheit besteht nun, energetisch gesprochen, in einer Veränderung der innern Arbeit. Man würde also die Intensität der Krankheit messen durch die Änderung der gesamten innern Arbeit gegenüber dem normalen Zustande des Individuums unter gleichen äussern Umständen, da ja die Krankheit kein Wesen ist, das als ganzes gemessen werden kann.

Die so definierte Intensität wäre aber offenbar nicht ein Mass der Intensität des pathologischen Geschehens, in dem dasselbe rein zum Ausdruck käme. Es ist vielmehr anzunehmen, dass durch Regulation die Mehrarbeit an einzelnen Orten so viel als möglich durch Herabsetzung der Arbeit an andern Orten kompensiert wird und eine relativ grosse Abweichung vom Normalen könnte durch gute Kompensation sehr weitgehend verschwinden, während bei weniger gut

schieden, sondern wird auch beim selben Individuum demselben Erreger gegenüber nicht unter allen Umständen gleich sein. Momente, die die Widerstandskraft des Individuums erhöhen, werden ihn erhöhen, während alle Momente, die die Widerstandskraft herabsetzten ihn erniedrigen.

Sei nunmehr  $t_i$  der Zeitpunkt des Ausbruches der manifesten Erscheinungen,  $P_i$  die dann vorhandene Zahl der Erreger resp. die Konzentration der Toxine, dann haben wir:

$$\begin{aligned}
 P_i &= P_o \cdot \exp \left[ a t_i - \frac{1}{2} b t_i^2 \right] \\
 \text{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) &= a t_i - \frac{1}{2} b t_i^2 \\
 t_i^2 - \frac{2a}{b} t_i + 2 \text{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) \frac{1}{b} &= 0 \\
 t_i &= \frac{a}{b} \pm \sqrt{\frac{a^2}{b^2} - 2 \text{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) \frac{1}{b}} \dots \dots (5)
 \end{aligned}$$

Man erhält also, sofern die Diskriminante positiv ist, zwei Werte für  $t_i$ , die symmetrisch zur Maximalordinate liegen, was zu erwarten war, falls der Wert von  $P_i$  kleiner ist, als der Maximalwert von  $P$ . Von diesen beiden Werten entspricht nur der erste der Inkubationszeit, der der negativ genommenen Wurzel entspricht. Es ist ja wohl nicht gut annehmbar, dass der Organismus auf die viel grössere Menge von Erregern, wie sie zwischen den beiden Werten  $P_i$  auftreten, nicht reagiere, und erst dann auf den Wert  $P_i$ , wenn er zum zweiten Mal erreicht wird.

Wir erhalten also für  $t_i$

$$t_i = \frac{a}{b} - \sqrt{\frac{a^2}{b^2} - 2 \text{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) \frac{1}{b}}$$

Damit  $t_i$  reell wird, muss sein

$$\frac{a^2}{b^2} \geq \frac{2}{b} \text{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right)$$

$$\text{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) \leq \frac{a^2}{2b}$$

$$P_i \leq P_o \cdot \exp \left[ \frac{a^2}{2b} \right]$$

d. h. der Wert  $P_i$  muss kleiner sein als der Maximalwert von  $P$ , was die Kurve ohne weiteres erwarten lässt.

Für die Diskussion ist der oben gefundene Ausdruck für  $t_i$  etwas unbequem. Er wird übersichtlicher, wenn wir die Wurzel nach dem binomischen Satz entwickeln, indem wir  $\frac{a}{b}$  vor das Wurzelzeichen nehmen. Wir erhalten dann

$$t_i = \frac{1}{a} \operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) + \frac{b}{2a^3} \overline{\operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right)^2} + \frac{b^2}{2a^5} \overline{\operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right)^3} + \frac{5b^3}{8a^7} \overline{\operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right)^4} + \dots$$

$$t_i = \frac{1}{a} \operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) \left\{ 1 + \frac{b}{2a^2} \operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) + \frac{b^2}{2a^4} \overline{\operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right)^2} + \dots \right\} \dots (6)$$

Diese Reihe ist konvergent, wenn  $\frac{2b}{a^2} \operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) < 1$ .

Die Inkubationszeit hängt also vor allem ab von dem Verhältnis der zum Manifestwerden der Krankheitserscheinungen nötigen Zahl der Erreger zu der ursprünglichen Zahl der Erreger, sowie von der relativen Virulenz der Erreger. Dabei ist der Einfluss der relativen Virulenz grösser als der der Zahl der Erreger, denn  $a$  kommt direkt im Nenner (in verschiedenen Potenzen) vor, während von dem Quotienten  $P_i/P_o$  nur der Logarithmus auftritt. Die in  $b$  sich äussernde Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus kommt demgegenüber nicht so sehr in Betracht. Ist  $P_i = P_o$ , so ist die Inkubationszeit gleich Null, was ja auch sein muss, da die Krankheit sofort ausbrechen muss, wenn der Schwellenwert für die Erreger schon von Anfang an erreicht ist. Eine weitere Vereinfachung von (6) können wir dann eintreten lassen, wenn  $b$  gegenüber  $a$  klein ist, was im allgemeinen wahrscheinlich der Fall sein wird. Ist dann nicht gleichzeitig  $P_i$  sehr klein gegenüber  $P_o$ , so können wir die Reihe in der Klammer nach dem ersten Glied abbrechen und erhalten als sehr einfache Näherungsformel

$$t_i \approx \frac{1}{a} \operatorname{Ln} \left( \frac{P_i}{P_o} \right) \dots \dots \dots (7)$$

Nun ist schon lange bekannt, dass für gewisse Infektionskrankheiten (z. B. Tetanus) eine kurze Inkubationszeit die Prognose verschlechtert. Die Formel ergibt klar, dass eine kurze Inkubationszeit entweder die Folge einer sehr starken relativen Virulenz der Erreger ist oder einer „massiven“ Infektion, d. h. einer Infektion mit einer sehr grossen Menge von Erregern, die dem Schwellenwert nahekommt, oder auch einer Kombination von beiden. Das Gegenteil gilt für eine lange Inkubationszeit, was wohl keiner weiteren Erläuterung bedarf. Ebenso ist im allgemeinen eine rasche Entwicklung der Krankheit

zur vollen Höhe von ungünstiger Bedeutung, was dann vorkommt, wenn die Kurve steil ansteigt. Das ist der Fall, wenn  $a$  gegenüber  $b$  gross ist. Er handelt sich dann um eine grosse relative Virulenz der Erreger und eine schwache Steigerung der initialen Resistenz des Organismus, also um dieselben Ursachen, die eine kurze Inkubationszeit bedingen.

Denken wir uns nun eine Gesamtheit von Individuen, die alle einer bestimmten Infektion ausgesetzt sind und von denen ein gewisser Prozentsatz von der Krankheit befallen wird. Dabei sind nun unter normalen Verhältnissen die Werte  $a$ ,  $b$ ,  $P_0$  und  $P_i$  für die verschiedenen Individuen verschieden. Andererseits aber dürfen wir annehmen, dass die Werte für die einzelnen Individuen sich in ähnlicher Weise um den Durchschnitt gruppieren, wie das für andere messbare Eigenschaften der Individuen einer Gruppe der Fall ist. Solche Verteilungen lassen sich nun häufig mit grosser Annäherung durch Gauss'sche Fehlerkurven darstellen, womit natürlich nicht gesagt sein soll, dass nun die Gauss'sche Fehlerkurve die Verteilungskurve für alle möglichen biologischen Eigenschaften sei, wie das früher ohne weiteres angenommen wurde. Wichtig ist aber, dass infolge der sehr verwickelten Bedingungen, wie sie den biologischen Erscheinungen zugrunde liegen, Verteilungskurven entstehen, die ähnliche gestaltliche Verhältnisse zeigen, wie die Gauss'sche Fehlerkurve. Nun hat Bruns gezeigt, dass man jede solche Kurve durch eine unendliche Reihe darstellen kann (resp. geometrisch durch unendlich viele Kurven, die mit der Gauss'schen Kurve in Beziehung stehen). Als erstes Glied der Reihe erscheint die Gauss'sche Fehlerfunktion, während die folgenden Glieder die mit bestimmten aus der „Verteilungstafel“ zu berechnenden Koeffizienten multiplizierten Ableitungen der Gauss'schen Fehlerfunktion sind. In den Fällen, wo die Asymmetrie der Verteilung nicht sehr ausgesprochen ist, genügen die drei ersten Glieder der Reihe, um die Verteilung mit genügender Annäherung darzustellen, oft sogar schon das erste Glied. Das heisst also: die Gauss'sche Fehlerfunktion erscheint als erste und in vielen Fällen genügend angenäherte Darstellung einer empirisch gegebenen Verteilungsfunktion. Diese Art der Betrachtung scheint mir ein gewisses Licht auf die Analyse vieler biologischer Verhältnisse zu werfen und auch geeignet zu sein, die übermässige Wertschätzung, deren sich die Gauss'sche Kurve speziell bei den Biologen erfreut, auf das richtige Mass zurückzuführen. Man könnte ihre Rolle mit der Rolle der linearen Funktion bei der Interpolation vieler Funktionen vergleichen. Vielleicht bestehen zwischen beiden auch noch



innigere Beziehungen, worauf eventuell der durch die Intensitätsfunktionen vermittelte Zusammenhang zwischen beiden hinweisen könnte. Die Gauss'sche Kurve als Verteilungskurve für einen gegebenen biologischen Kollektivgegenstand wird in der Variationsstatistik auf anderm Wege abgeleitet. Es scheint mir aber nicht ausgeschlossen, dass sich für viele Fälle der von mir gewählte, über die Intensitätsfunktionen führende Weg auch als fruchtbar erweisen könnte.

Interessant ist nun, dass, wie J. Haag, auf Beobachtungen von Levy-Bing und Gerbay fussend, gefunden hat, die Inkubationszeit für die Syphilis durch das Gauss'sche Gesetz mit sehr grosser Annäherung dargestellt wird. So gut sogar, dass, falls die zugrundeliegende Verteilung wirklich dem Gauss'schen Gesetz entspräche, die rein zufälligen Abweichungen im allgemeinen grösser wären, als im Material von Levy-Bing und Gerbay. (2)

Wir können darin eine empirische Bestätigung unserer theoretischen Schlüsse sehen und erwarten, dass es sich bei andern Infektionskrankheiten ähnlich verhalten werde. Dass dabei von Haag die Bedeutung des speziellen Gauss'schen Gesetzes überschätzt wird, habe ich (l. c.) betont. Eine Anregung, die Verhältnisse bei der Grippe zu prüfen, hat bis jetzt noch keinen Anklang gefunden, da sich Betrachtungen dieser Art der etwas schematischen Betrachtungsweise der heutigen Medizin gegenüber dem Problem der Inkubationszeit noch nicht durchzusetzen vermochten.

Man wird sich natürlich fragen, ob Formel (7) nicht doch einer, wenn auch sehr rohen quantitativen Auswertung zugänglich sei. Darauf ist zu antworten, dass davon z. Z. für den Menschen noch keine Rede sein kann, wohl aber eventuell auf dem Gebiete der experimentellen Tierpathologie. Man hätte im Prinzip so vorzugehen, dass man mehrere Tiere, die durch Abstammung, Aufzucht etc. die weitestgehende Ähnlichkeit haben, heranzöge, so dass man annehmen könnte, dass die das pathologische Geschehen bestimmenden Parameter  $a$  und  $b$  die gleichen seien. Wird dann bei allen die gleiche Menge von Erregern eingeführt, so muss die Krankheit bei allen nach der gleichen Zeit auftreten oder wenigstens dürfen die Zeiten nur wenig von einander differieren. Ist dies der Fall, so dürfte man die angenommenen Voraussetzungen als einigermaßen adäquate Beschreibung der tatsächlichen Verhältnisse betrachten und könnte dazu übergehen, sich eine Vorstellung von der Grösse der Parameter zu machen. Zu diesem Zwecke würden die verschiedenen Tiere mit verschiedenen — der einfachern Berechnung halber am besten mit systematisch

Die Konstante  $C$  bestimmt sich aus den Anfangsbedingungen, wo die Konzentration der Toxine in dem betrachteten Organ gleich Null ist zu Null. Wir haben also für  $c_i$  den Ausdruck

$$c_i = \kappa(c_e)_0 \frac{kO}{v_i} \cdot \exp \left[ -\frac{Ok}{v_i} t \right] \int_0^t \exp \left[ \left( a + \frac{Ok}{v_i} \right) t - \frac{1}{2} b t^2 \right] dt$$

Für die Diskussion sowie die numerische Berechnung ist es bequemer, das Integral durch Einführung einer neuen Variablen umzuformen. Man setzt

$$\frac{b}{2} \left( t - \frac{a + \frac{Ok}{v_i}}{b} \right)^2 = x^2$$

und erhält

$$c_i = \kappa(c_e)_0 \frac{kO}{v_i} \exp \left[ \frac{\left( a + \frac{Ok}{v_i} \right)^2}{2b} - \frac{Ok}{v_i} t \right] \int_{-\frac{a + \frac{Ok}{v_i}}{\sqrt{2b}}}^{\left( t - \frac{a + \frac{Ok}{v_i}}{b} \right) \sqrt{\frac{b}{2}}} \exp [-x^2] dx \sqrt{\frac{2}{b}}$$

Setzt man noch für das Integral die entsprechenden Werte der Funktion  $\Phi(t)$ , die durch die Gleichung

$$\Phi(t) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^t \exp [-x^2] dx$$

definiert ist, so erhält man schliesslich

$$c_i = \kappa(c_e)_0 \frac{kO}{v_i} \exp \left[ \frac{\left( a + \frac{kO}{v_i} \right)^2}{2b} - \frac{kO}{v_i} t \right] \left\{ \Phi \left( \frac{a + \frac{kO}{v_i}}{\sqrt{2b}} \right) + \Phi \left( t \sqrt{\frac{b}{2}} - \frac{a + \frac{kO}{v_i}}{\sqrt{2b}} \right) \right\} \sqrt{\frac{\pi}{2b}}$$

Dieser Ausdruck ist etwas kompliziert, sodass eine allgemeine Diskussion etwas schwierig wäre, weshalb wir uns mit einer oberflächlichern begnügen wollen. Wir können den Ausdruck, soweit von  $t$  abhängige Ausdrücke in Frage kommen, in zwei Teile zerlegen.

Der erste, nämlich  $\exp \left[ \frac{\left( a + \frac{kO}{v_i} \right)^2}{2b} - \frac{kO}{v_i} t \right]$  nimmt mit wachsendem  $t$

ab und strebt für grössere Wert von  $t$  rasch der Null zu. Der zweite, durch die geschweifte Klammer bezeichnete Faktor hat für  $t=0$  den

Wert Null und wächst mit  $t$ . Den Maximalwert 1 erreicht der zweite Summand erst für  $t = \infty$ . Praktisch aber ist die Konvergenz gegen den Grenzwert 1 so stark, dass schon  $\Phi(3)$  sich von 1 nur noch um etwa zwei Einheiten der 5. Dezimale unterscheidet.

Die Kurve wird also, vom Werte Null ausgehend, ein Maximum erreichen und dann wieder abfallen, um sich dem Wert Null asymptotisch zu nähern. Die Lage des Maximums hängt bei gegebenen Werten von  $a$  und  $b$  von den Werten von  $k$ ,  $O$  und  $v_i$  ab. Je grösser  $k$ , um so näher liegt das Maximum von  $c_i$  demjenigen von  $c_e$ , denn der Ausgleich der Konzentrationsdifferenz findet dann rasch statt. Je kleiner  $k$ , um so weiter verschiebt sich das Maximum von  $c_i$  und um so weniger gross wird es gleichzeitig. Bei grossem  $k$  diffundiert das Toxin andererseits auch wieder rasch aus den Zellen heraus, bei kleinen  $k$  dagegen dauert es längere Zeit, bis alles Toxin herausdiffundiert ist. Ist  $k$  sehr klein, so findet nur eine sehr schwache Diffusion des Toxins in die Zellen hinein statt, besonders wenn  $\alpha$  noch klein ist. Das Toxin hat dann, wie man zu sagen pflegt, keine „Affinität“ zu den betr. Zellen. Ob überhaupt eine solche Affinität im chemischen Sinne besteht, die durch bestimmte aufeinander passende Gruppen im Zelleiweiss und im Toxin bedingt sein soll, nach Auffassung der Ehrlichschen Schule, ist noch sehr fraglich. Mir scheint die physikalisch-chemische Auffassung, wie sie von anderer Seite vertreten wird, weniger hypothetisch.

Die Berücksichtigung der verschiedenen Diffusionsgeschwindigkeiten der verschiedenen Toxine in die Zellen der verschiedenen Organe könnte auch Licht werfen auf das verschiedene zeitliche Auftreten der verschiedenen Organaffektionen. Speziell wäre bei solchen Organen, die einen kleinen Diffusionskoeffizienten gegenüber einem bestimmten Toxin haben, zu erwarten, dass sich die „Erkrankung“ erst relativ spät zeigt, d. h. wenn eben die Toxinkonzentration in dem betreffenden Organ eine gewisse Schwellenhöhe erreicht hat.

Denken wir uns nun die (4) gegebenen Kurve der Toxinkonzentration im Blut aufgezeichnet, sowie die Kurven der Toxinkonzentration in den verschiedenen Organen, die sich infolge der Verschiedenheit der Werte  $\alpha$ ,  $k$ ,  $O$ ,  $v_i$  eventuell ziemlich voneinander unterscheiden, sowohl in bezug auf den Maximalwert, als auch in bezug auf die Lage desselben. Wir haben dann ein anschauliches Bild des Verlaufes der Erkrankung der einzelnen Organe. Je nachdem sich nun die Maxima der einzelnen „Organkurven“, wie wir sie kurz nennen wollen, mehr oder weniger zusammendrängen, verläuft die Erkrankung mehr oder weniger rasch. Der Höhepunkt der ganzen Erkrankung wird nach

dieser Auffassung dort liegen, wo sich die Maxima der Kurven befinden, d. h. wir werden eventuell nicht nur ein Maximum haben, sondern eine ganze Reihe und wir werden die Periode, innerhalb deren sie liegen, im klinischen Sinne als Höhe„punkt“ der Krankheit bezeichnen. Damit haben wir uns wenigstens ein prinzipielles Verständnis für den Ablauf der Infektionskrankheiten eröffnet und wir werden uns nicht wundern, wenn wir sehen, dass in einer ganzen Reihe von Fällen eine Krankheit, die gewöhnlich „kritisch“ abfällt, d. h. wo Temperatur und Puls sowie die andern Erscheinungen brüsk zurückgehen, lytisch abfällt, d. h. die Erscheinungen langsam zurückgehen. Im erstern Fall sind eben die Maxima der Organkurven nahe beieinander, während sie im zweiten weiter auseinander liegen. Ein prinzipieller Unterschied liegt aber von unserm Standpunkt aus nicht darin und es bleibt so die Einheit der Auffassung in der Kontinuität des Geschehens gewahrt, was entschieden ein Vorteil ist.

Auch das Problem des Insuffizientwerdens eines Organs oder Organsystems ist im Lichte unserer Auffassungen ohne weiteres verständlich. Wir wollen als Beispiel das Herz nehmen, da das in praxi die grösste Rolle spielt. Das normale Funktionieren des Herzens ist an eine normale Zusammensetzung des Substrates gebunden. Wir können annehmen, dass unter diesen Umständen eine bestimmte maximale Arbeit geleistet werden kann, wenn der diese maximale Arbeit auslösende Reiz auf das Herz wirkt. Verändert sich nun das Substrat in dem Sinne einer Verschlechterung, so wird die maximale Arbeitsleistung sinken. Diffundieren nun von aussen Toxine in die Zellen hinein, so bewirken sie Veränderungen in dem kolloiden Milieu, die ihren Einfluss im Sinne der Herabsetzung der Leistungsfähigkeit bemerkbar machen. Je höher die Toxinkonzentration in den Zellen, um so mehr wird die Leistungsfähigkeit herabgesetzt sein, womit natürlich nicht gesagt ist, dass dies proportional geschehen müsse. Es kann vielmehr irgend eine Funktion der Konzentration sein, die wir nicht kennen. Jedenfalls dürfen wir aber auch hier annehmen, dass das Unvermögen, eine bestimmte Arbeit zu leisten, eintreten wird, wenn eine bestimmte Konzentration der Toxine in den Zellen erreicht ist. Diese Schwellenkonzentration wird um so rascher erreicht, je grösser  $a$ ,  $k$ ,  $\alpha$ ,  $O$  und je kleiner  $b$  und  $v_i$  ist. Eine kurze Zeit bis zum Insuffizientwerden eines Organs zeigt also, analog wie eine kurze Inkubationszeit an, dass es sich um grosse relative Virulenz der Erreger oder wenig starke Reaktionskraft des Organismus handelt, oder auch um eine sehr massive Infektion, resp. um eine Kombination der genannten Bedingungen. Daneben kommen dann noch die Werte von  $k$ ,  $\alpha$ ,  $O$  und  $v_i$

in Betracht, die wir bei der Frage der Inkubationszeit noch nicht berührt hatten, deren Bedeutung aber ohne weiteres klar sein dürfte.

Noch einen Schritt weiter und wir stehen vor der Frage, wann der Tod in einer Infektionskrankheit eintritt. Offenbar dann, wenn im Sinne der obigen Ausführungen die Konzentration der Toxine in einem lebenswichtigen Organ eine solche Höhe erreicht hat, dass es die für den Unterhalt des Lebens notwendige minimale Arbeit nicht mehr verrichten kann. Es wird also der Tod durch Insuffizienz desjenigen Organs eintreten, bei dem diese Schwellenkonzentration am frühesten erreicht ist, was ja, wie wir oben gesehen, von einer ganzen Reihe von Umständen abhängen wird. Sind in dem Ausdruck für die Toxinkonzentration in einem gegebenen Organ einzelne Grössen gegenüber andern klein, so können sie, wenn sie in additiver Verbindung auftreten, weggelassen werden, wodurch das Problem vereinfacht wird.

Unsere Betrachtungen werfen nun auch einiges Licht auf interessante Verhältnisse, wie sie in einer vor mehr als 10 Jahren erschienenen Arbeit von John Brownlee aufgedeckt wurden (3). Die Aufgabe, die Brownlee sich stellte, war die, für die Prognose der akuten Infektionskrankheiten objektivere Anhaltspunkte zu finden, als das bis dato der Fall war. Nach Brownlee ist der Prozess, durch welchen der Arzt im konkreten Fall zur Prognose kommt, in weitgehendem Masse unterbewusst. Er suchte daher die verschiedenen Momente im Laufe einer Infektionskrankheit quantitativ zu erfassen und daraus solche hervorzuheben, die ihm einen Schluss auf die Prognose erlauben würden. Er fand dabei sehr interessante Tatsachen, von denen ich einige kurz erörtern will.

Es zeigte sich z. B., dass bei einer grösseren Reihe von Fällen von „Typhus-Fieber“ die durchschnittliche Länge der Krankheit bis zur Genesung, resp. bis zum Tode ziemlich konstant war. Die einzelnen Daten verteilten sich um diese Mittelwerte im grossen ganzen so, dass sich die Hauptzahl um den Mittelwert gruppierte, während die weiterabliegenden seltener waren, also analog wie bei andern biologischen Merkmalen einer Gruppe.

Ähnlich verhielt es sich mit dem Zeitpunkt, wo sich die ersten Zeichen von Herzinsuffizienz zeigten, d. h. wo eine Stimulation des Herzens als nötig erachtet wurde. Interessant ist nun besonders die sehr enge Beziehung zwischen Datum der Stimulationsnotwendigkeit und Sterbenswahrscheinlichkeit. Je früher die Insuffizienz im Laufe der Krankheit auftrat, um so grösser war die Sterbenswahrscheinlichkeit; sie nahm mit der Zeit fast linear ab, so dass man also darin ein Symptom von prognostischer Wichtigkeit hätte. Im Lichte unserer

vorangegangenen Ausführungen erscheint diese Beobachtung ganz begreiflich, denn sie sagt eben nichts anderes aus, als eine kurze Inkubationszeit, ein rasches Ansteigen der Krankheit zur vollen Höhe u. a. Erscheinungen; nämlich, dass es sich um einen um so schwerern Fall handelt, je früher das Herz Zeichen von Insuffizienz zeigt, wobei die die Schwere des Falles bedingenden Momente ebensogut im Körper als in den Erregern gelegen sein können.

Es sind natürlich noch andere Wege denkbar, auf denen das uns beschäftigende Problem in Angriff genommen werden kann. Ich habe nur denjenigen gewählt, der mir am leichtesten gangbar erschien. Dass das Problem dadurch noch nicht gelöst ist, brauche ich wohl nicht zu betonen, ebensowenig wie die Tatsache, dass es sich, sobald die aus äusserst einfachen Voraussetzungen abgeleiteten Schlüsse auf wirkliche biologische Verhältnisse übertragen wurden, nur um grobe Näherungen handeln kann. Wenn vom Standpunkt des Mediziners aus der Aufwand an mathematischen Formeln etwas reichlich erscheint, so müsste ich dazu bemerken, dass es sich ja nicht darum handelt, à tout prix ohne Mathematik auszukommen, wie es leider bei den Medizinern fast allgemein Gewohnheit ist. Massgebend für die gewählte mathematische Form der Betrachtung waren für mich u. a. besonders 2 Umstände: Erstens zwingt die mathematische Behandlung dazu, die Voraussetzungen auf denen man aufbaut, so bestimmt als möglich zu formulieren. Zweitens leistet sie bessere Gewähr dafür, dass die aus den aufgestellten Prämissen auf rein rechnerischem Wege abgeleiteten Schlüsse nicht irgend welche neuen Voraussetzungen involvieren, die sich im Laufe des Denkprozesses unbemerkt eingeschlichen haben; eine Möglichkeit, die bei dem „gewöhnlichen“ Denken sehr leicht eintreten kann, wenn es sich um kompliziertere Verhältnisse handelt. Zwar werden bei der Diskussion der Formeln u. U. noch weitere Voraussetzungen gemacht, um möglichst einfache Verhältnisse zu erhalten. Sie müssen aber immer ausdrücklich formuliert werden. Diese Vorteile der mathematischen Behandlung gegenüber der nicht mathematischen scheinen mir schon an und für sich zugunsten der erstern zu sprechen, selbst in Fällen, wo eine quantitative Verifizierung der Schlüsse nicht möglich ist.

### Zusammenfassung.

Es wird in der Arbeit der Versuch gemacht, den Verlauf der Infektionskrankheiten in grossen allgemeinen Zügen aus einigen plausiblen Annahmen über die Vermehrung der Infektionserreger sowie über die Abwehrreaktionen des befallenen Organismus abzuleiten. Da-

bei zeigt es sich, dass die auf diese Weise gewonnenen Schlüsse zu Folgerungen führen, die z. T. bereits durch die Erfahrung bestätigt sind. Die hier vertretene Auffassung gestattet eine einheitliche Auffassung einer Reihe von Erscheinungen, deren Zusammenhang sonst nicht so ohne weiteres als gegeben erscheint. Sie sucht also qualitative Unterschiede so viel als möglich in quantitative aufzulösen, wodurch eine „kontinuierliche“ Auffassung der Erscheinungen ermöglicht wird. Eine quantitative Prüfung der Ergebnisse scheint z. Z. am Menschen infolge der komplizierten Verhältnisse als ausgeschlossen, doch ist die Möglichkeit einer experimentellen Prüfung am Tier dargestellt.

### Literaturverzeichnis.

1. L. G. Du Pasquier: Esquisse d'une nouvelle théorie de la population. Vierteljahrsschrift der Naturf. Ges. Zürich. 63. Jahrg. Heft 1 u. 2.
2. M. J. Haag: Sur une application de la loi de Gauss à la Syphilis. Comptes rendus T. 166, pag. 673. (Referiert u. kritisch besprochen von J. Aebly im Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte 1919, No. 11.)
3. John Brownlee: Statistical Studies in Immunity. Biometrika Band V, 1906 u. 07.